

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391985** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2023.09.29(22) Дата подачи заявки
2019.06.25

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

(54) **ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА**(31) **62/690,540**(32) **2018.06.27**(33) **US**(62) **202092899; 2019.06.25**

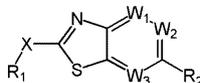
(71) Заявитель:
**ПИТИСИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)**

(72) Изобретатель:

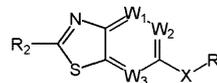
**Чжан Наньцзин, Бабу Суреш,
Барраза Скотт Дж., Бхаттачария
Анурадха, Чэнь Гуанмин, Карп
Гари Митчелл, Кэссик Эндрю Дж.,
Мадзогги Энтони Р., Моон Йоунг-
Чоон, Нарасимхан Яна, Сидоренко
Надя, Турпофф Энтони, Уолл Мэттью
Дж., Янь Умин (US)**

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

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям, их формам и фармацевтическим композициям и к способам применения таких соединений их форм или композиций для лечения или облегчения болезни Гентингтона.



(I)



(II)

В частности, настоящее изобретение относится к замещенным бензотиазольным соединениям формулы (I), их формам и фармацевтическим композициям и к способам применения таких соединений, их форм или композиций для лечения или облегчения болезни Гентингтона.

A1**202391985****202391985****A1**

ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГЕНТИНГТОНА

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

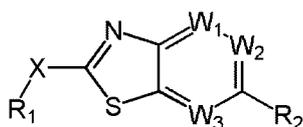
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

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

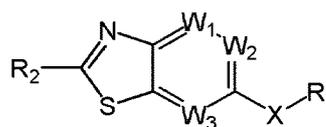
Полное содержание всех цитируемых в изобретении документов включено в настоящее изобретение путем ссылки на эти документы.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Аспект настоящего изобретения включает соединения, включающие соединение формулы (I) или формулы (II):



(I)



(II)

или его формы, где R₁, R₂, X, W₁, W₂ и W₃ определены в изобретении.

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

Аспект настоящего изобретения включает способ применения соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы или композиции для лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы или композиции.

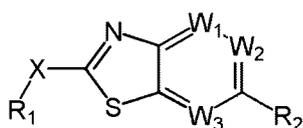
Аспект настоящего изобретения включает способ применения соединения формулы (I) или его формы для лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы.

Аспект настоящего изобретения включает способ применения соединения формулы (I) или его формы в производстве лекарственного препарата для лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества лекарственного препарата.

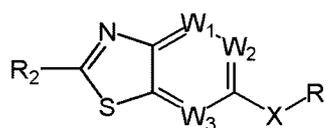
Аспект настоящего изобретения включает способ применения соединения формулы (I) или его формы в комбинированном продукте с одним или более терапевтическими средствами для лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его формы в комбинации с эффективным количеством одного или более лекарственных средств.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Аспект настоящего изобретения относится к соединениям, включающим соединение формулы (I) или формулы (II):



(I)



(II)

или к их формам, где

W_1 , W_2 и W_3 представляют собой независимо $C-R_a$ или N;

R_a в каждом конкретном случае, независимо выбирают из водорода, циано, галогена, гидроксид, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил-карбонила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси-карбонила, amino, C_{1-6} алкиламино, $(C_{1-6}$ алкил) $_2$ -амино, amino- C_{1-6} алкила и гидроксид- C_{1-6} алкила;

X выбирают из N- R_b , O или химической связи;

R_b выбирают из водорода и C_{1-6} алкила;

R_1 выбирают из C_{3-10} циклоалкила и гетероциклила,

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7 членную моноциклическую, 6-10 членную бициклическую или 13-16 членную полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S, и

где, в каждом конкретном случае, C₃₋₁₀циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен с помощью одного, двух, трех или четырех заместители R₃ и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R₄, или,

где, в качестве варианта, в каждом конкретном случае, C₃₋₁₀циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен с помощью одного, двух, трех, четырех или пяти заместителей R₃;

R₃ в каждом конкретном случае, независимо выбирают из циано, галоген, гидроксид, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкил-карбонила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси-карбонила, амино, C₁₋₆алкил-амино, (C₁₋₆алкил)₂-амино, амино-C₁₋₆алкила и гидроксид-C₁₋₆алкила;

R₄ выбирают из C₃₋₁₀циклоалкила, фенила, гетероциклила и гетероарила;

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7 членную моноциклическую, 6-10 членную бициклическую или 13-16 членную полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S,

где гетероарил представляет собой 3-7 членную моноциклическую или 6-10 членную бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S, и

где, в каждом конкретном случае, C₃₋₁₀циклоалкил, фенил, гетероциклил и гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух или трех заместителей R₇;

R₂ выбирают из фенила и гетероарила,

где гетероарил представляет собой 3-7 членную моноциклическую или 6-10 членную бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S,

где, в каждом конкретном случае, фенил и гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух или трех заместителей R₅ и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R₆, или

где, в качестве варианта, в каждом конкретном случае, фенил и гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R₅;

R₅ в каждом конкретном случае, независимо выбирают из циано, галогена, гидроксид, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкил-карбонила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси-карбонила, C₁₋₆алкокси-карбонил-C₁₋₆алкила, карбоксила, C₁₋₆алкил-карбоксила, амино, C₁₋₆алкил-амино, (C₁₋₆алкил)₂-амино, амино-C₁₋₆алкила, амино-карбонила и гидроксид-C₁₋₆алкила;

R₆ выбирают из C₃₋₁₀циклоалкила, фенила, фенил-C₁₋₆алкокси, фенил-окси, гетероциклила и гетероарила;

где гетероцикл представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7 членную моноциклическую, 6-10 членную бициклическую или 13-16 членную полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S,

где гетероарил представляет собой 3-7 членную моноциклическую или 6-10 членную бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S, и

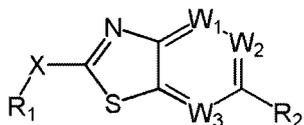
где, в каждом конкретном случае, C₃₋₁₀циклоалкил, фенил, гетероцикл и гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух или трех заместителей R₇; и

R₇ в каждом конкретном случае, независимо выбирают из циано, галогена, гидроксигруппы, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкил-карбонила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси-карбонила, amino, C₁₋₆алкил-amino, (C₁₋₆алкил)₂-amino, amino-C₁₋₆алкила и гидроксигруппы-C₁₋₆алкила;

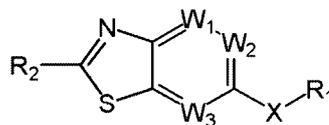
где форму соединения выбирают из группы, состоящей из его солевой, гидратной, сольватной, рацематной, энантиомерной, диастереомерной, стереоизомерной и таутомерной формы.

АСПЕКТЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Другой аспект настоящего изобретения включает соединение формулы (I) или формулы (II):



(I)



(II)

или его формы, где:

W₁, W₂ и W₃ представляют собой независимо C-R_a или N;

R_a в каждом конкретном случае, независимо выбирают из водорода, циано, галогена, гидроксигруппы, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкил-карбонила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси-карбонила, amino, C₁₋₆алкил-amino, (C₁₋₆алкил)₂-amino, amino-C₁₋₆алкила и гидроксигруппы-C₁₋₆алкила;

X выбирают из N-R_b, O или химической связи;

R_b выбирают из водорода и C₁₋₆алкила;

R₁ выбирают из C₃₋₁₀циклоалкила и гетероцикла,

где гетероцикл представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7 членную моноциклическую, 6-10 членную бициклическую или 13-16 членную полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S, и

где, в каждом конкретном случае, C₃₋₁₀циклоалкил и гетероцикл необязательно замещен с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R₃ и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R₄, или,

где, в качестве варианта, в каждом конкретном случае, C_{3-10} циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен с помощью одного, двух, трех, четырех или пяти заместителей R_3 ;

R_3 в каждом конкретном случае, независимо выбирают из циано, галогена, гидроксид, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил-карбонила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси-карбонила, amino, C_{1-6} алкил-amino, (C_{1-6} алкил) $_2$ -amino, amino- C_{1-6} алкила и гидроксид- C_{1-6} алкила;

R_4 выбирают из C_{3-10} циклоалкила, фенила, гетероциклила и гетероарила;

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7 членную моноциклическую, 6-10 членную бициклическую или 13-16 членную полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S,

где гетероарил представляет собой 3-7 членную моноциклическую или 6-10 членную бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S, и

где, в каждом конкретном случае, C_{3-10} циклоалкил, фенил, гетероциклил и гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух или трех заместителей R_7 ;

R_2 выбирают из фенила и гетероарила,

где гетероарил представляет собой 3-7 членную моноциклическую или 6-10 членную бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S,

где, в каждом конкретном случае, фенил и гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух или трех заместителей R_5 и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_6 , или,

где, в качестве варианта, в каждом конкретном случае, фенил и гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R_5 ;

R_5 в каждом конкретном случае, независимо выбирают из циано, галогена, гидроксид, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил-карбонила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси-карбонила, C_{1-6} алкокси-карбонил- C_{1-6} алкила, карбоксил, C_{1-6} алкил-карбоксила, amino, C_{1-6} алкил-amino, (C_{1-6} алкил) $_2$ -amino, amino- C_{1-6} алкила, amino-карбонила и гидроксид- C_{1-6} алкила;

R_6 выбирают из C_{3-10} циклоалкила, фенила, фенил- C_{1-6} алкокси, фенил-окси, гетероциклила и гетероарила;

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7 членную моноциклическую, 6-10 членную бициклическую или 13-16 членную полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S,

где гетероарил представляет собой 3-7 членную моноциклическую или 6-10 членную бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S, и

где, в каждом конкретном случае, C_{3-10} циклоалкил, фенил, гетероциклил и гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух или трех заместителей R_7 ; и

R_7 в каждом конкретном случае, независимо выбирают из циано, галогена, гидроксид, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил-карбонила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси-карбонила, amino, C_{1-6} алкил-amino, (C_{1-6} алкил)₂-amino, amino- C_{1-6} алкила и гидроксид- C_{1-6} алкила.

Один аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где W_1 , W_2 и W_3 представляют собой C- R_a .

Один аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где W_1 представляет собой N.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где W_1 представляет собой N, и W_2 и W_3 представляют собой C- R_a .

Один аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где W_2 представляет собой N.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где W_2 представляет собой N, и W_1 и W_3 представляют собой C- R_a .

Один аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где W_3 представляет собой N.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где W_3 представляет собой N, и W_1 и W_2 представляют собой C- R_a .

Один аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где W_1 и W_2 представляют собой N.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где W_1 и W_2 представляют собой N и W_3 представляет собой C- R_a .

Один аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где W_1 и W_3 представляют собой N.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где W_1 и W_3 представляют собой N, и W_2 представляет собой C- R_a .

Один аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где W_2 и W_3 представляют собой N.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где W_2 и W_3 представляют собой N, и W_1 представляет собой C- R_a .

Один аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где W_1 , W_2 и W_3 представляют собой N.

Один аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_a в каждом конкретном случае, независимо выбирают из водорода, циано, галогена, гидроксид, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил-карбонила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси-карбонила, amino, C_{1-6} алкил-amino, (C_{1-6} алкил)₂-amino, amino- C_{1-6} алкила и гидроксид- C_{1-6} алкила.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_a в каждом конкретном случае, независимо выбирают из водорода, циано, галогена, гидроксид и C_{1-6} алкокси.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_a представляет собой, в каждом конкретном случае, водород.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_a представляет собой, в каждом конкретном случае, циано.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_a представляет собой, в каждом конкретном случае, галоген, выбранный из брома, хлора, фтора и йода.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_a представляет собой, в каждом конкретном случае, галоген, выбранный из хлора и фтора.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_a представляет собой, в каждом конкретном случае, гидроксид.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_a представляет собой, в каждом конкретном случае, C_{1-6} алкокси, выбранный из метокси, этокси, пропокси, изопропокси и третбутокси.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_a представляет собой, в каждом конкретном случае, метокси.

Один аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где X выбирают из N- R_b , O или химической связи.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где X представляет собой N- R_b .

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где X представляет собой O.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где X представляет собой химическую связь.

Один аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_b выбирают из водорода и C_{1-6} алкила.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_b представляют собой водород.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_b представляет собой C_{1-6} алкил, выбранный из метила, этила, пропила, изопропила и третбутила.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_b представляет собой C_{1-6} алкил, выбранный из метила и этила.

Один аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_1 выбирают из C_{3-10} циклоалкила и гетероциклила,

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7 членную моноциклическую, 6-10 членную бициклическую или 13-16 членную

полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S, и

где, в каждом конкретном случае, C₃₋₁₀циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R₃ и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R₄, или,

где, в качестве варианта, в каждом конкретном случае, C₃₋₁₀циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен с помощью одного, двух, трех, четырех или пяти заместителей R₃.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₁ представляет собой C₃₋₁₀циклоалкил, выбранный из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклооктила, бицикло[2,2,1]гексанила и адамантила, необязательно замещенного с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R₃ и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R₄, или, в качестве варианта, необязательно замещенного с помощью одного, двух, трех, четырех или пяти заместителей R₃.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₁ представляет собой C₃₋₁₀циклоалкил, выбранный из циклобутила и циклогексила, необязательно замещенного с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R₃ и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R₄, или, в качестве варианта, необязательно замещенного с помощью одного, двух, трех, четырех или пяти заместителей R₃.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₁ представляет собой гетероциклил, выбранный из азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, 1H-азепинила, 2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепинила, азепанила, 1,4-дiazепанила, 1,2,5,6-тетрагидропиридинила, 1,2,3,6-тетрагидропиридинила, октагидроиндолизинила, октагидро-1H-пирроло[3,2-c]пиридинила, (3aS,7aR)-окта-гидро-1H-пирроло[3,2-c]пиридинила, 1-азабицикло[2,2,2]октила, 3-азабицикло[3,1,0]гексила, (1R,5S)-3-азабицикло[3,1,0]гексила, 3-азабицикло[3,2,1]октила, 8-азабицикло[3,2,1]октила, (1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октила, 8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-ила, (1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-ила, 9-азабицикло[3,3,1]нонила, (1R,5S)-9-азабицикло[3,3,1]нонила, 2,5-дiazа-бицикло[2,2,1]гептила, (1S,4S)-2,5-дiazабицикло[2,2,1]гептила, 1,4-дiazабицикло[3,1,1]гептила, 3,6-дiazабицикло[3,2,0]гептила, 2,5-дiazабицикло[2,2,2]октила, 1,4-дiazабицикло[3,2,1]октила, 3,8-дiazабицикло[3,2,1]октила, (1R,5S)-3,8-дiazабицикло[3,2,1]-октила, 1,4-дiazабицикло[3,2,2]нонила, 3,8-дiazабицикло[4,2,0]-октила, (1S,6R)-3,8-дiazабицикло[4,2,0]октила, (1R,6S)-3,8-дiazабицикло[4,2,0]октила, 2-азаспиро[3,3]гептила, 4,7-дiazа-спиро[2,5]октила, 2,6-дiazаспиро[3,3]гептила, 2,6-дiazаспиро-[3,4]октила, 1,6-дiazаспиро[3,5]нонила, 1,7-дiazаспиро[3,5]-нонила, 2,6-дiazаспиро[3,5]нонила, 2,7-дiazаспиро[3,5]нонила, 5,8-дiazаспиро[3,5]нонила, 1,7-дiazаспиро[4,4]нонила, 2,7-дiazа-спиро[4,4]нонила, 2,7-дiazаспиро[4,5]децила и 6,9-

диазаспиро-[4,5]децила, необязательно замещенного с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R_3 и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_4 , или, в качестве варианта, необязательно замещенного с помощью одного, двух, трех, четырех или пяти заместителей R_3 .

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_1 представляет собой гетероцикл, выбранный из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, 2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепинила, азепанила, 1,4-дiazепанила, 1,2,3,6-тетрагидропиридинила, октагидроиндолизинила, октагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридинила, (3aS,7aR)-окта-гидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридинила, 1-азабицикло[2,2,2]октила, 8-азабицикло[3,2,1]октила, (1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октила, 9-азабицикло[3,3,1]нонила, 3,8-диазабицикло[4,2,0]октила, (1S,6R)-3,8-диазабицикло[4,2,0]октила, (1R,6S)-3,8-диазабицикло-[4,2,0]октила, 2-азаспиро[3,3]гептила, 2,6-диазаспиро[3,3]-гептила, 1,6-диазаспиро[3,5]нонила, 1,7-диазаспиро[3,5]нонила, 2,6-диазаспиро[3,5]нонила, 2,7-диазаспиро[3,5]нонила и 2,7-диазаспиро[4,4]нонила, необязательно замещенного с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R_3 и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_4 , или, в качестве варианта, необязательно замещенного с помощью одного, двух, трех, четырех или пяти заместителей R_3 .

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_1 представляет собой гетероцикл, выбранный из азетидин-2-ила, азетидин-3-ила, тетрагидрофуран-3-ила, пирролидин-2-ила, пирролидин-3-ила, пиперидин-1-ила, пиперидин-2-ила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пиперазин-1-ила, пиперазин-2-ила, 1H-азепин-2-ила, 1H-азепин-3-ила, 1H-азепин-4-ила, 2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-4-ила, азепан-2-ила, азепан-3-ила, азепан-4-ила, 1,4-дiazепан-1-ила, 1,4-дiazепан-2-ила, 1,4-дiazепан-3-ила, 1,2,5,6-тетрагидро-пиридин-5-ила, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, октагидро-индолизин-7-ила, октагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ила, (3aS,7aR)-октагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ила, 1-аза-бицикло-[2,2,2]окт-4-ила, 3-азабицикло[3,1,0]гексан-3-ила, 3-азабицикло-[3,2,1]октан-8-ила, 8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ила, (1R,5S)-8-аза-бицикло[3,2,1]октан-3-ила, 8-азабицикло[3,2,1]-окт-2-ен-3-ила, (1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-3-ила, 9-азабицикло[3,3,1]-нон-3-ила, (1R,5S)-9-азабицикло[3,3,1]-нон-3-ила, 2,5-диаза-бицикло[2,2,1]гептан-2-ила, (1S,4S)-2,5-диазабицикло[2,2,1]-гептан-2-ил, 1,4-диазабицикло-[3,1,1]гептан-4-ила, 3,6-диаза-бицикло[3,2,0]гептан-3-ила, 3,6-диазабицикло[3,2,0]гептан-6-ила, 2,5-диазабицикло[2,2,2]-октан-2-ила, 1,4-диазабицикло[3,2,1]октан-4-ила, 3,8-диаза-бицикло[3,2,1]октан-3-ила, (1R,5S)-3,8-диазабицикло-[3,2,1]октан-3-ила, 1,4-диазабицикло[3,2,2]нон-4-ила, 3,8-диазабицикло[4,2,0]окт-8-ила, (1S,6R)-3,8-диазабицикло-[4,2,0]-окт-8-ила, (1R,6S)-3,8-диазабицикло[4,2,0]окт-8-ила, 2-аза-спиро[3,3]гепт-2-ила, 2-азаспиро[3,3]гепт-6-ила, 4,7-диаза-спиро[2,5]окт-4-ила, 4,7-дiazаспиро[2,5]окт-7-ила, 2,6-дiazаспиро[3,3]гепт-2-ила, 2,6-дiazаспиро[3,4]окт-2-ила, 2,6-дiazаспиро[3,4]окт-6-ила, 1,6-дiazаспиро[3,5]нон-1-ила, 1,7-дiazаспиро[3,5]нон-1-ила, 1,7-дiazаспиро[4,4]нон-1-ила, 1,7-дiazаспиро[4,4]нон-7-

ила, 2,6-дiazаспиро[3,5]нон-2-ила, 2,6-дiazа-спиро[3,5]нон-6-ила, 2,7-дiazаспиро[3,5]нон-7-ила, 5,8-дiazа-спиро[3,5]нон-8-ила, 2,7-дiazаспиро[4,4]нон-2-ила, 2,7-дiazа-спиро[4,5]дека-2-ил, 2,7-дiazаспиро[4,5]дец-7-ила и 6,9-дiazа-спиро[4,5]дец-9-ила, необязательно замещенного с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R_3 и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_4 , или, в качестве варианта, необязательно замещенного с помощью одного, двух, трех, четырех или пяти заместителей R_3 .

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_1 представляет собой гетероцикл, выбранный из азетидин-3-ила, пирролидин-3-ила, пиперидин-1-ила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пиперазин-1-ила, 2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-4-ила, азепан-4-ила, 1,4-дiazепан-1-ила, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ила, октагидроиндолизин-7-ила, октагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ила, (3aS,7aR)-окта-гидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ила, 1-азабицикло[2,2,2]окт-4-ила, 3-азабицикло[3,2,1]октан-8-ила, 8-азабицикло[3,2,1]-окт-3-ила, 9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ила, 3,8-дiazабицикло-[4,2,0]окт-8-ила, (1S,6R)-3,8-дiazабицикло[4,2,0]окт-8-ила, (1R,6S)-3,8-дiazабицикло[4,2,0]окт-8-ила, 2-азаспиро[3,3]-гепт-6-ила, 2,6-дiazаспиро[3,3]гепт-2-ила, 1,6-дiazаспиро[3,5]-нон-1-ила, 1,7-дiazаспиро[3,5]нон-1-ила, 2,6-дiazаспиро[3,5]нон-2-ила, 2,7-дiazаспиро[3,5]нон-7-ила и 2,7-дiazаспиро[4,4]нон-2-ила, необязательно замещенного с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R_3 и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_4 , или, в качестве варианта, в каждом конкретном случае, гетероцикл необязательно замещен с помощью одного, двух, трех, четырех или пяти заместителей R_3 .

Один аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_3 в каждом конкретном случае, независимо выбирают из циано, галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил-карбонила, C_{1-6} алкокси, галоген- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси-карбонила, amino, C_{1-6} алкил-amino, (C_{1-6} алкил)₂-amino, amino- C_{1-6} алкила и гидрокси- C_{1-6} алкила.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_3 в каждом конкретном случае, независимо выбирают из галогена, гидрокси, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, amino, C_{1-6} алкил-amino, (C_{1-6} алкил)₂-amino и гидрокси- C_{1-6} алкила.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_3 представляет собой, в каждом конкретном случае, галоген, выбранный из брома, хлора, фтора и йода.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_3 представляет собой, в каждом конкретном случае, фтор.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_3 представляет собой, в каждом конкретном случае, гидрокси.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_3 представляет собой, в каждом конкретном случае, C_{1-6} алкил, выбранный из метила, этила, пропила, изопропила и третбутила.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_3 представляет собой, в каждом конкретном случае, C_{1-6} алкил, выбранный из метила и этила.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_3 представляет собой, в каждом конкретном случае, галоген- C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил выбирают из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, вторбутила и третбутила, частично или полностью замещенного с помощью одного или более галогенов, выбранных из брома, хлора, фтора и йода, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_3 представляет собой, в каждом конкретном случае, галоген- C_{1-6} алкил, выбранный из фторэтила.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_3 представляет собой, в каждом конкретном случае, амино.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_3 представляет собой, в каждом конкретном случае, C_{1-6} алкил-амино, где C_{1-6} алкил выбирают из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, вторбутила и третбутила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_3 представляет собой, в каждом конкретном случае, метиламино.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_3 представляет собой, в каждом конкретном случае, $(C_{1-6}алкил)_2$ -амино, где C_{1-6} алкил независимо выбирают из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, вторбутила и третбутила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_3 представляет собой, в каждом конкретном случае, диметиламино.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_3 представляет собой, в каждом конкретном случае, гидрокси- C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил выбирают из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, вторбутила и третбутила, частично или полностью замещенного с помощью одной или более гидроксильных групп, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_3 представляет собой, в каждом конкретном случае, гидрокси- C_{1-6} алкил, выбранный из гидроксиметила и гидроксиэтила.

Один аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_4 выбирают из C_{3-10} циклоалкила, фенила, гетероциклила и гетероарила;

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7 членную моноциклическую, 6-10 членную бициклическую или 13-16 членную полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S,

где гетероарил представляет собой 3-7 членную моноциклическую или 6-10 членную бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S, и

где, в каждом конкретном случае, C₃₋₁₀циклоалкил, фенил, гетероцикл и гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух или трех заместителей R₇.

Один аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₄ представляет собой C₃₋₁₀циклоалкил, выбранный из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклооктила, бицикло[2,2,1]гексанила и адамантила, необязательно замещенного с помощью одного, двух или трех заместителей R₇.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₄ представляет собой циклопропил, необязательно замещенный с помощью одного, двух или трех заместителей R₇.

Один аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₂ выбирают из фенила и гетероарила,

где гетероарил представляет собой 3-7 членную моноциклическую или 6-10 членную бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S,

где, в каждом конкретном случае, фенил и гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух или трех заместителей R₅ и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R₆, или,

где, в качестве варианта, в каждом конкретном случае, фенил и гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R₅.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₂ представляет собой фенил, необязательно замещенный с помощью одного, двух или трех заместителей R₅ и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R₆, или, в качестве варианта, необязательно замещенного с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R₅.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₂ представляет собой гетероарил, выбранный из фуридила, 1H-пиразолила, 1H-имидазолила, 1H-1,2,3-триазолила, 4H-1,2,4-триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, 1,3,4-оксадиазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, 1H-индолила, 2H-индолила, 1H-индазолила, 2H-индазолила, индолизинила, бензофуридила, 1H-бензимидазолила, 1,3-бензоксазолила, фуро[2,3-b]пиридинила, фуро[2,3-c]пиридинила, фуро[3,2-b]-пиридинила, фуро[3,2-c]-пиридинила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридинила, 1H-пирроло[2,3-c]-пиридинила, пирроло[1,2-a]пиримидинила, пирроло[1,2-a]пиразинила, пирроло[1,2-b]пиридазинила, пиазоло[1,5-a]пиридинила, 1H-пиазоло[4,3-b]пиридинила, 2H-пиазоло[4,3-b]пиридинила, 2H-пиазоло[4,3-c]пиридинила, пиазоло[1,5-a]пиразинила, пиазоло[1,5-a]пиримидинила, имидазо[1,2-a]пиридинила, имидазо-[1,2-a]пиримидинила, имидазо[1,2-a]пиразинила, имидазо[1,2-b]-пиридазинила, имидазо[1,2-

с)пиримидинила, имидазо[1,5-а]-пиридинила, имидазо[2,1-б][1,3]тиазолила, имидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиазолила, [1,3]оксазоло[4,5-б]пиридинила, [1,2,4]триазоло-[1,5-а]пиридинила, [1,2,4]триазоло[1,5-б]пиридазинила и хинолинила, необязательно замещенного с помощью одного, двух или трех заместителей R₅ и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R₆, или, в качестве варианта, необязательно замещенного с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R₅.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₂ представляет собой гетероарил, выбранный из 1Н-индазолил, 2Н-индазолила, 1Н-бензимидазолила, 1,3-бензо-ксазолила, фуро[3,2-б]пиридинила, пирроло[1,2-а]пиразинила, 1Н-пиразоло[4,3-б]пиридинила, 2Н-пиразоло[4,3-б]пиридинила, пиразоло[1,5-а]пиримидинила, имидазо[1,2-а]пиридинила, имидазо-[1,2-а]пиримидинила, имидазо[1,2-а]пиразинила, имидазо[1,2-б]-пиридазинила, имидазо[2,1-б][1,3]тиазолила, имидазо[2,1-б]-[1,3,4]тиадиазолила, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинила и [1,2,4]триазоло[1,5-б]пиридазинила, необязательно замещенного с помощью одного, двух или трех заместителей R₅ и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R₆, или, в качестве варианта, необязательно замещенного с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R₅.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₂ представляет собой гетероарил, выбранный из фуран-2-ила, фуран-3-ила, 1Н-пиразол-3-ила, 1Н-пиразол-4-ила, 1Н-пиразол-5-ила, 1Н-имидазол-1-ила, 1Н-имидазол-4-ила, 1Н-1,2,3-триазол-1-ила, 4Н-1,2,4-триазол-4-ила, 1,2,4-окса-диазол-3-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиридазин-3-ила, пиридазин-4-ила, пиридазин-5-ила, пиримидин-4-ила, пиразин-1-ила, 1Н-индол-3-ила, 1Н-индол-4-ила, 1Н-индол-5-ила, 1Н-индол-6-ила, 1Н-индазол-5-ила, 1Н-индазол-6-ила, 2Н-индазол-5-ила, 2Н-индазол-6-ила, индолизин-2-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, 1Н-бензимидазол-2-ила, 1Н-бензимидазол-5-ила, 1Н-бенз-имидазол-6-ила, 1,3-бензоксазол-2-ила, 1,3-бензоксазол-5-ила, 1,3-бензоксазол-6-ила, фуро[2,3-б]пиридин-6-ила, фуро[2,3-с]пиридин-2-ила, фуро[3,2-б]-пиридин-2-ила, фуро[3,2-с]пиридин-2-ила, 1Н-пирроло[2,3-б]-пиридин-5-ила, 1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ила, пирроло[1,2-а]-пиримидин-7-ила, пирроло[1,2-а]пиразин-7-ила, пирроло[1,2-б]-пиридазин-2-ила, пиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил, пиразоло[1,5-а]-пиридин-5-ил, 1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-5-ила, 2Н-пиразоло-[4,3-б]пиридин-5-ила, 2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ила, пиразоло-[1,5-а]пиразин-2-ила, пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ила, имидазо-[1,2-а]пиридин-2-ила, имидазо[1,2-а]пиридин-6-ила, имидазо-[1,2-а]пиримидин-2-ила, имидазо[1,2-а]пиримидин-6-ила, имидазо-[1,2-а]пиразин-2-ила, имидазо[1,2-а]пиразин-3-ила, имидазо-[1,2-а]пиразин-6-ила, имидазо[1,2-б]пиридазин-2-ила, имидазо-[1,2-б]пиридазин-6-ила, имидазо[1,2-с]пиримидин-2-ила, имидазо-[1,5-а]пиридин-6-ила, имидазо[1,5-а]пиридин-7-ила, имидазо-[2,1-б][1,3]тиазол-6-ила, имидазо[2,1-б][1,3,4]тиа-диазол-6-ила, [1,3]оксазоло[4,5-б]пиридин-2-ила, [1,2,4]триазоло-[1,5-а]-пиридин-5-ила, [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ила, [1,2,4]-триазоло[1,5-б]пиридин-6-ила, [1,2,4]триазоло[1,5-б]-пиридазин-5-ила,

[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ила, хинолин-6-ила, хинолин-7-ила и хинолин-8-ила, необязательно замещенного с помощью одного, двух или трех заместителей R_5 и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_6 , или, в качестве варианта, необязательно замещенного с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R_5 .

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_2 представляет собой гетероарил, выбранный из 1Н-индазол-5-ила, 2Н-индазол-5-ила, 1Н-бензимидазол-6-ила, 1,3-бензоксазол-6-ила, фуоро[2,3-b]пиридин-6-ила, пирроло[1,2-a]-пиразин-7-ила, 1Н-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ила, 2Н-пиразоло-[4,3-b]пиридин-5-ила, пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ила, имидазо-[1,2-a]пиридин-6-ила, имидазо[1,2-a]пиримидин-6-ила, имидазо-[1,2-a]пиразин-2-ила, имидазо[1,2-a]пиразин-6-ила, имидазо-[1,2-b]пиридазин-6-ила, имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-6-ила, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-6-ила, [1,2,4]триазоло[1,5-a]-пиридин-6-ила и [1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ила, необязательно замещенного с помощью одного, двух или трех заместителей R_5 и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_6 , или, в качестве варианта, необязательно замещенного с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R_5 .

Один аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_5 в каждом конкретном случае, независимо выбирают из циано, галогена, гидроксид, C_{1-6} -алкила, галоген- C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкил-карбонила, C_{1-6} -алкокси, галоген- C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкокси-карбонила, C_{1-6} -алкокси-карбонил- C_{1-6} -алкила, карбоксила, C_{1-6} -алкил-карбоксила, амино, C_{1-6} -алкил-амино, $(C_{1-6}$ -алкил) $_2$ -амино, амино- C_{1-6} -алкил, амино-карбонила и гидроксид- C_{1-6} -алкила.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_5 в каждом конкретном случае, независимо выбирают из циано, галогена, гидроксид, C_{1-6} -алкила, галоген- C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкокси-карбонил- C_{1-6} -алкила, карбоксила, C_{1-6} -алкил-карбоксила, амино, C_{1-6} -алкил-амино, $(C_{1-6}$ -алкил) $_2$ -амино, амино- C_{1-6} -алкила и амино-карбонила.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_5 представляет собой, в каждом конкретном случае, циано.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_5 представляет собой, в каждом конкретном случае, галоген, выбранный из брома, хлора, фтора и йода.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_5 представляет собой, в каждом конкретном случае, фтор.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_5 представляет собой, в каждом конкретном случае, гидроксид.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_5 представляет собой, в каждом конкретном случае, C_{1-6} -алкил, выбранный из метила, этила, пропила, изопропила и третбутила.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_5 представляет собой, в каждом конкретном случае, C_{1-6} -алкил, выбранный из метила и этила.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_5 представляет собой, в каждом конкретном случае, галоген- C_{1-6} -алкил, где C_{1-6} -алкил выбирают из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, вторбутила и третбутила, частично или полностью замещенного с помощью одного или более галогенов, выбранного из брома, хлора, фтора и йода, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_5 представляет собой, в каждом конкретном случае, галоген- C_{1-6} -алкил, выбранный из трифторметила.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_5 представляет собой, в каждом конкретном случае, C_{1-6} -алкокси, выбранный из метокси, этокси, пропокси, изопропокси и третбутокси.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_5 представляет собой, в каждом конкретном случае, метокси.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_5 представляет собой, в каждом конкретном случае, C_{1-6} -алкокси-карбонил- C_{1-6} -алкил, где C_{1-6} -алкокси выбирают из метокси, этокси, пропокси, изопропокси и третбутокси, и где C_{1-6} -алкил выбирают из метила, этила, пропила, изопропила и третбутила.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_5 представляет собой, в каждом конкретном случае, $-CH_2CO_2CH_3$.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_5 представляет собой, в каждом конкретном случае, карбоксил.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_5 представляет собой, в каждом конкретном случае, C_{1-6} -алкил-карбоксил, где C_{1-6} -алкил выбирают из метила, этила, пропила, изопропила и третбутила.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_5 представляет собой, в каждом конкретном случае, $-CH_2CO_2H$.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_5 представляет собой, в каждом конкретном случае, amino.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R_5 представляет собой, в каждом конкретном случае, C_{1-6} -алкил-amino, где C_{1-6} -алкил выбирают из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, вторбутила и третбутила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_5 представляет собой, в каждом конкретном случае, метиламино.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R_5 представляет собой, в каждом конкретном случае, $(C_{1-6}$ -алкил)₂-amino, где C_{1-6} -алкил независимо выбирают из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, вторбутила и третбутила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₅ представляет собой, в каждом конкретном случае, диметиламино.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₅ представляет собой, в каждом конкретном случае, амино-C₁₋₆алкил, где C₁₋₆алкил независимо выбирают из метила, этила, пропила, изопропила, бутила, изобутила, вторбутила и третбутила.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₅ представляет собой, в каждом конкретном случае, метанамин.

Другой аспект включает соединение формулы (I), где R₅ представляет собой, в каждом конкретном случае, амино-карбонил.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₆ выбирают из C₃₋₁₀циклоалкила, фенила, фенил-C₁₋₆алкокси, фенил-окси, гетероциклила и гетероарила;

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7 членную моноциклическую, 6-10 членную бициклическую или 13-16 членную полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S,

где гетероарил представляет собой 3-7 членную моноциклическую или 6-10 членную бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S, и

где, в каждом конкретном случае, C₃₋₁₀циклоалкил, фенил, гетероциклил и гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух или трех заместителей R₇.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₆ представляет собой C₃₋₁₀циклоалкил, выбранный из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклооктила, бицикло[2,2,1]гексанила и адамантила, необязательно замещенного с помощью одного, двух или трех заместителей R₇.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₆ представляет собой циклопропил, необязательно замещенный с помощью одного, двух или трех заместителей R₇.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₆ представляет собой фенил-C₁₋₆алкокси, где C₁₋₆алкокси выбирают из метокси, этокси, пропокси, изопропокси и третбутокси, и где C₁₋₆алкил выбирают из метила, этила, пропила, изопропила и третбутила, и где фенил необязательно замещен с помощью одного, двух или трех заместителей R₇.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₆ представляет собой бензилокси.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₆ представляет собой фенилокси, где, фенил необязательно замещен с помощью одного, двух или трех заместителей R₇.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₆ представляет собой бензилокси.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₆ представляет собой гетероарил, выбранный из фуридила, 1Н-пиразолила, 1Н-имидазолила, 1Н-1,2,3-триазолила, 4Н-1,2,4-триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, 1,3,4-оксадиазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила и пиразинила, необязательно замещенного с помощью одного, двух или трех заместителей R₇.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₆ представляет собой гетероарил, выбранный из 1Н-пиразолила и 1Н-имидазолила, необязательно замещенного с помощью одного, двух или трех заместителей R₇.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₆ представляет собой гетероарил, выбранный из фуран-2-ила, фуран-3-ила, 1Н-пиразол-3-ила, 1Н-пиразол-4-ила, 1Н-пиразол-5-ила, 1Н-имидазол-1-ила, 1Н-имидазол-4-ила, 1Н-1,2,3-триазол-1-ила, 4Н-1,2,4-триазол-4-ила, 1,2,4-оксадиазол-3-ила, 1,3,4-оксадиазол-2-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиридазин-3-ила, пиридазин-4-ила, пиридазин-5-ила, пиримидин-4-ила, пиразин-1-ила, необязательно замещенного с помощью одного, двух или трех заместителей R₇.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₆ представляет собой гетероарил, выбранный из 1Н-пиразол-4-ила и 1Н-имидазол-1-ила, необязательно замещенного с помощью одного, двух или трех заместителей R₇.

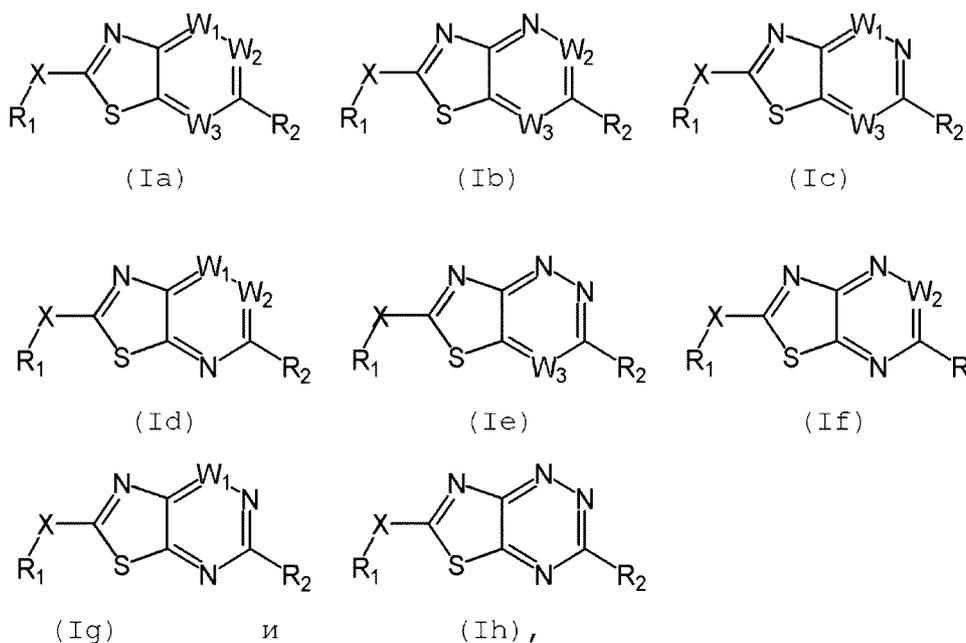
Один аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₇ в каждом конкретном случае, независимо выбирают из циано, галогена, гидроксид, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкил-карбонила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси-карбонила, амина, C₁₋₆алкил-амино, (C₁₋₆алкил)₂-амино, амина-C₁₋₆алкила и гидроксид-C₁₋₆алкила.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₇ представляет собой, в каждом конкретном случае, галоген, гидроксид, C₁₋₆алкил, галоген-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкил-карбонил, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси-карбонил, амина, C₁₋₆алкил-амино, (C₁₋₆алкил)₂-амино, амина-C₁₋₆алкил и гидроксид-C₁₋₆алкил.

Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₇ представляет собой, в каждом конкретном случае, галоген, выбранный из брома, хлора, фтора и йода.

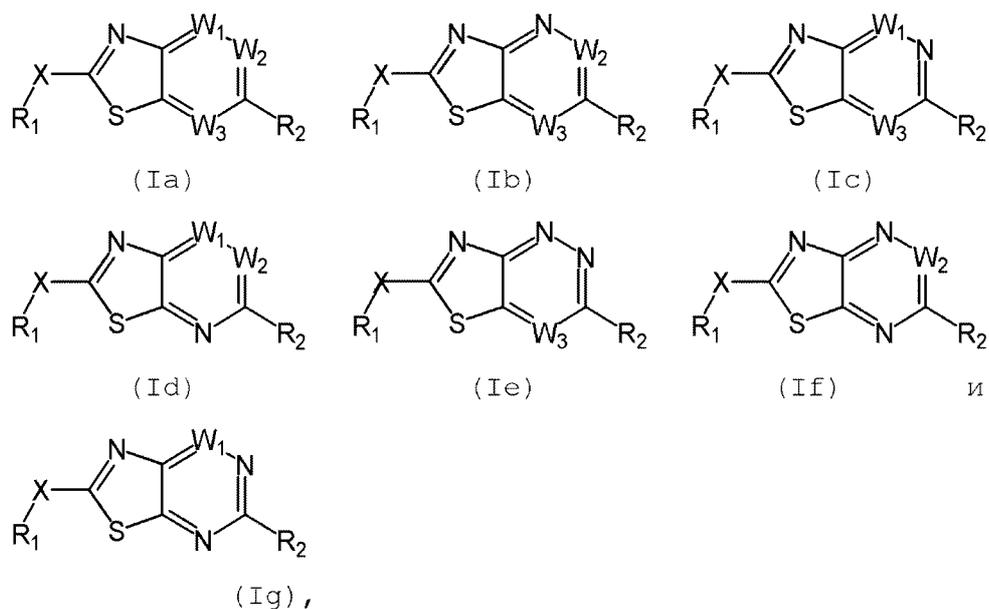
Другой аспект включает соединение формулы (I) или формулы (II), где R₇ представляет собой, в каждом конкретном случае, фтор.

Один аспект соединения формулы (I) включает соединение, выбранное из формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), формулы (Ie), формулы (If), формулы (Ig) или формулы (Ih):



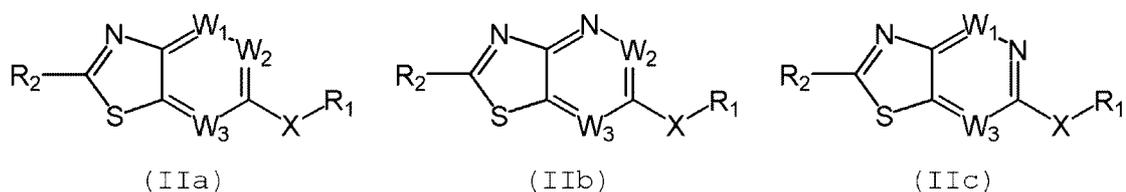
или его форму.

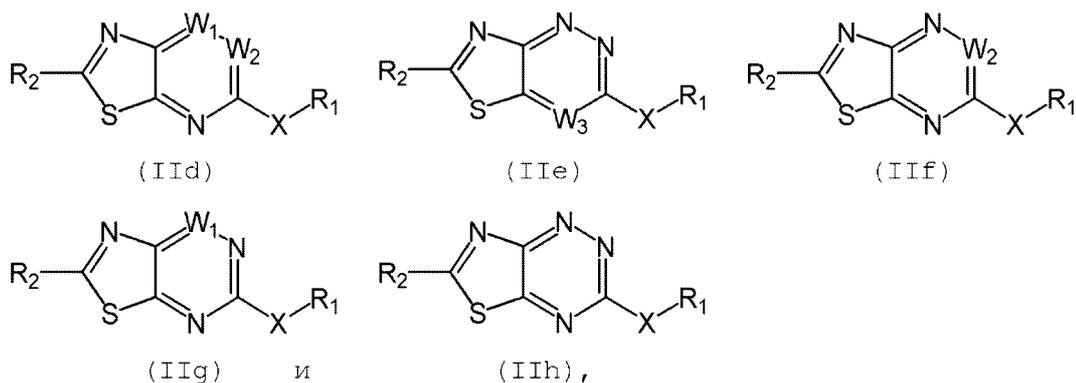
Другой аспект соединения формулы (I) включает соединение, выбранное из формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), формулы (Ie), формулы (If) или формулы (Ig):



или его форму.

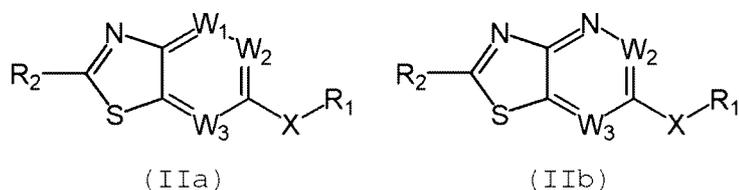
Один аспект соединения формулы (II) включает соединение, выбранное из формулы (IIa), формулы (IIb), формулы (IIc), формулы (IId), формулы (IIe), формулы (IIф), формулы (IIг) или формулы (IIh):





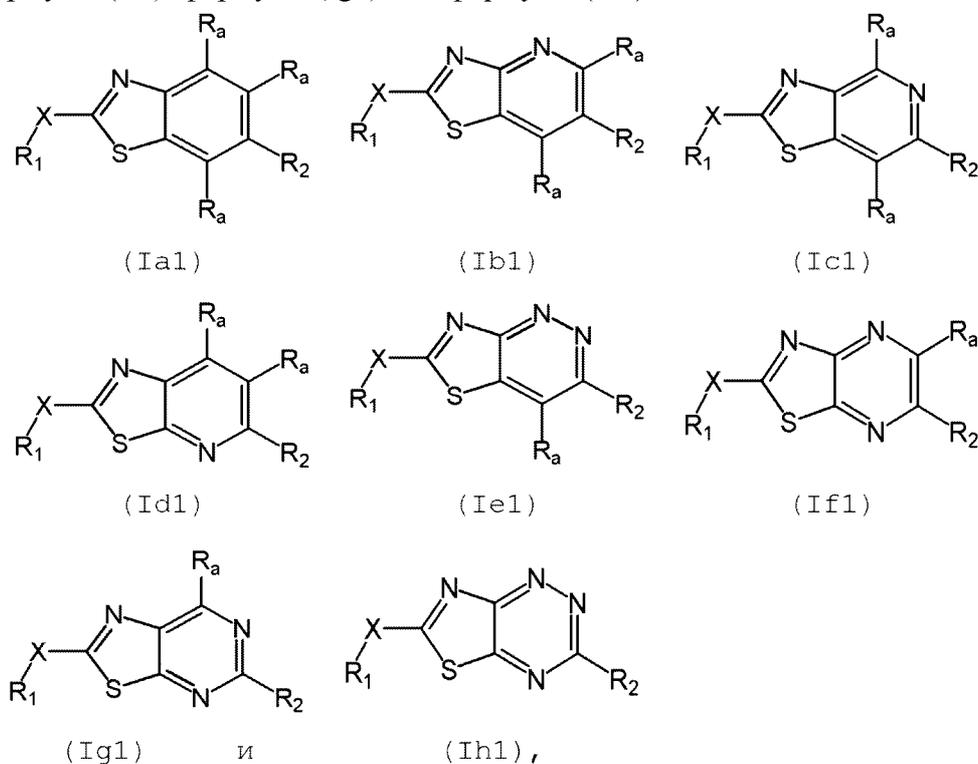
или его форму.

Другой аспект соединения формулы (II) включает соединение, выбранное из формулы (IIa) или формулы (IIb):



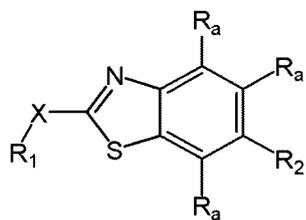
или его форму.

Один аспект соединения формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), формулы (Ie), формулы (If), формулы (Ig) или формулы (Ih) включает соединение, выбранное из формулы (Ia1), формулы (Ib1), формулы (Ic1), формулы (Id1), формулы (Ie1), формулы (If1), формулы (Ig1) или формулы (Ih1):

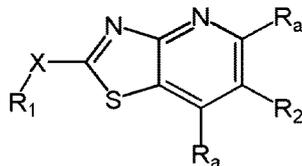


или его форму.

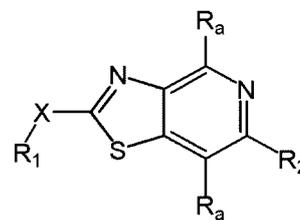
Другой аспект соединения формулы (Ia), формулы (Ib), формулы (Ic), формулы (Id), формулы (Ie), формулы (If) или формулы (Ig) включает соединение, выбранное из формулы (Ia1), формулы (Ib1), формулы (Ic1), формулы (Id1), формулы (Ie1), формулы (If1) или формулы (Ig1):



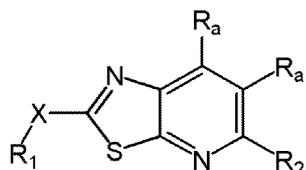
(Ia1)



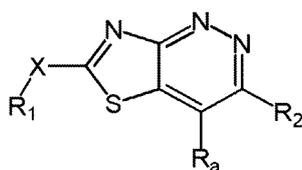
(Ib1)



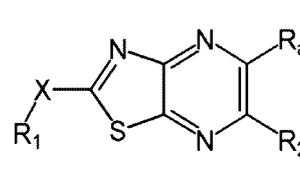
(Ic1)



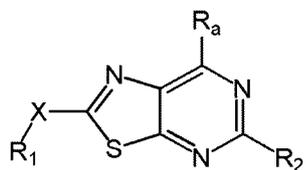
(Id1)



(Ie1)



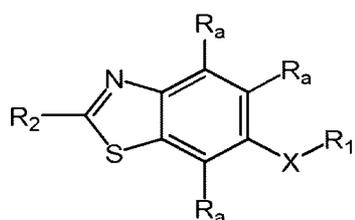
(If1) и



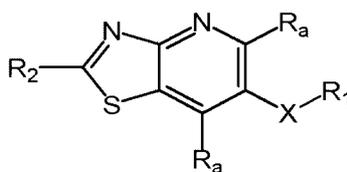
(Ig1),

или его форму.

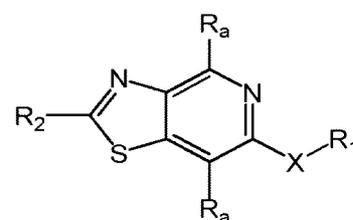
Один аспект соединения формулы (IIa), формулы (IIb), формулы (IIc), формулы (IIд), формулы (IIe), формулы (IIf), формулы (IIg) или формулы (IIh) включает соединение, выбранное из формулы (IIa1), формулы (IIb1), формулы (IIc1), формулы (IIд1), формулы (IIe1), формулы (IIf1), формулы (IIg1) или формулы (IIh1):



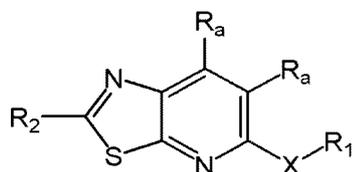
(IIa1)



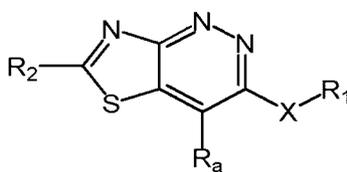
(IIb1)



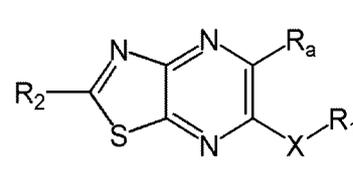
(IIc1)



(IId1)



(IIe1)

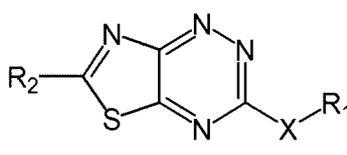


(IIf1)



(IIg1)

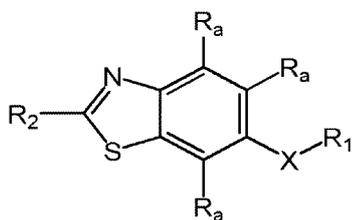
и



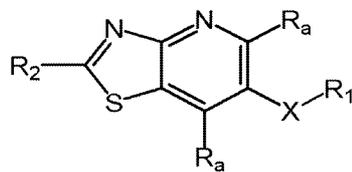
(IIh1),

или его форму.

Другой аспект соединения формулы (IIa) или формулы (IIb) включает соединение, выбранное из формулы (IIa1) или формулы (IIb1):



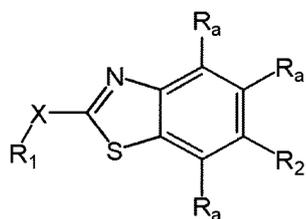
(IIa1)



(IIb1)

или его форму.

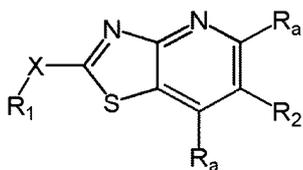
Другой аспект соединения формулы (I) включает соединение формулы (Ia1):



(Ia1)

или его форму.

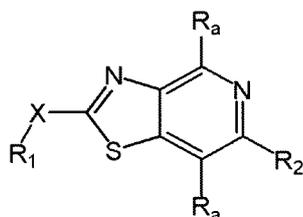
Другой аспект соединения формулы (I) включает соединение формулы (Ib1):



(Ib1)

или его форму.

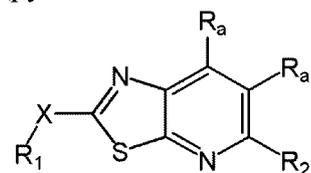
Другой аспект соединения формулы (I) включает соединение формулы (Ic1):



(Ic1)

или его форму.

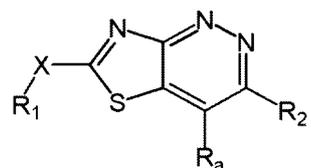
Другой аспект соединения формулы (I) включает соединение формулы (Id1):



(Id1)

или его форму.

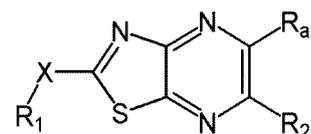
Другой аспект соединения формулы (I) включает соединение формулы (Ie1):



(Ie1)

или его форму.

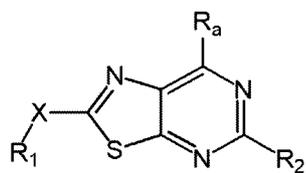
Другой аспект соединения формулы (I) включает соединение формулы (If1):



(If1)

или его форму.

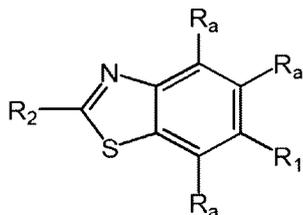
Другой аспект соединения формулы (I) включает соединение формулы (Ig1):



(Ia1)

или его форму.

Другой аспект соединения формулы (II) включает соединение формулы (IIa1):



(IIa1)

или его форму.

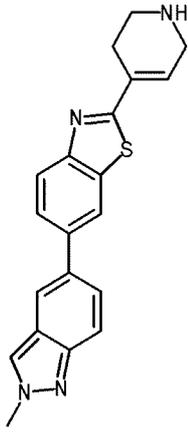
Другой аспект соединения формулы (II) включает соединение формулы (IIb1):



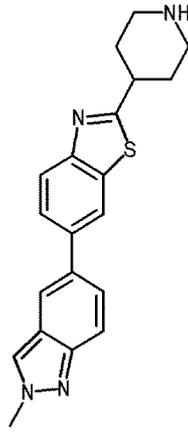
(IIb1)

или его форму.

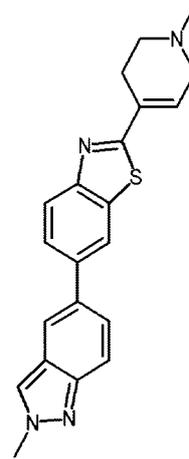
Аспект соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы включает соединение, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:



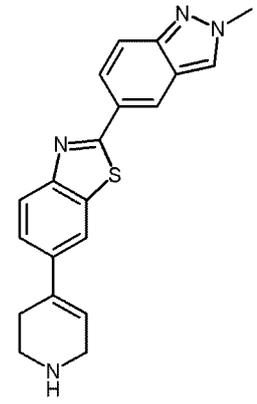
1



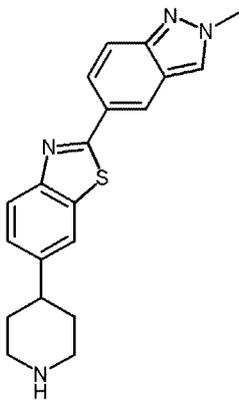
2



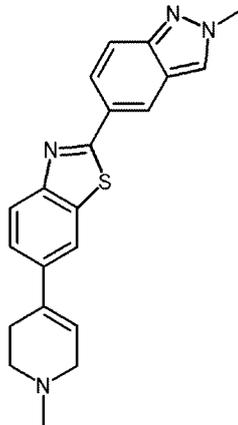
3



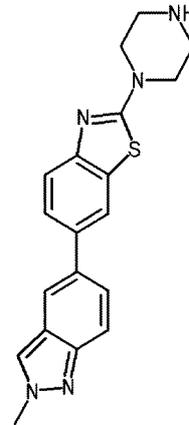
4



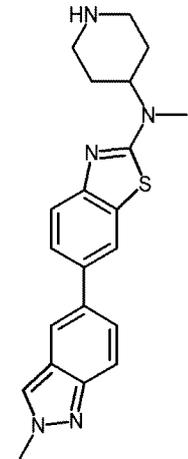
5



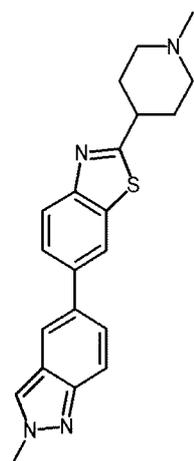
6



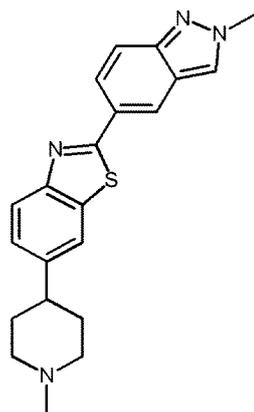
7



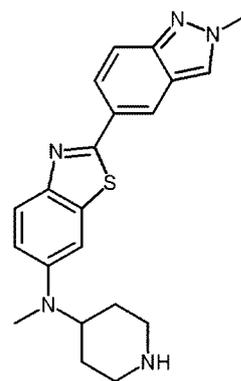
8



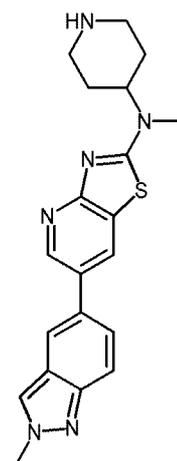
9



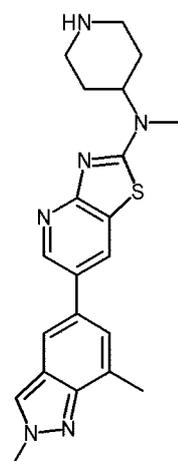
10



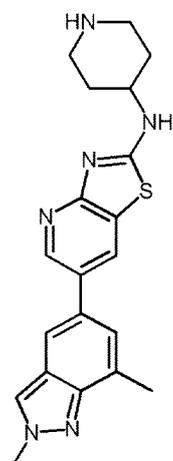
11



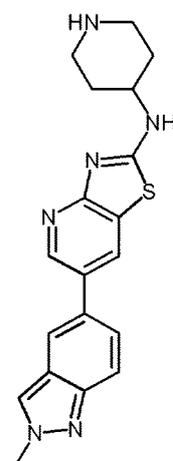
12



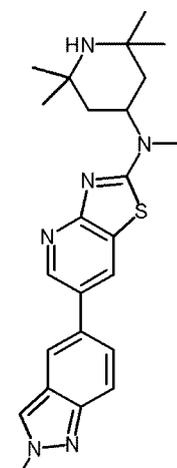
13



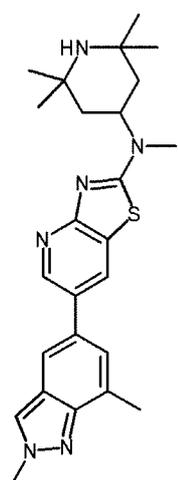
14



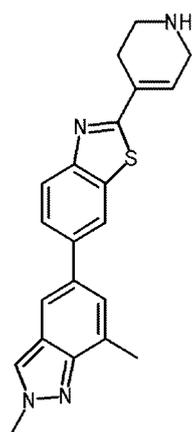
15



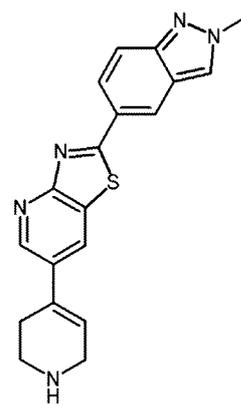
16



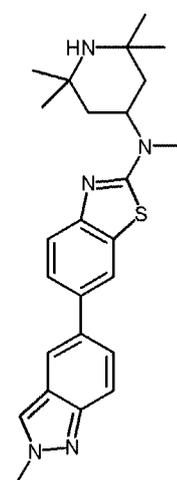
17



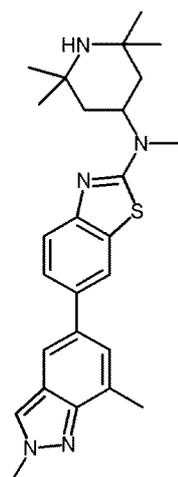
18



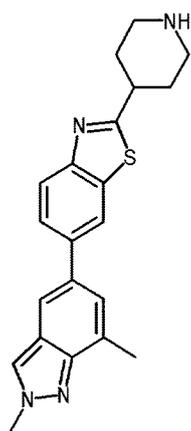
19



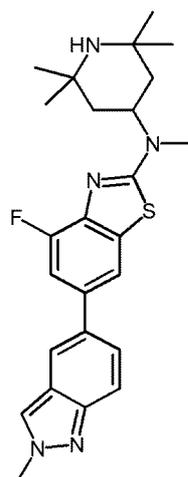
20



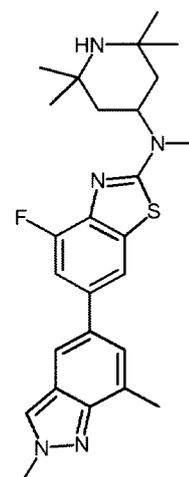
21



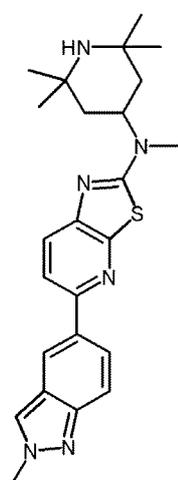
22



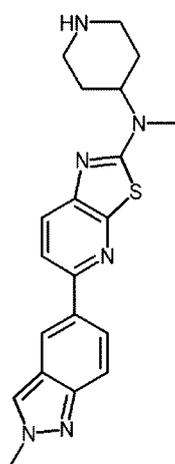
23



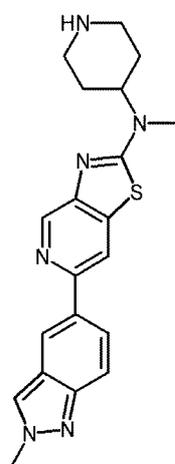
24



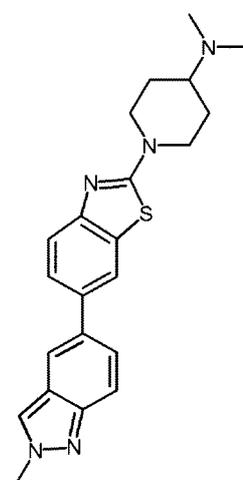
25



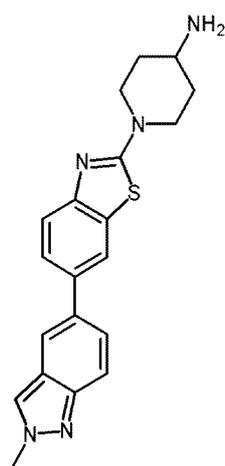
26



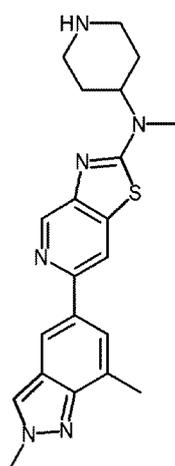
27



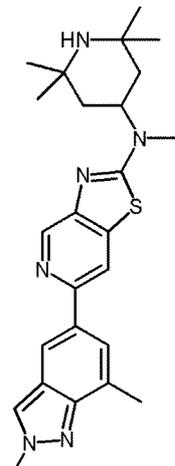
28



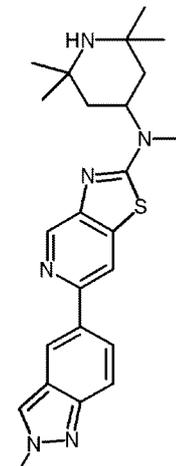
29



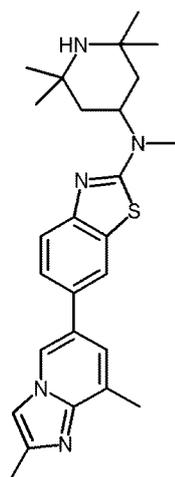
30



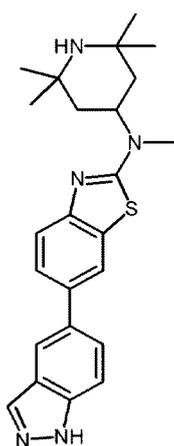
31



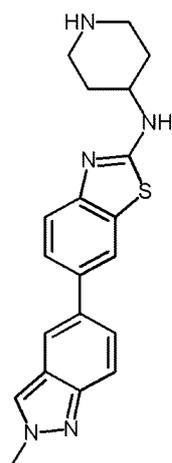
32



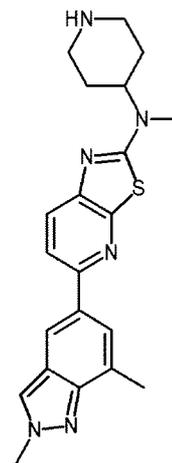
33



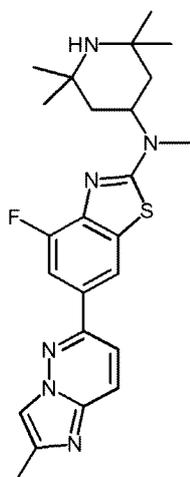
34



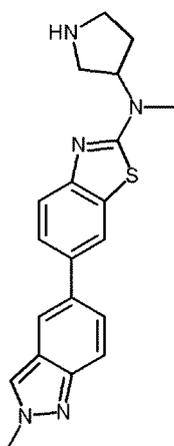
35



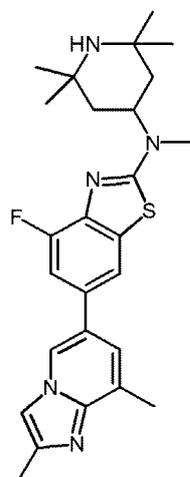
36



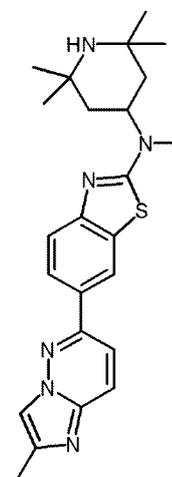
37



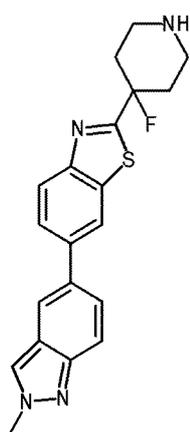
38



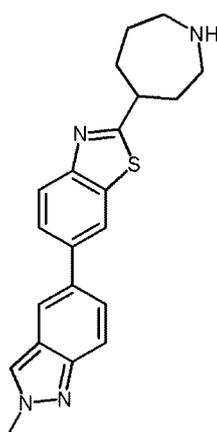
39



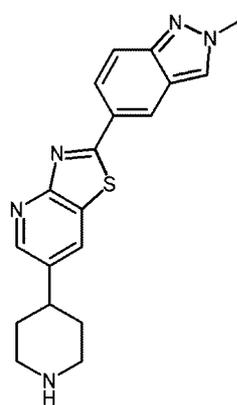
40



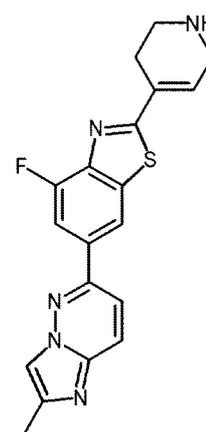
41



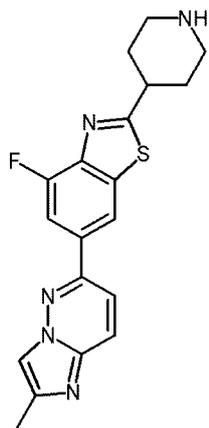
42



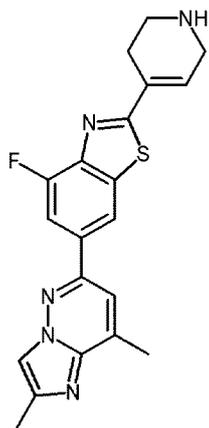
43



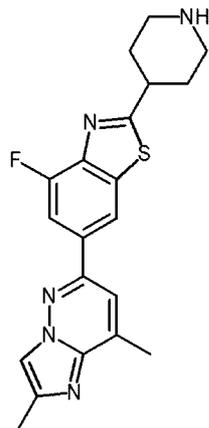
44



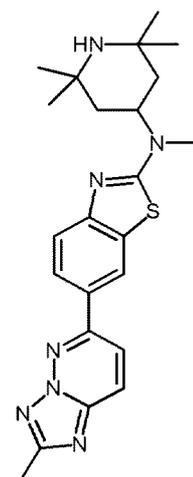
45



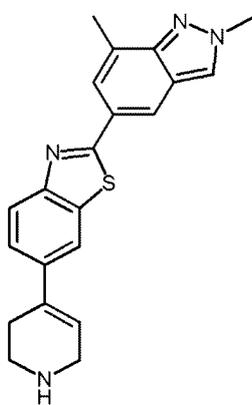
46



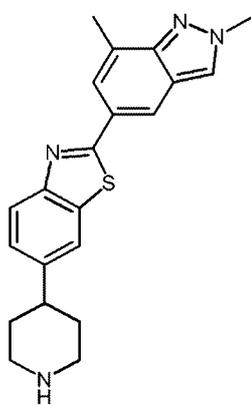
47



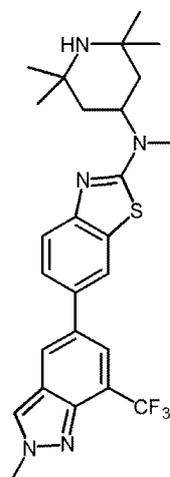
48



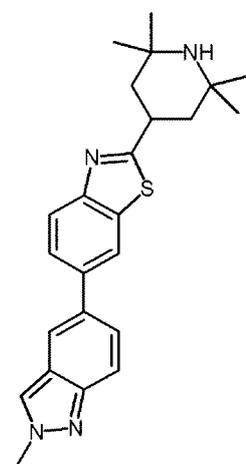
49



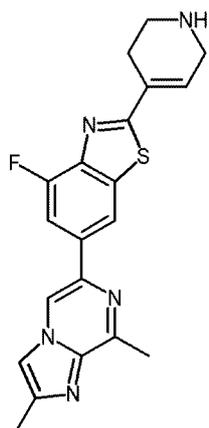
50



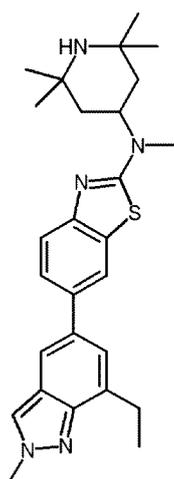
51



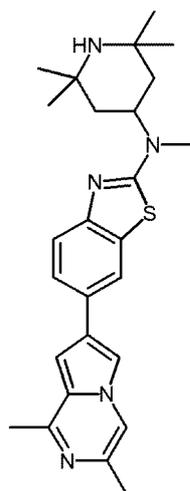
52



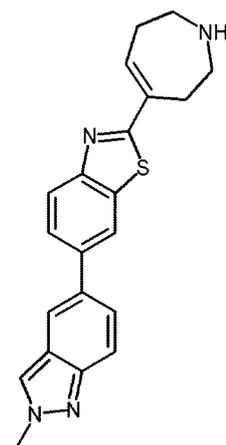
53



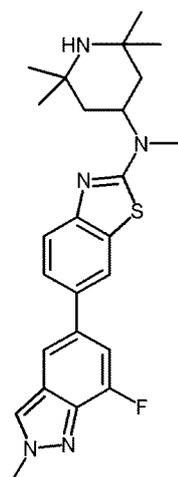
54



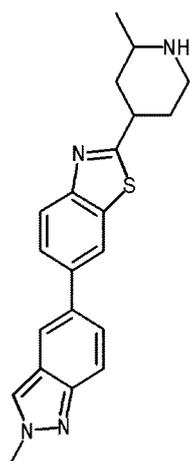
55



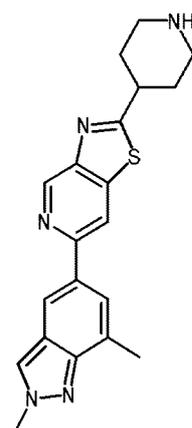
56



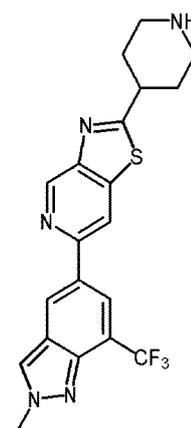
57



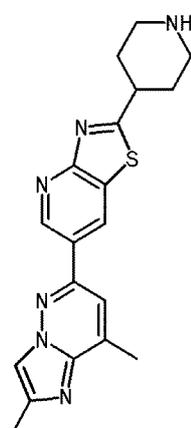
58



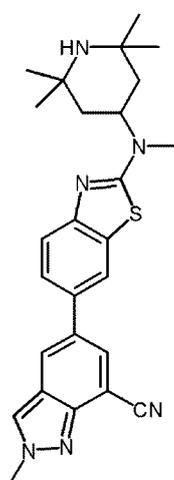
59



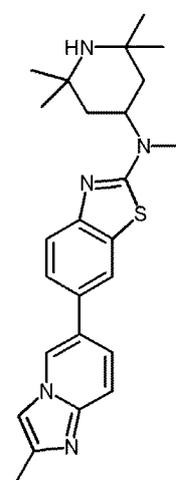
60



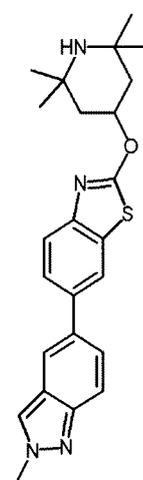
61



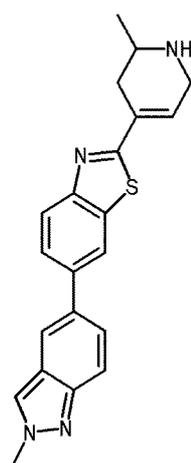
62



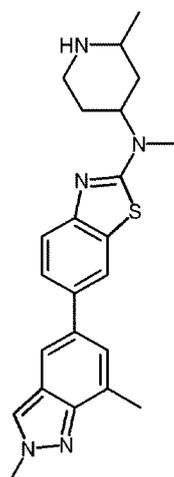
63



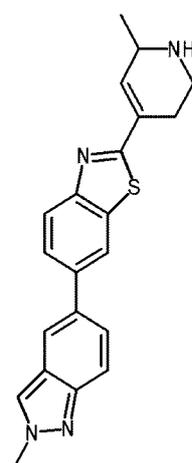
64



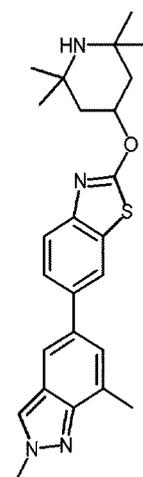
65



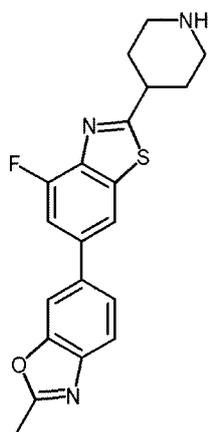
66



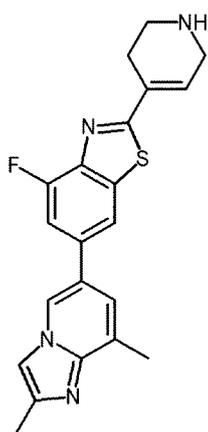
67



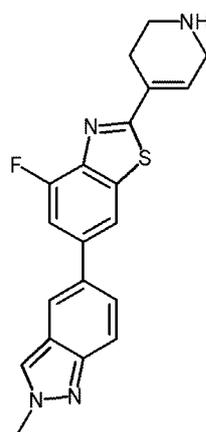
68



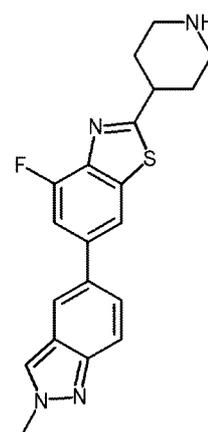
70



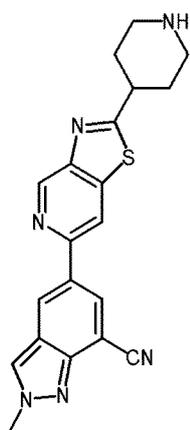
71



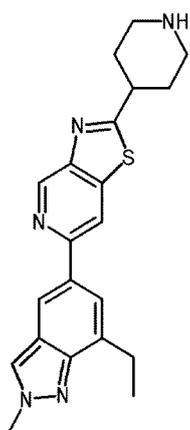
72



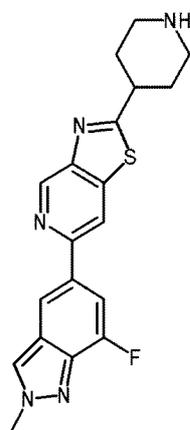
73



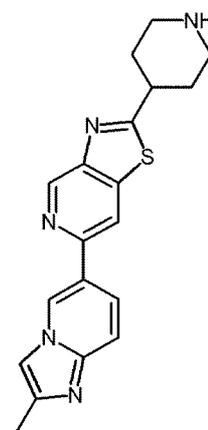
74



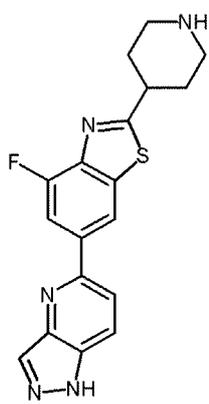
75



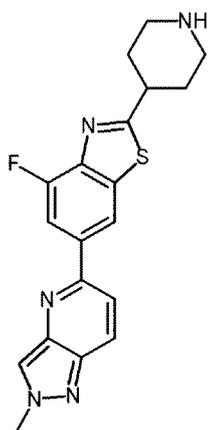
76



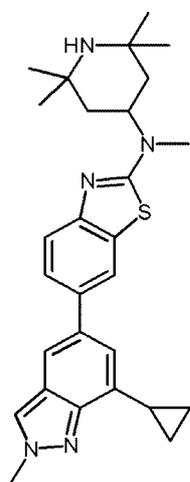
77



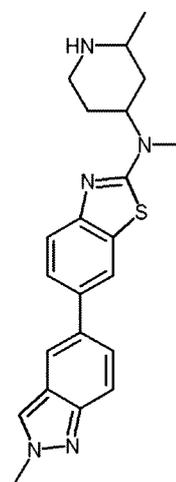
78



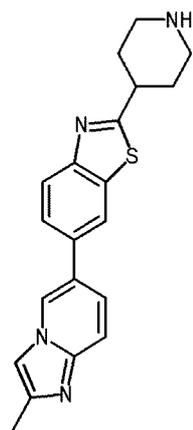
79



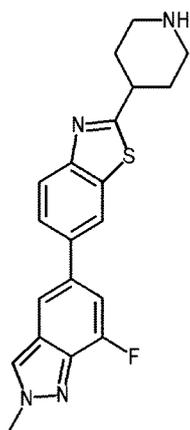
80



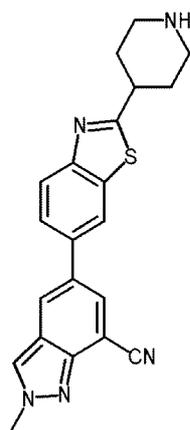
81



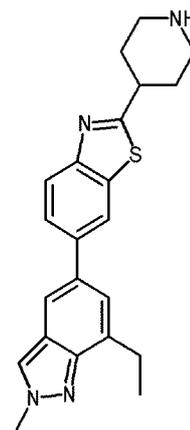
82



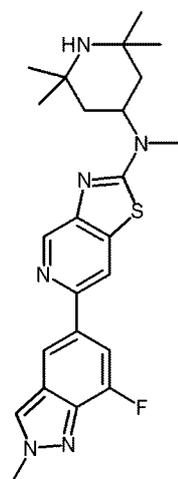
83



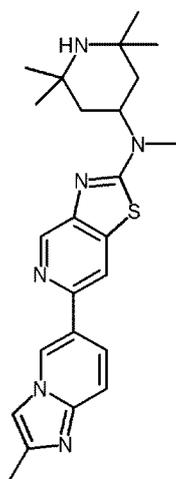
84



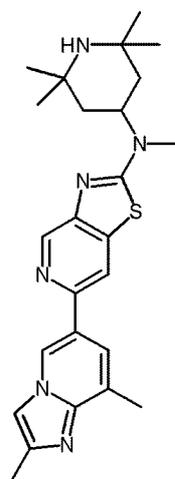
85



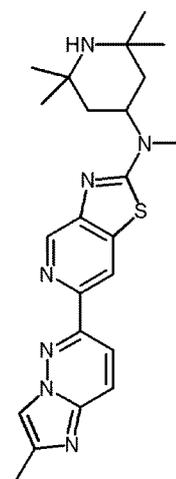
86



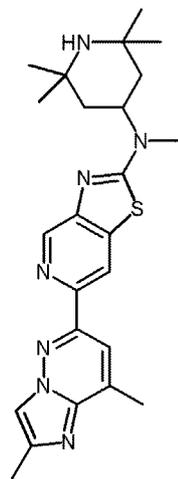
87



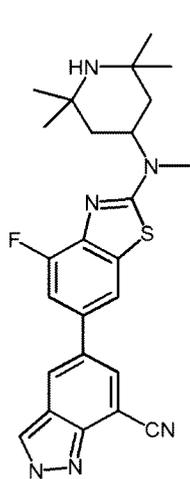
88



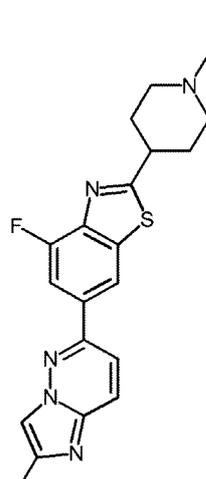
89



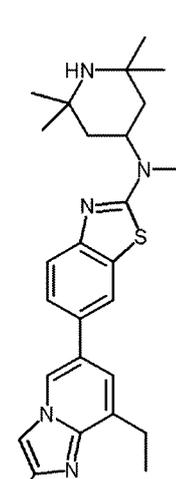
90



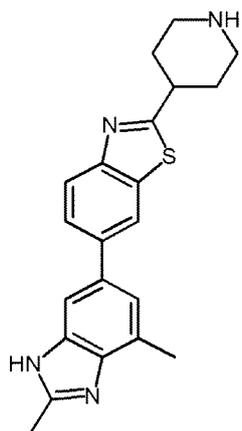
91



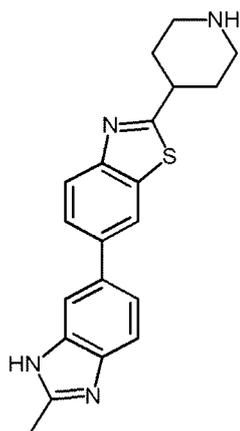
92



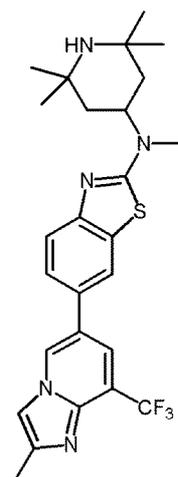
93



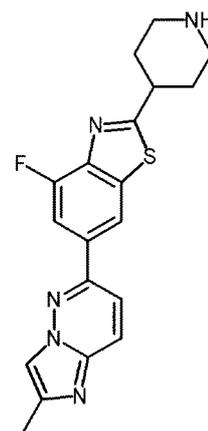
94



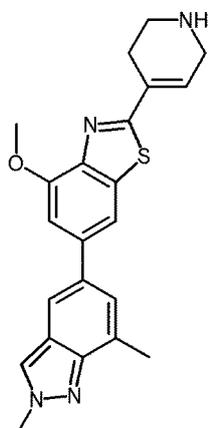
95



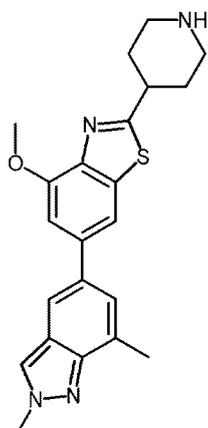
96



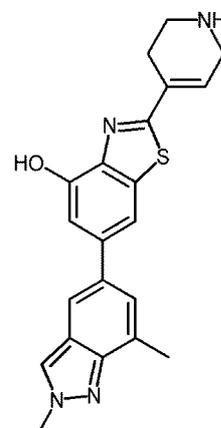
97



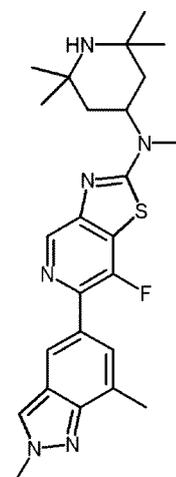
98



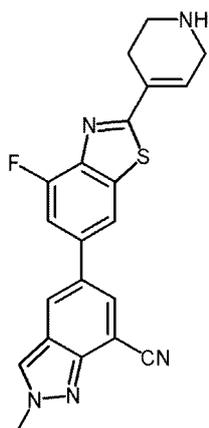
99



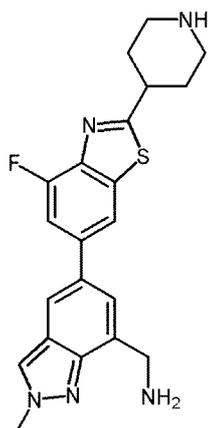
100



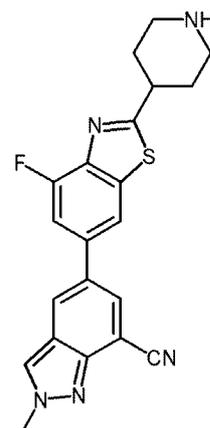
101



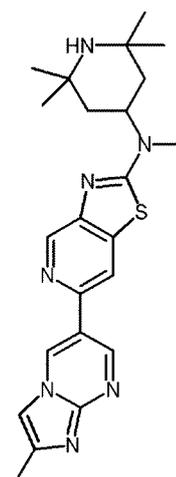
102



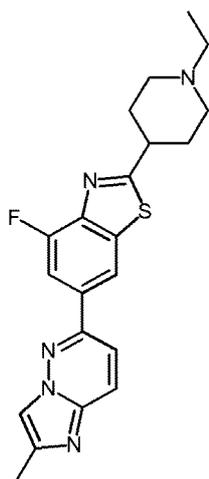
103



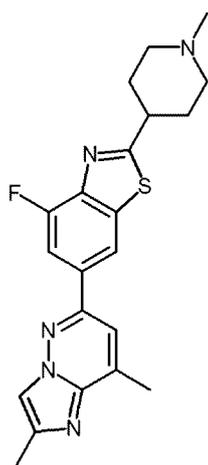
104



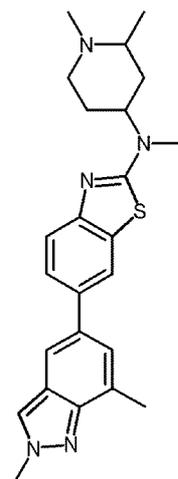
105



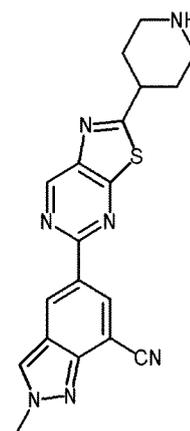
106



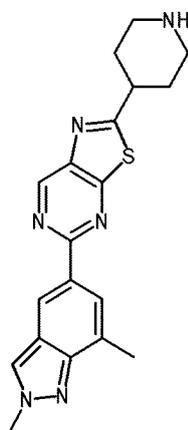
107



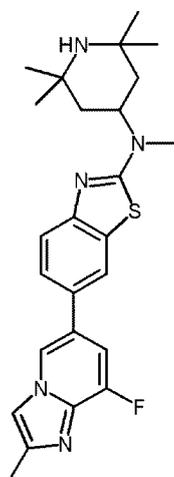
108



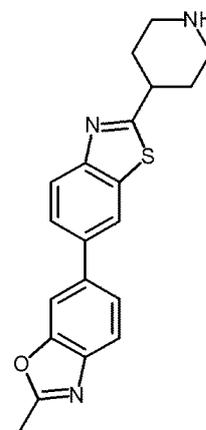
109



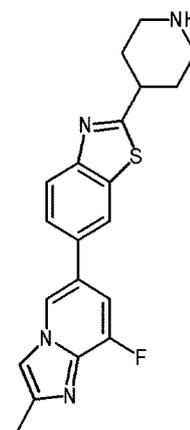
110



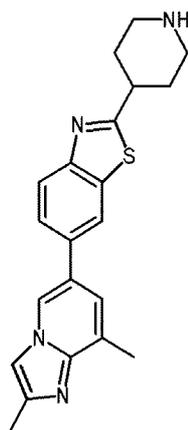
111



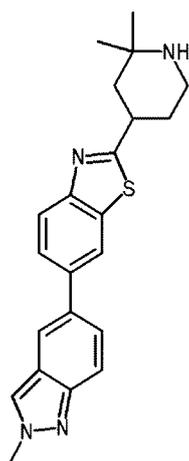
112



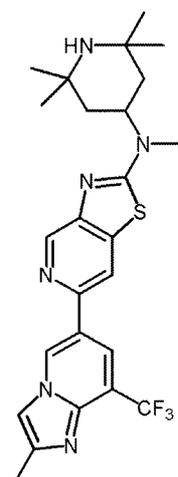
113



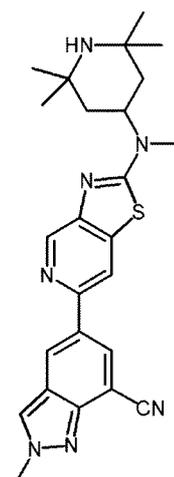
114



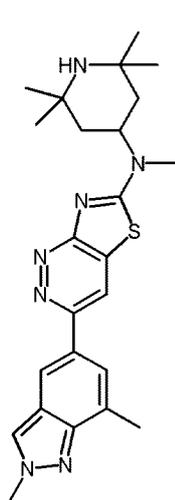
115



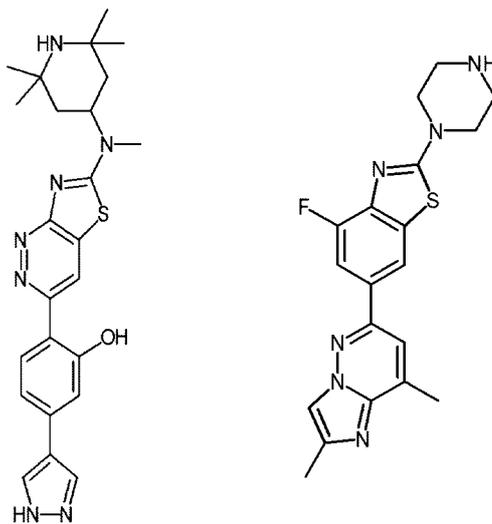
116



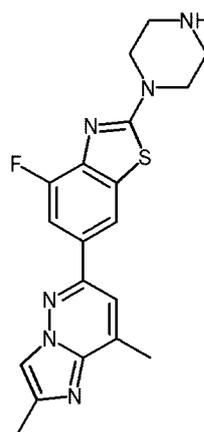
117



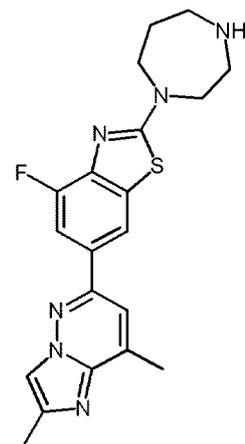
118



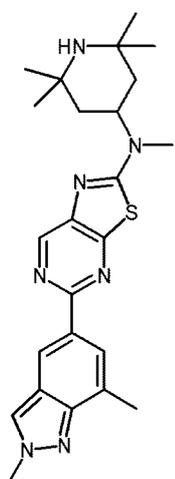
119



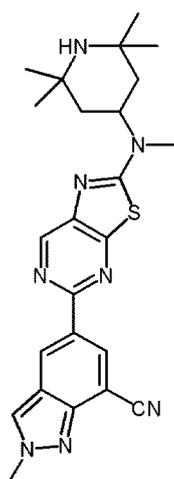
120



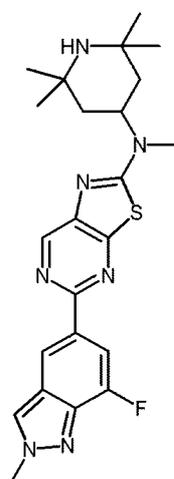
121



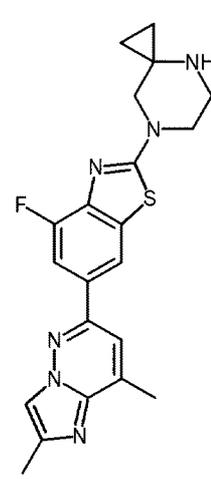
122



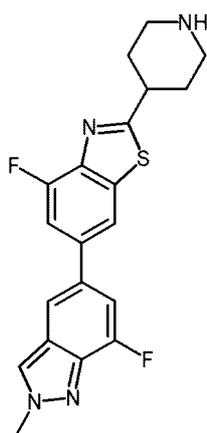
123



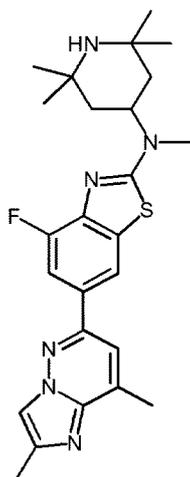
124



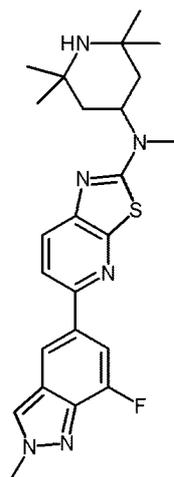
125



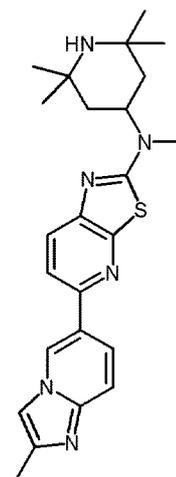
126



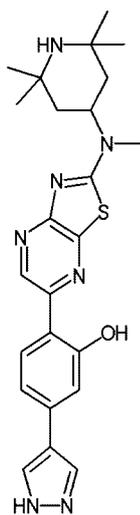
127



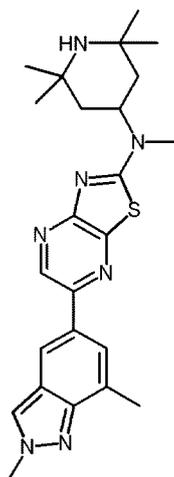
128



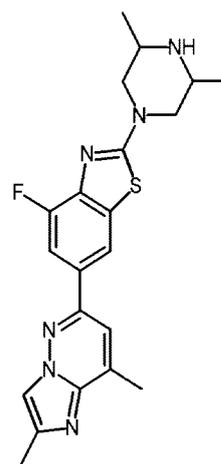
129



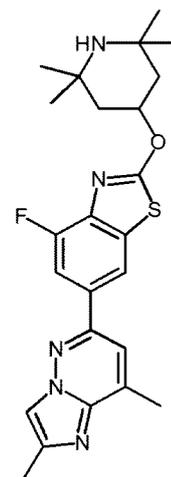
130



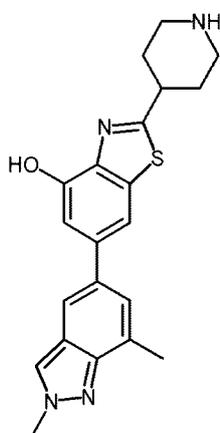
131



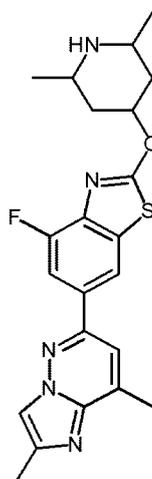
132



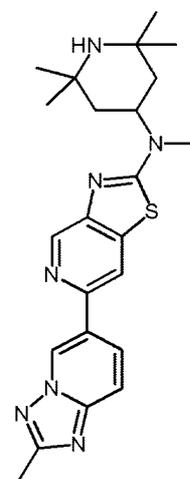
133



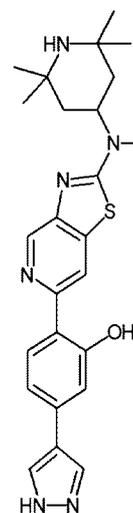
134



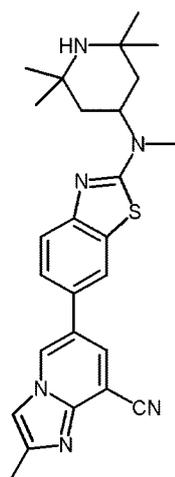
135



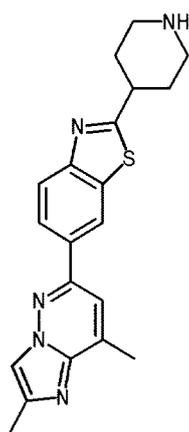
136



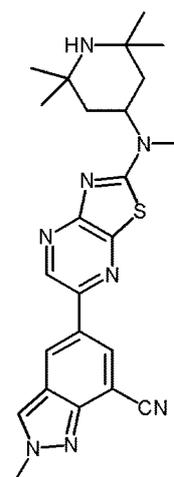
137



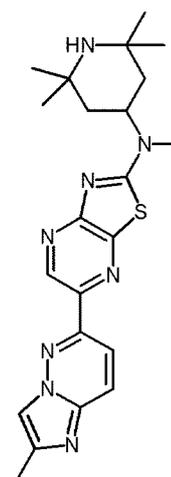
138



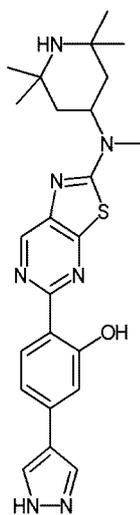
139



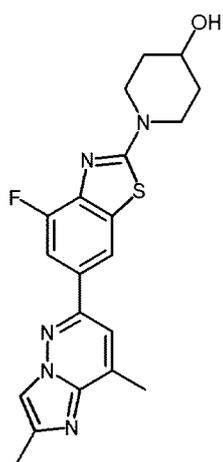
140



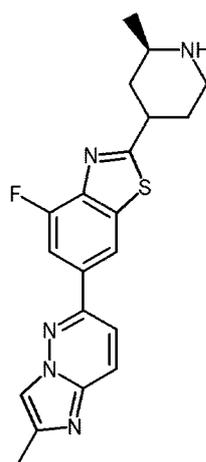
141



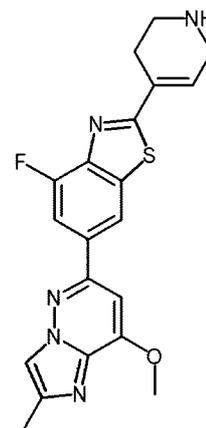
142



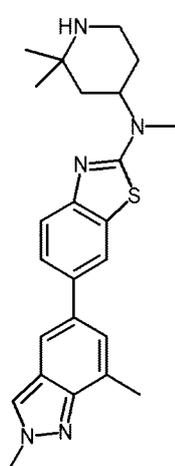
143



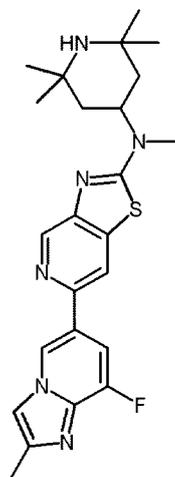
144



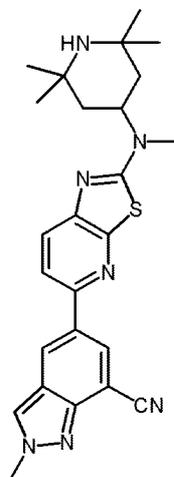
145



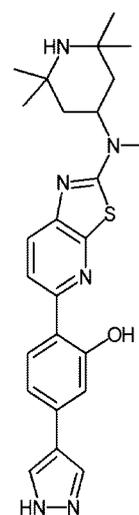
146



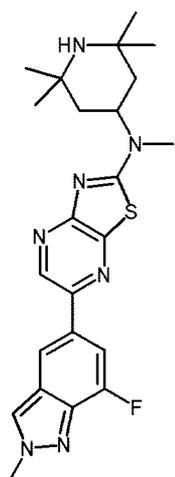
147



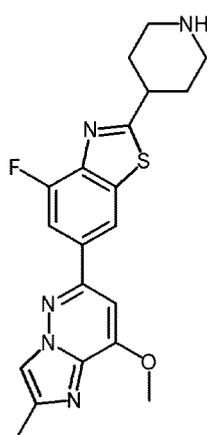
148



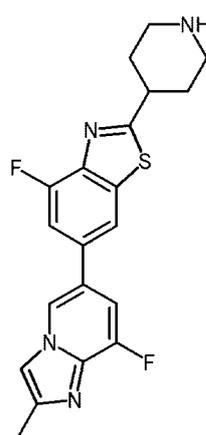
149



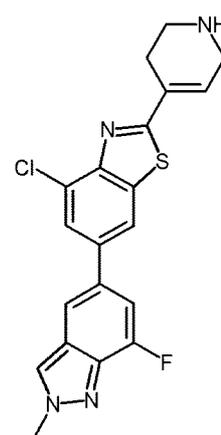
150



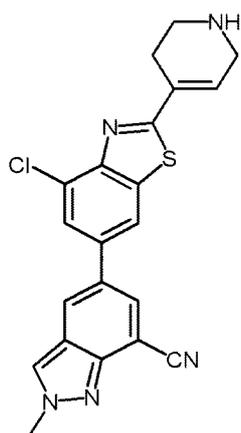
151



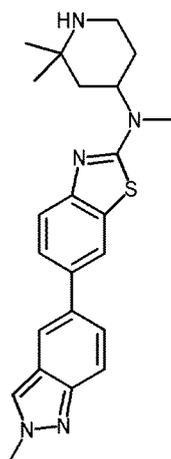
152



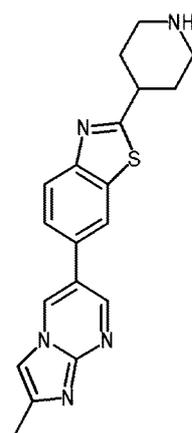
153



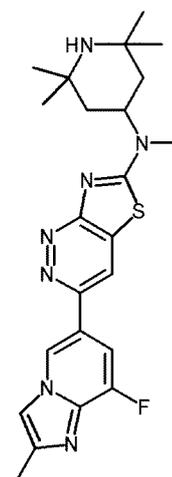
154



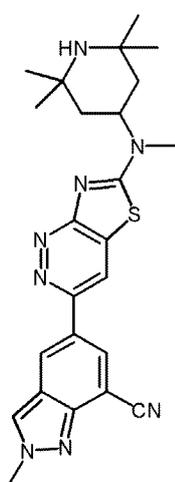
155



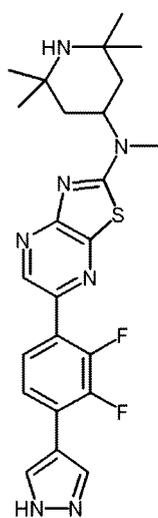
156



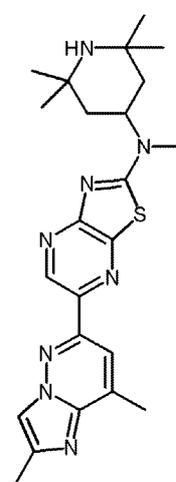
157



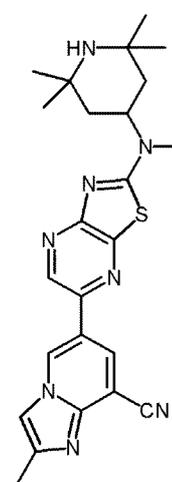
158



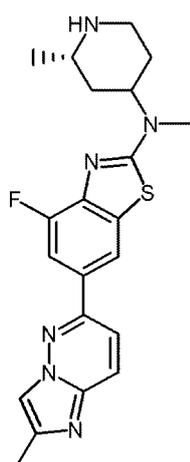
161



162



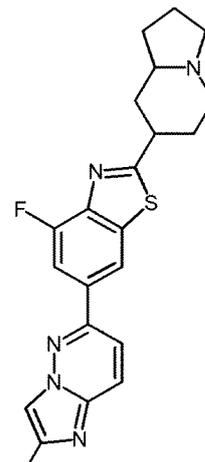
163



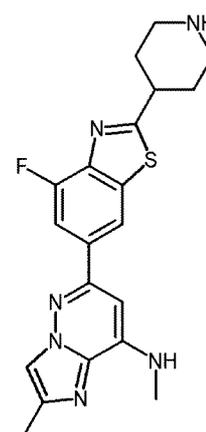
164



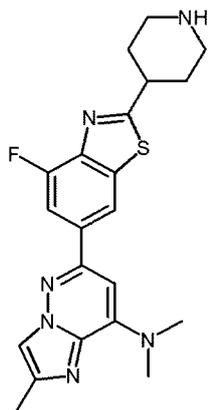
165



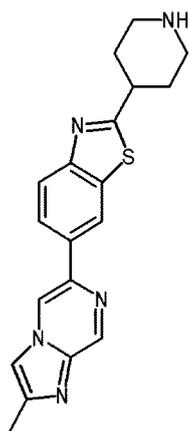
166



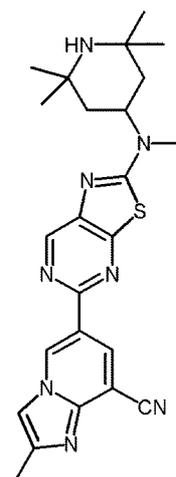
167



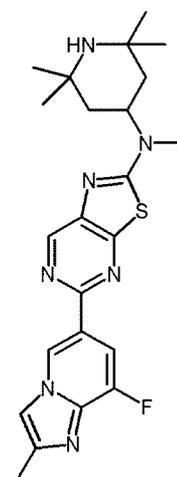
168



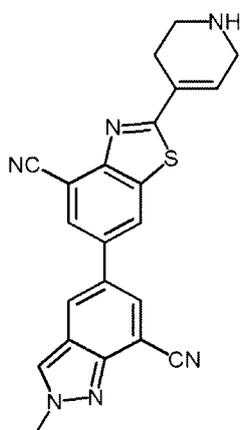
169



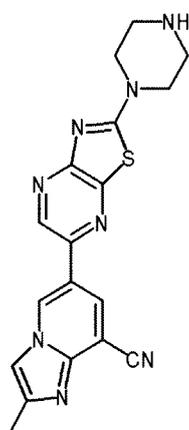
170



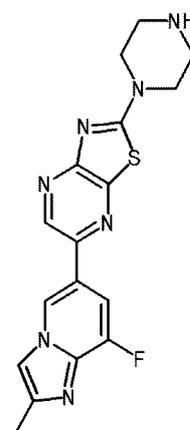
171



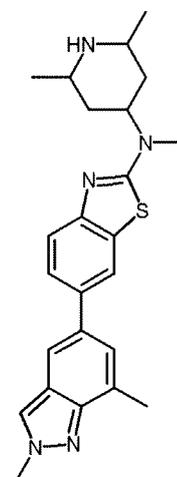
172



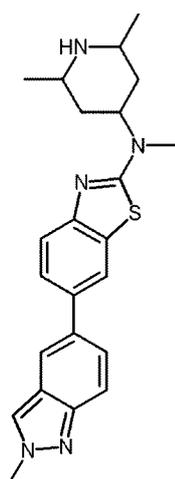
173



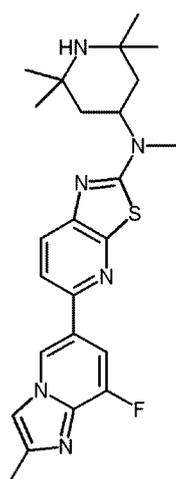
174



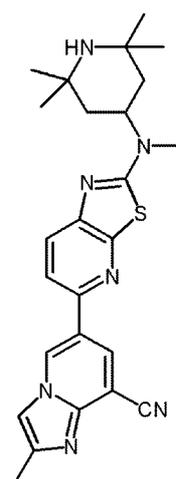
175



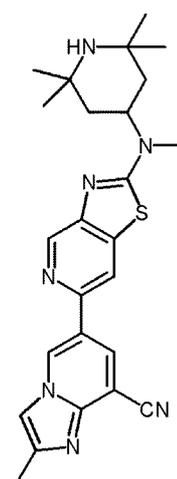
176



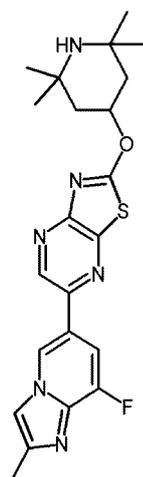
177



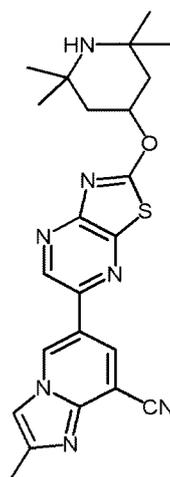
178



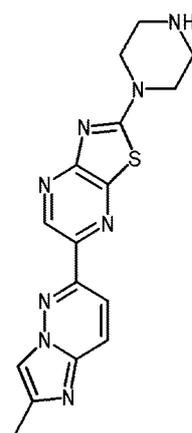
179



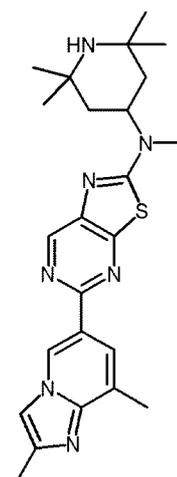
180



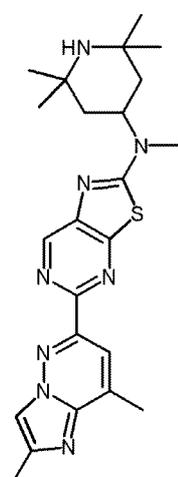
181



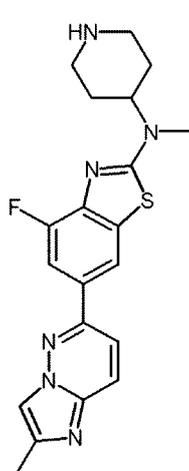
182



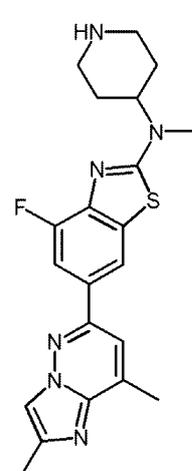
183



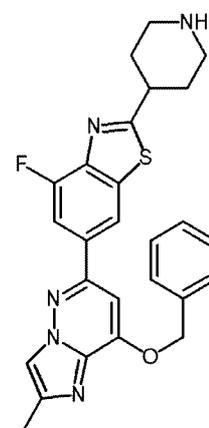
184



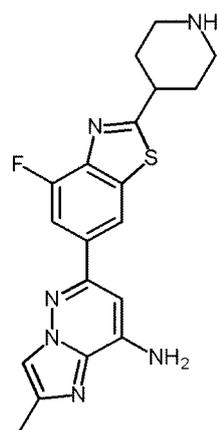
185



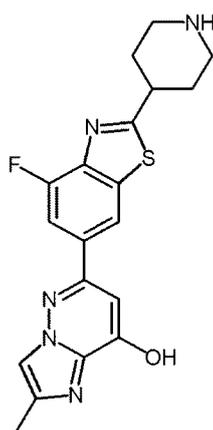
186



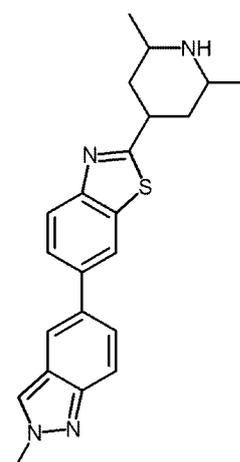
187



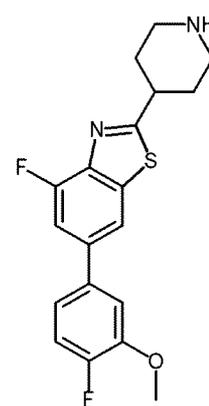
188



189



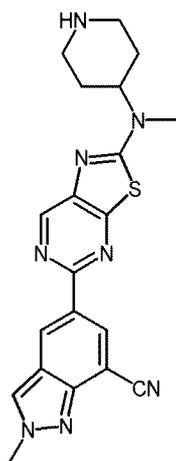
190



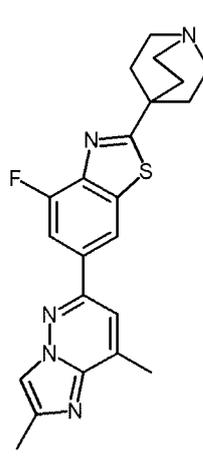
191



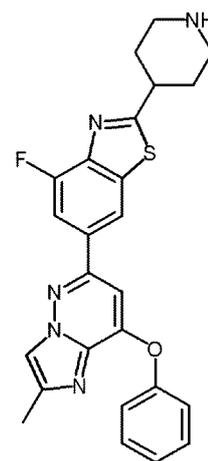
192



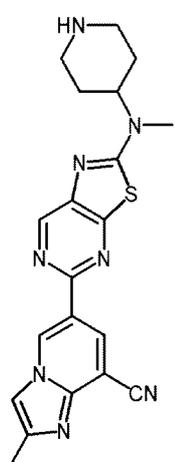
193



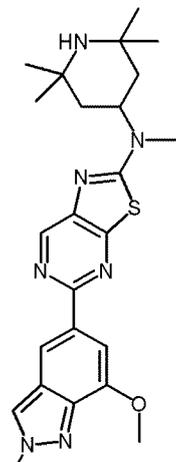
194



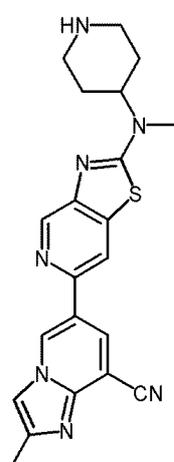
195



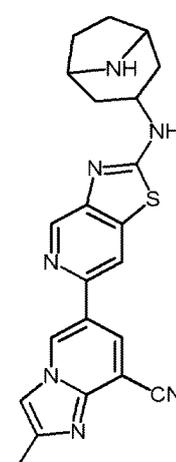
196



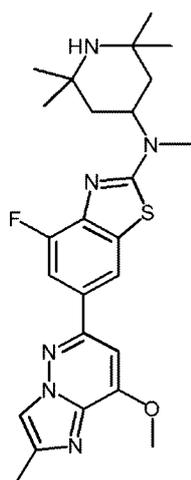
197



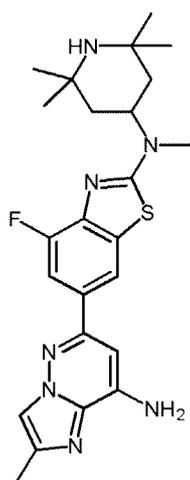
198



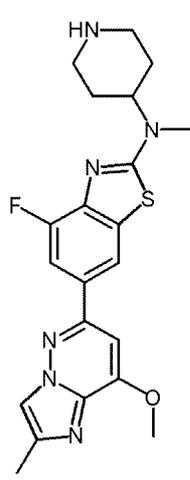
199



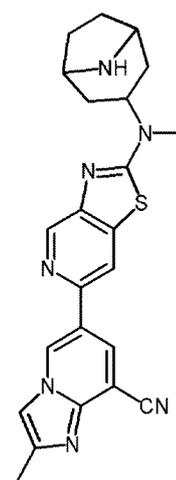
200



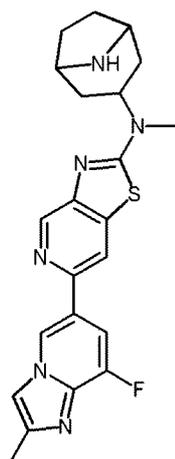
201



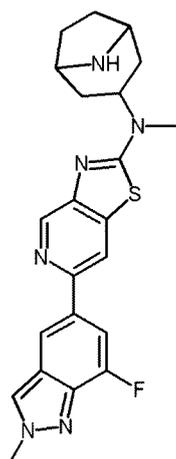
202



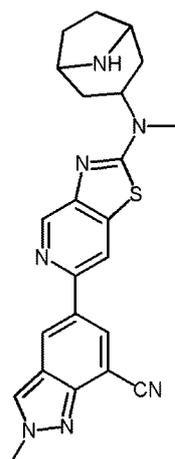
203



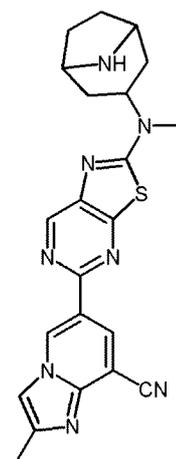
204



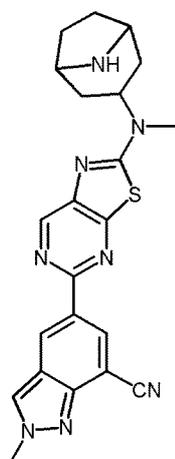
205



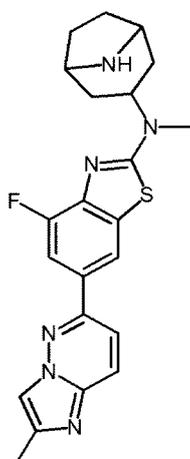
206



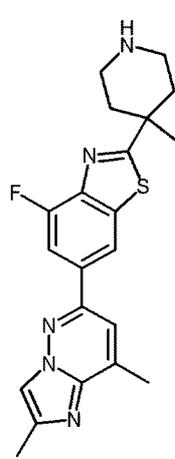
207



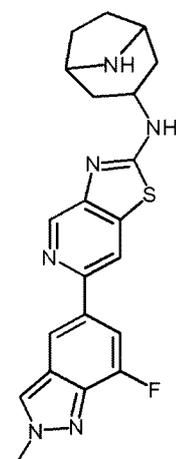
208



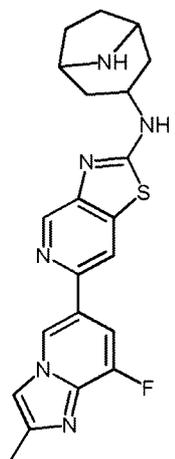
209



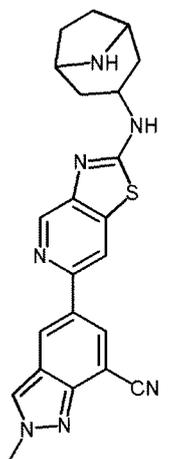
210



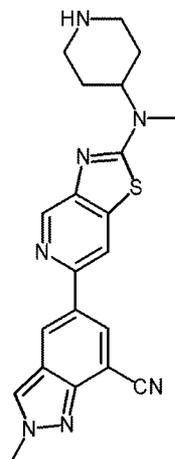
211



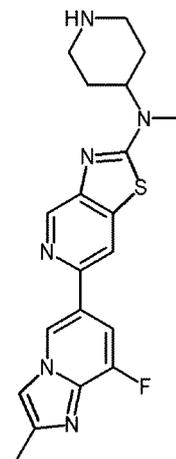
212



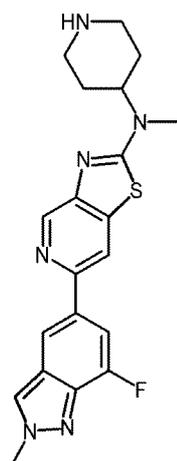
213



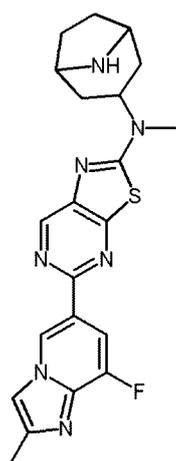
214



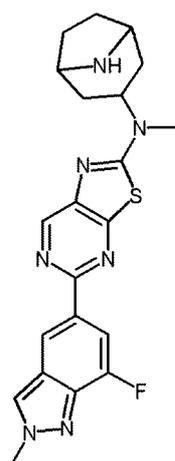
215



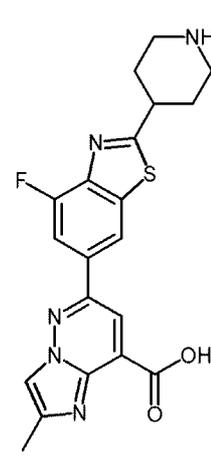
216



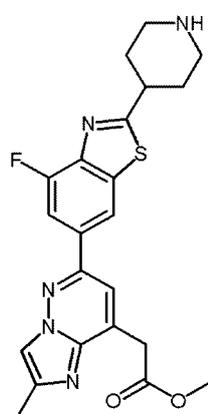
217



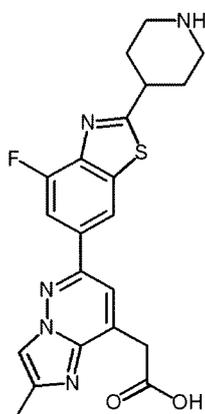
218



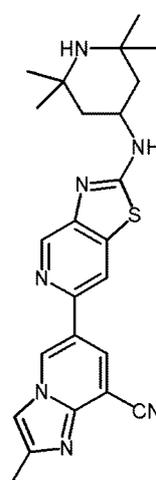
219



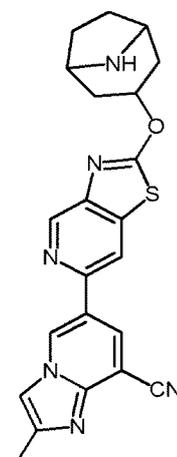
220



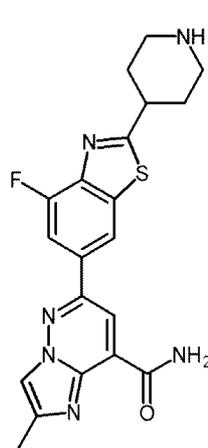
221



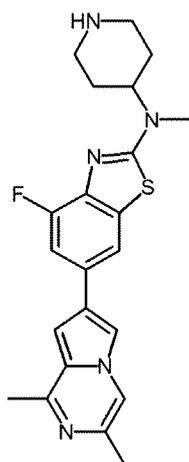
222



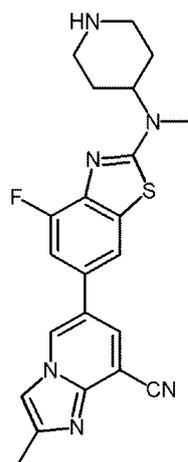
223



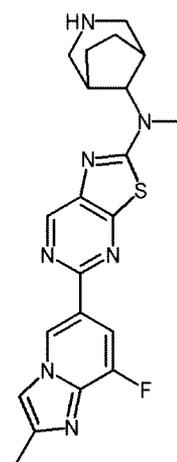
224



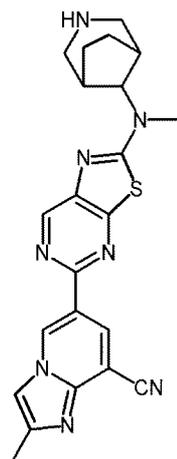
225



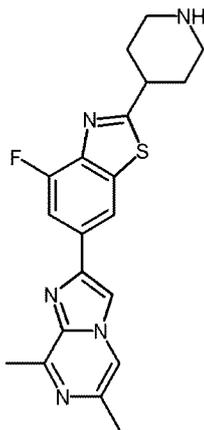
226



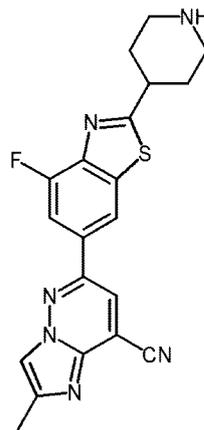
227



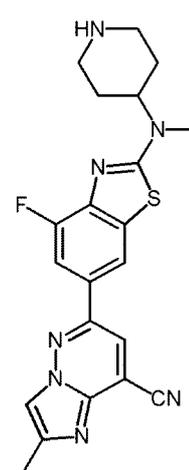
228



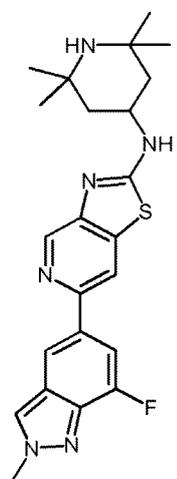
229



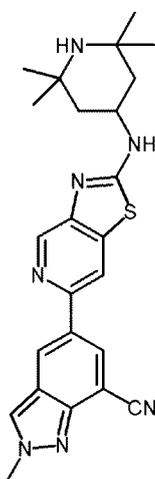
230



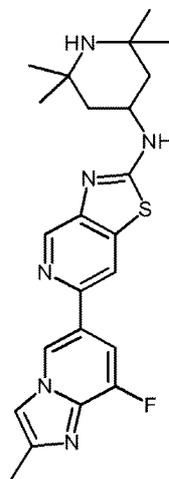
231



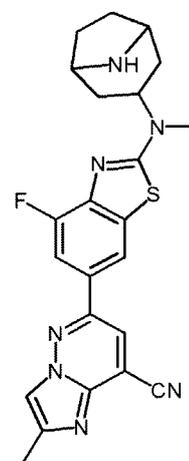
232



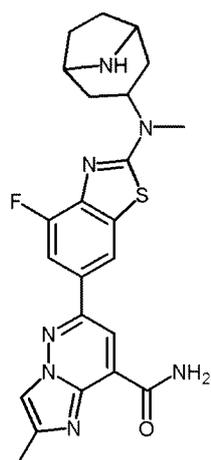
233



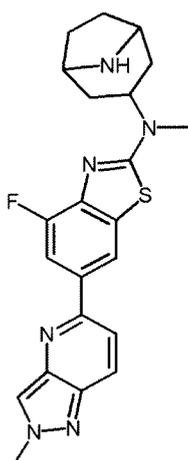
234



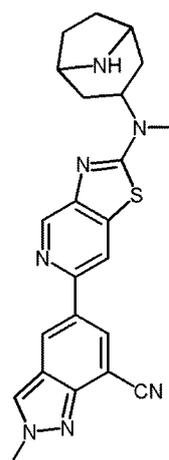
235



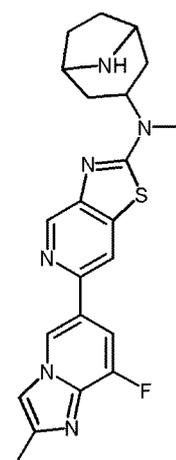
236



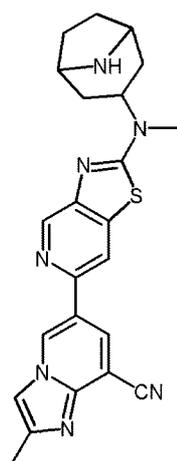
237



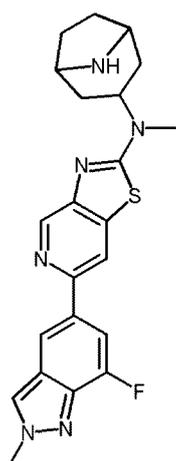
238



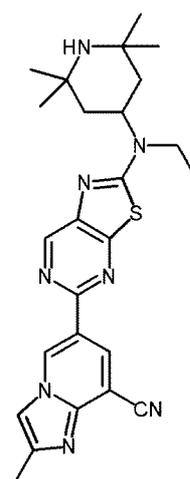
239



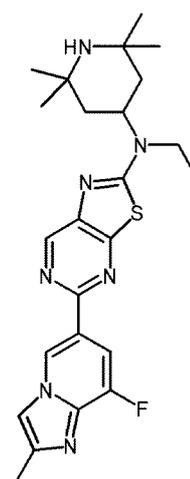
240



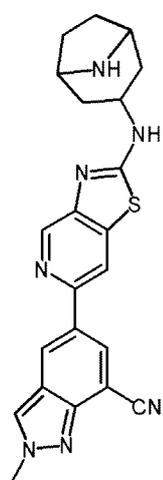
241



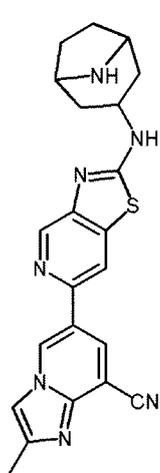
242



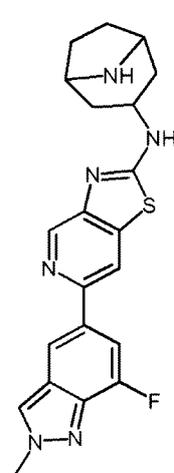
243



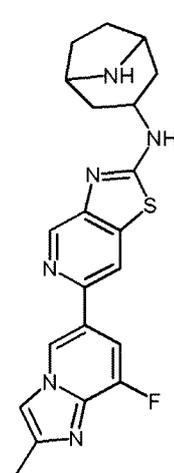
244



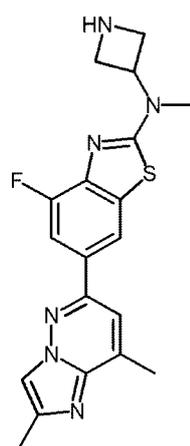
245



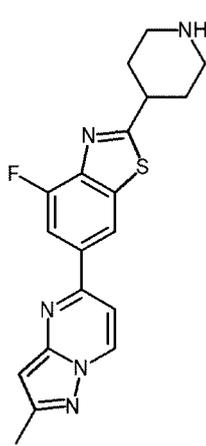
246



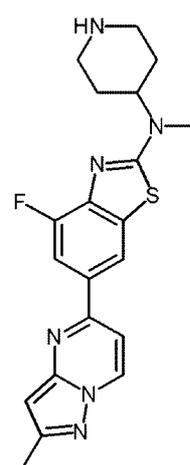
247



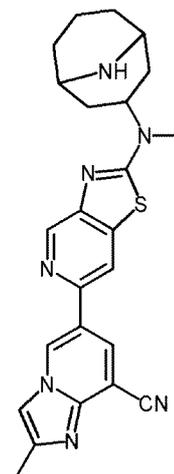
248



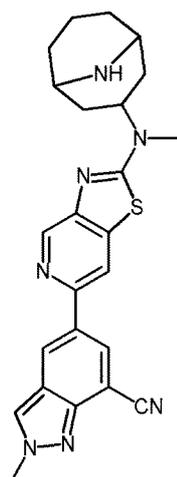
249



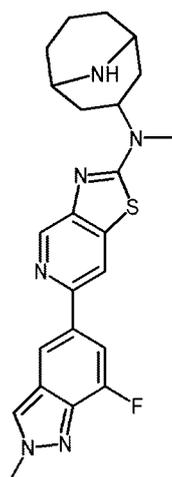
250



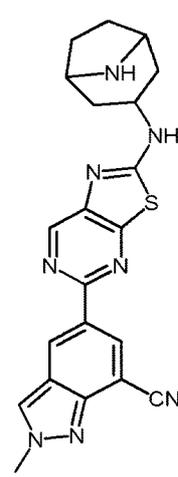
251



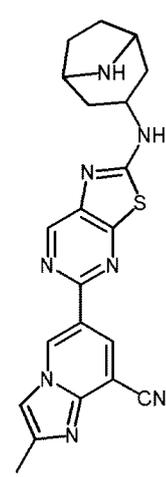
252



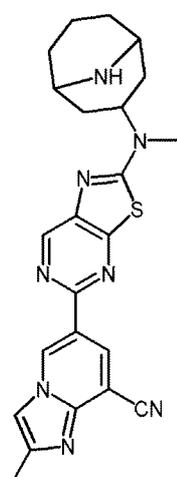
253



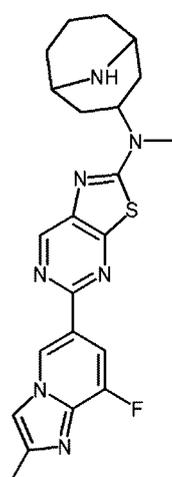
254



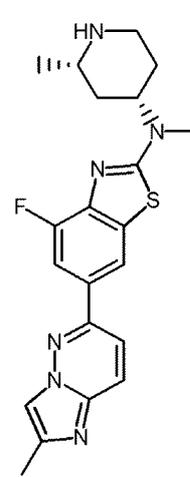
255



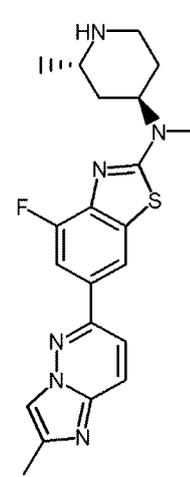
256



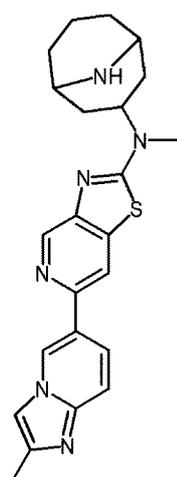
257



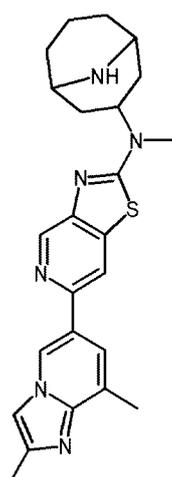
258



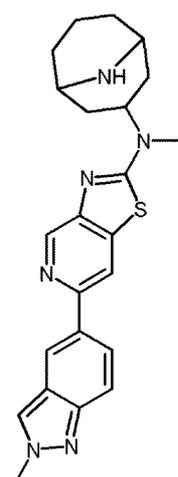
259



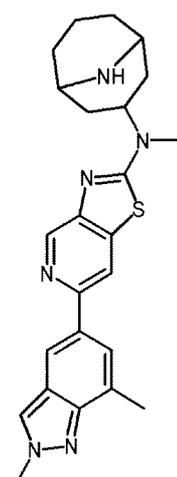
260



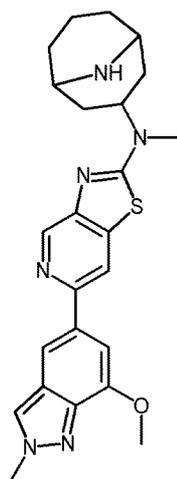
261



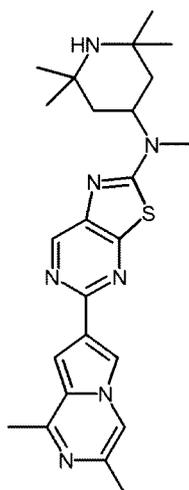
262



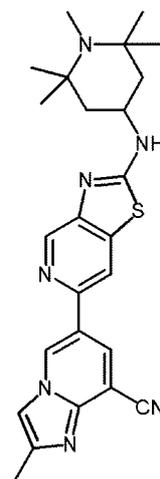
263



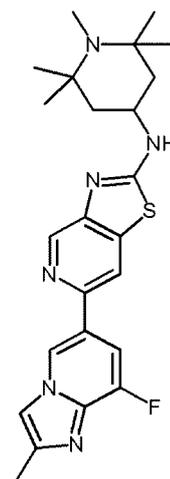
264



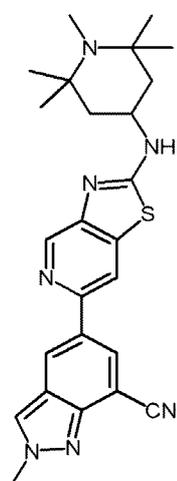
265



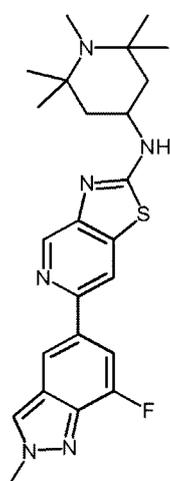
266



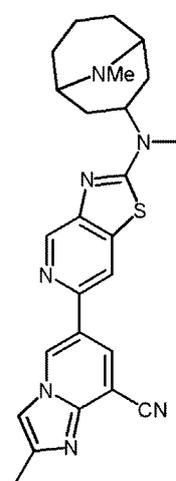
267



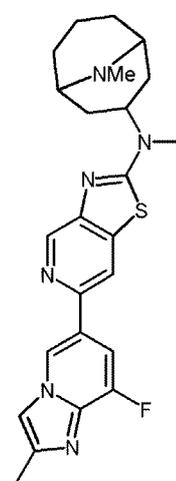
268



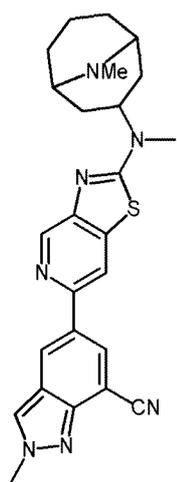
269



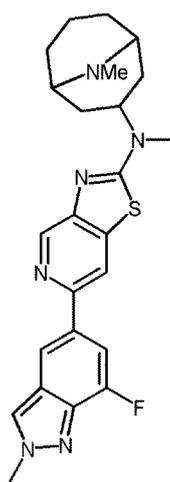
270



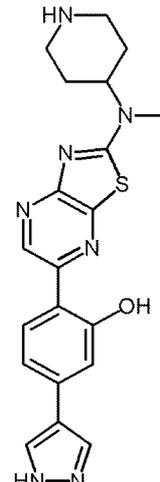
271



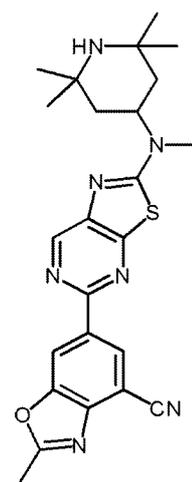
272



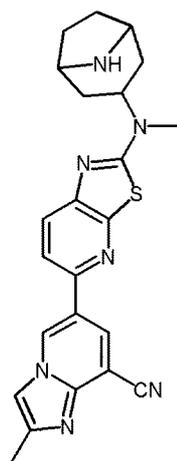
273



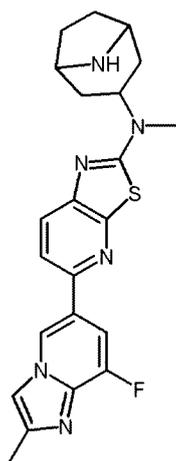
274



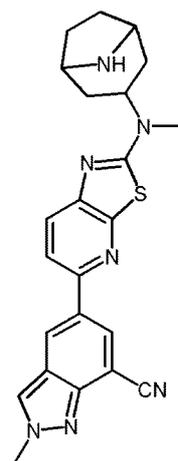
275



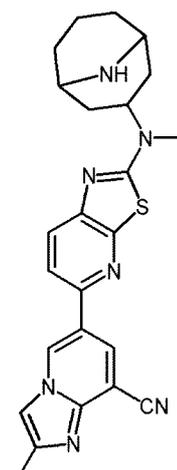
276



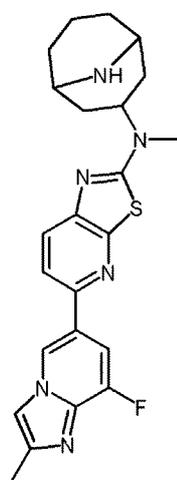
277



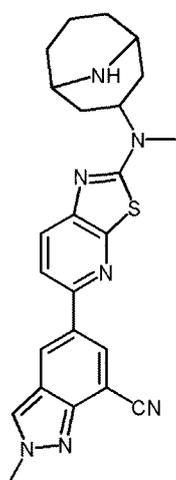
278



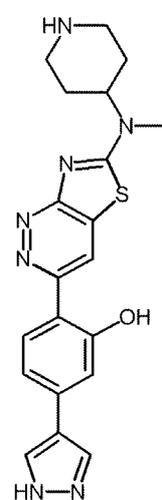
279



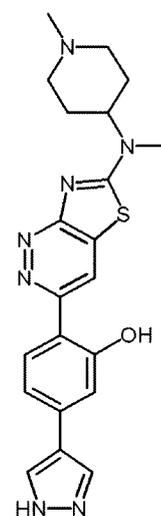
280



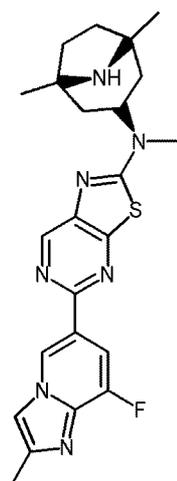
281



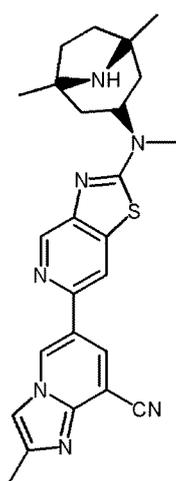
282



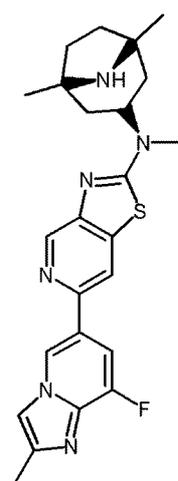
283



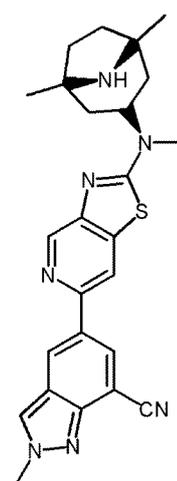
284



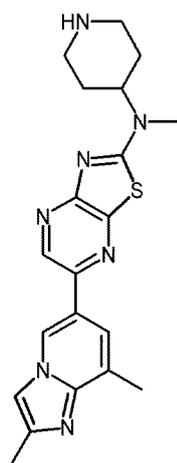
285



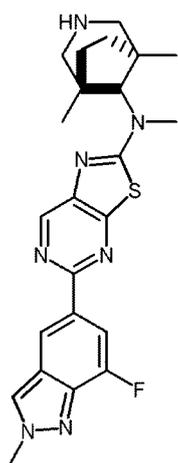
286



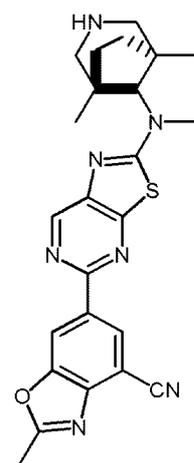
287



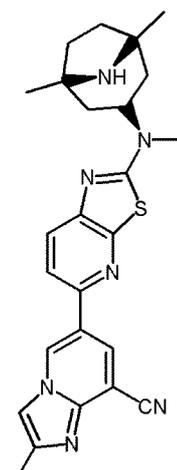
288



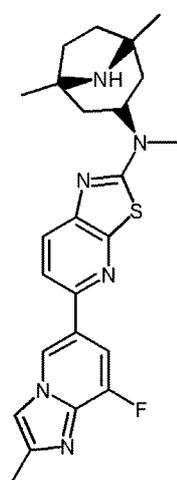
289



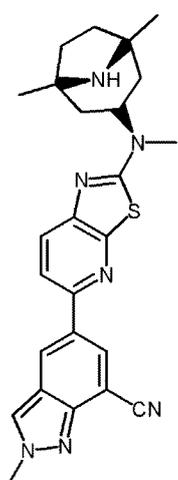
290



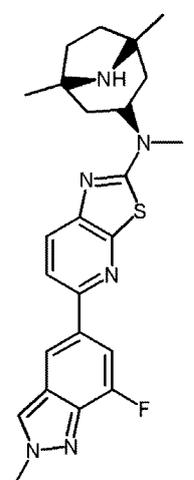
291



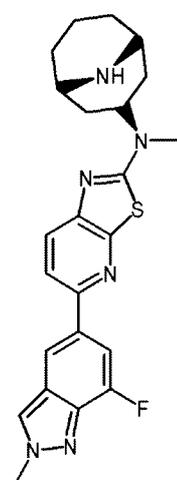
292



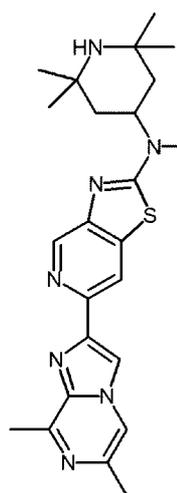
293



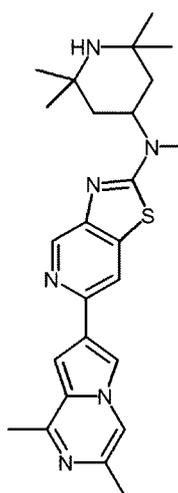
294



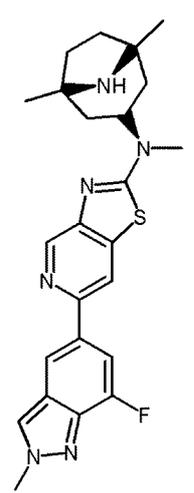
295



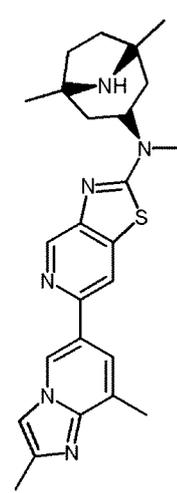
296



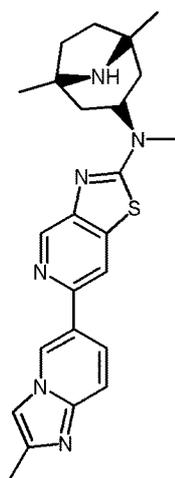
297



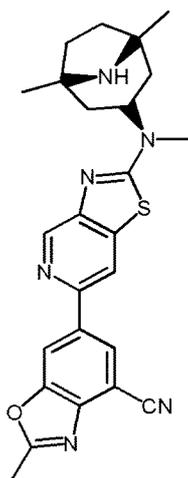
298



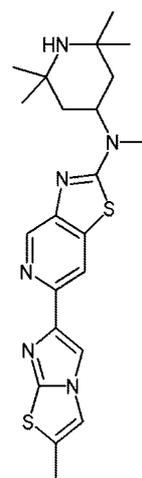
299



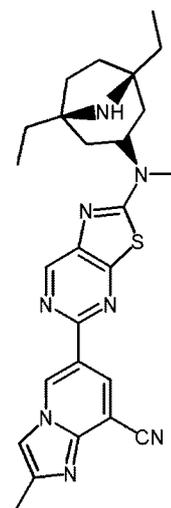
300



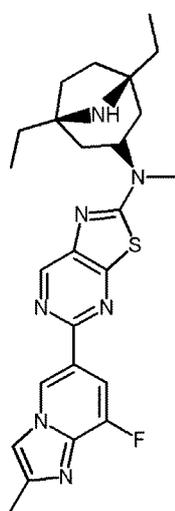
301



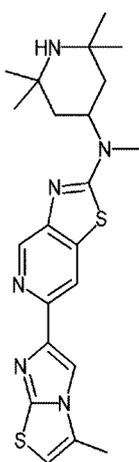
302



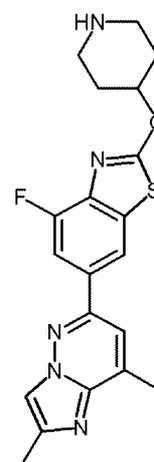
303



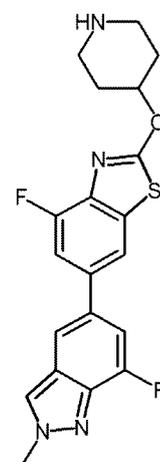
304



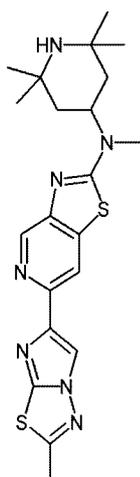
305



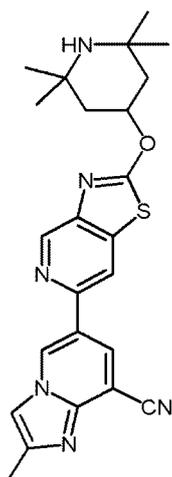
306



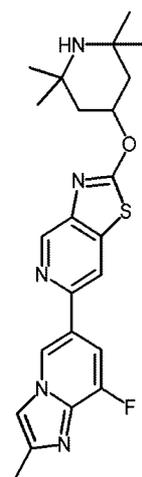
307



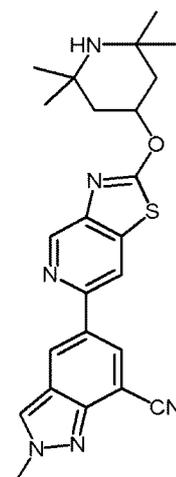
308



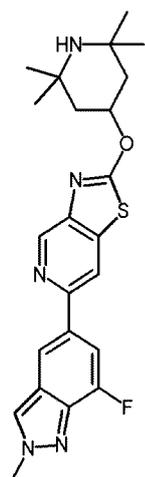
309



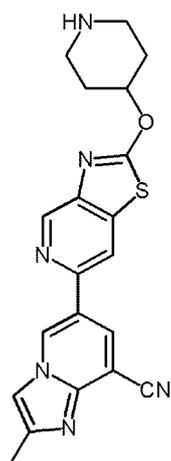
310



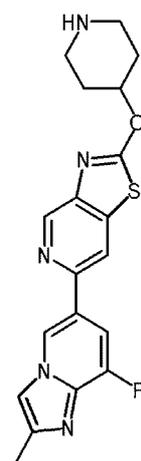
311



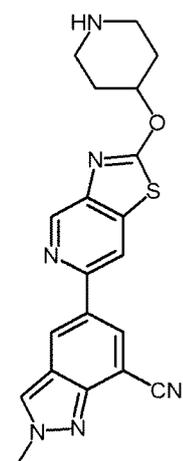
312



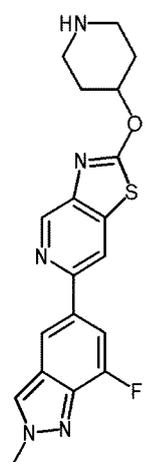
313



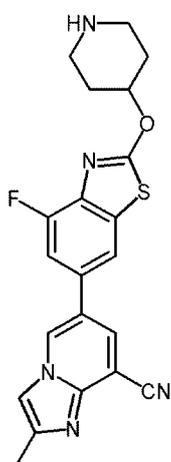
314



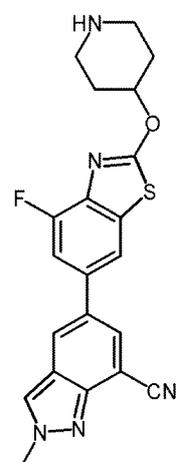
315



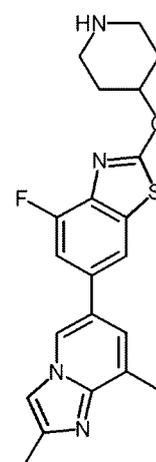
316



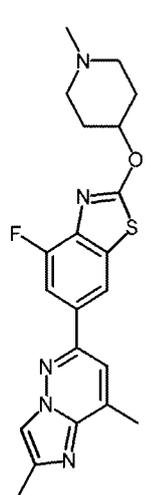
317



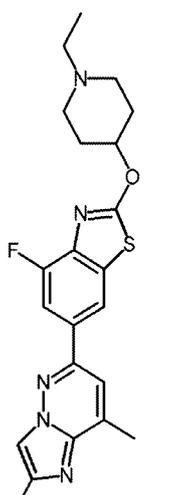
318



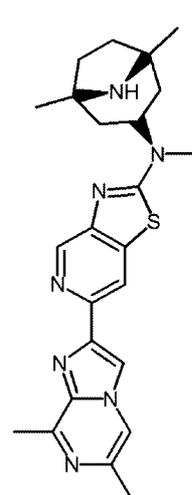
319



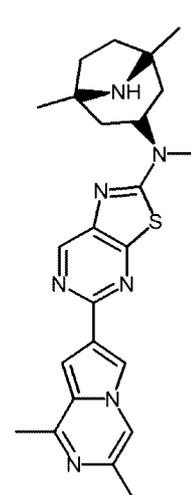
320



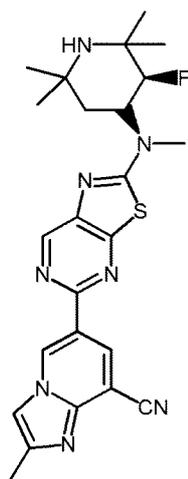
321



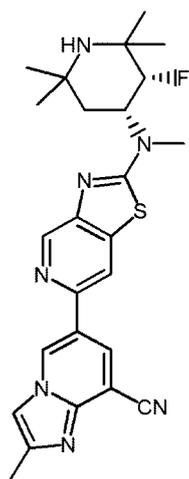
322



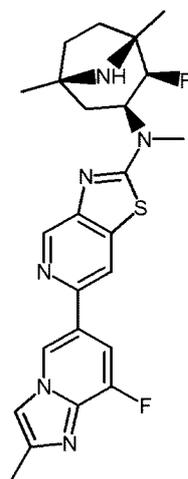
323



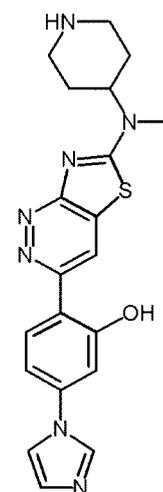
324



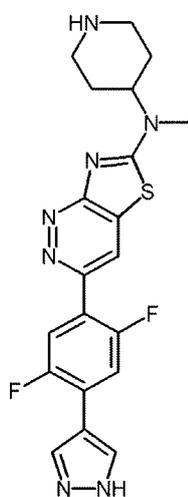
325



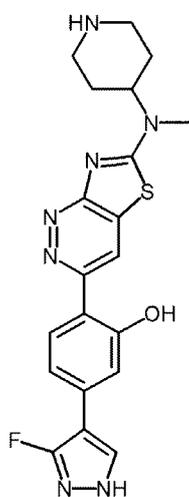
326



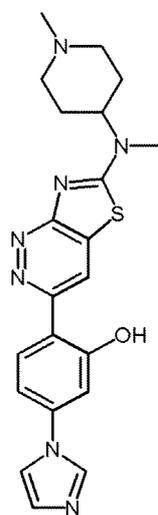
327



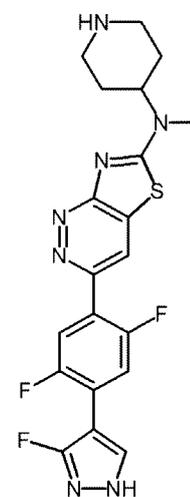
328



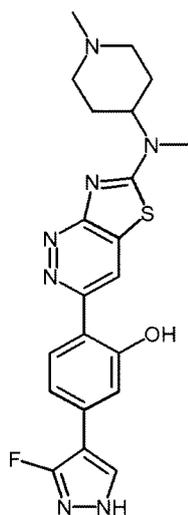
329



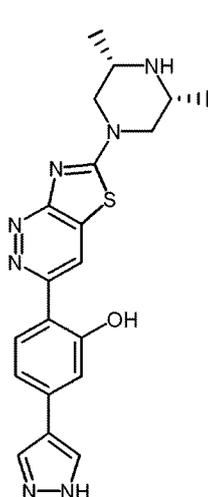
330



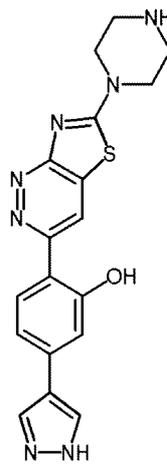
331



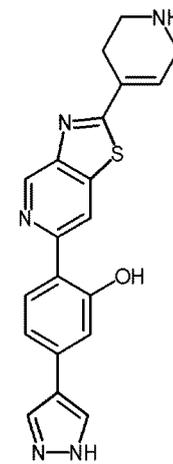
332



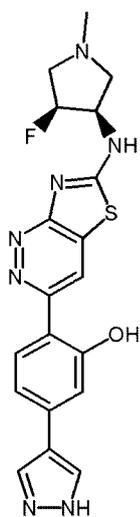
333



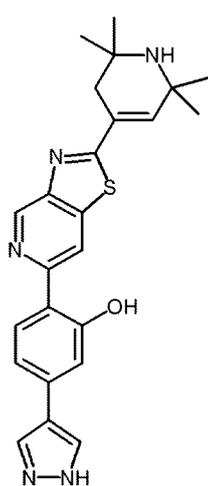
334



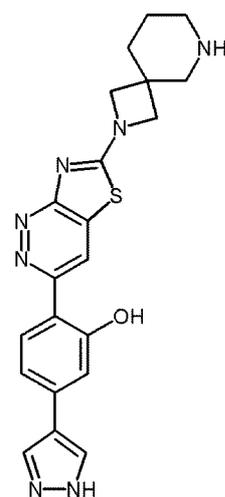
335



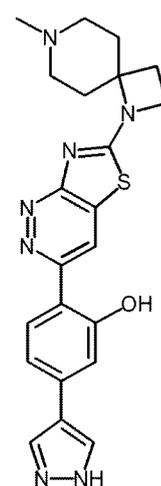
336



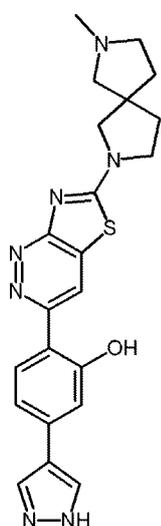
337



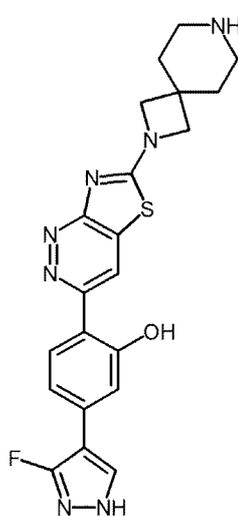
338



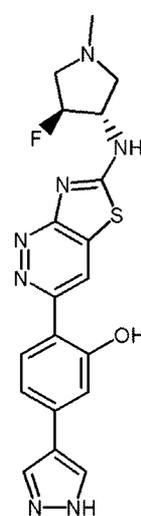
339



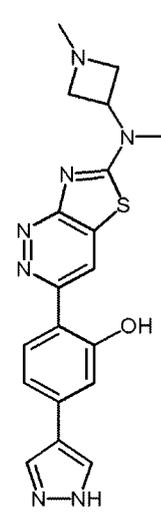
340



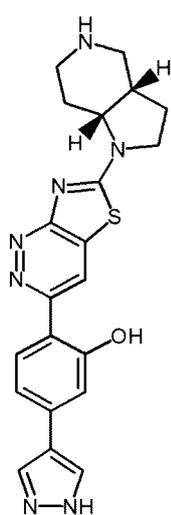
341



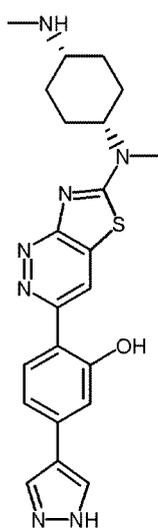
342



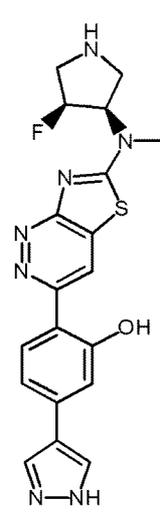
343



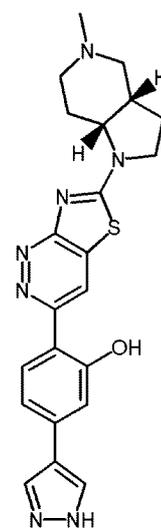
344



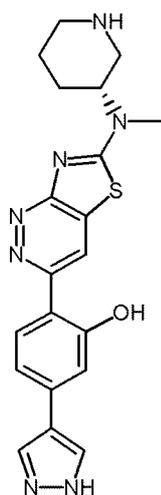
345



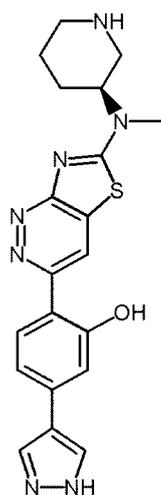
346



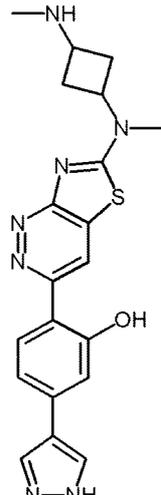
347



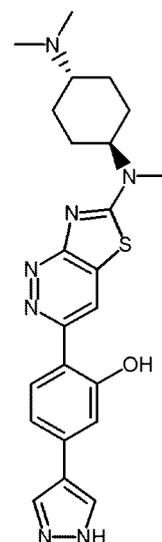
348



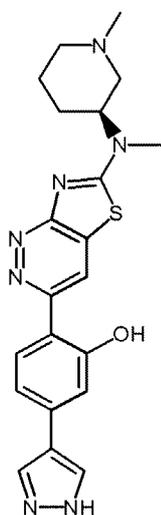
349



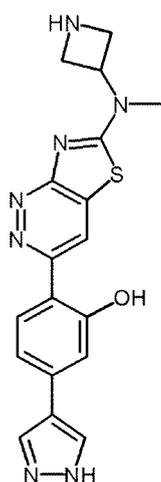
350



351



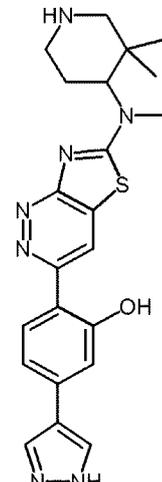
352



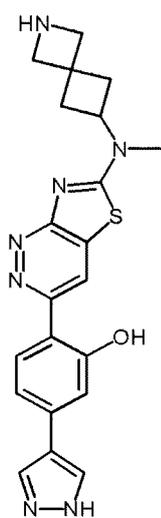
353



354



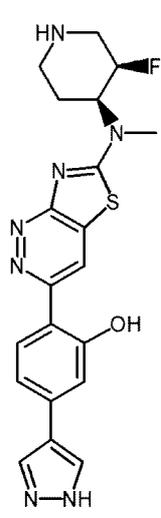
355



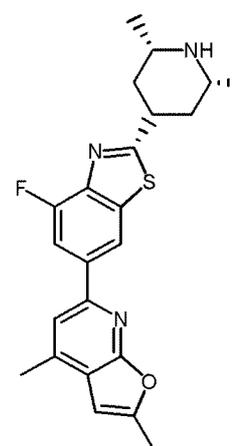
356



357



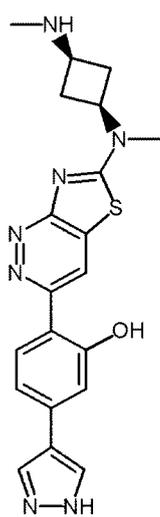
358



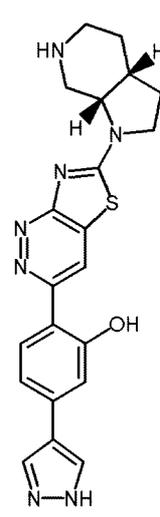
359



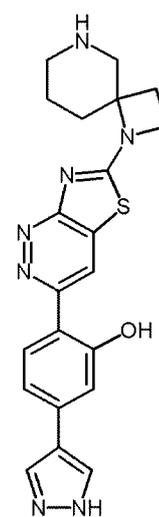
360



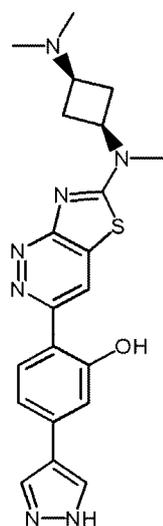
361



362



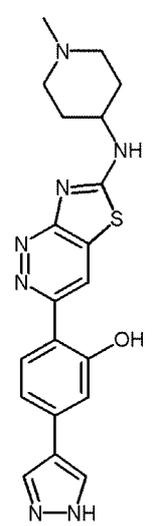
363



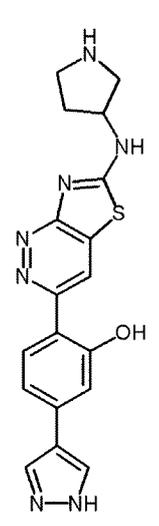
364



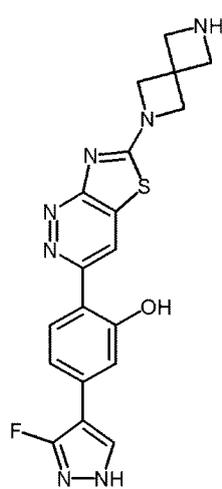
365



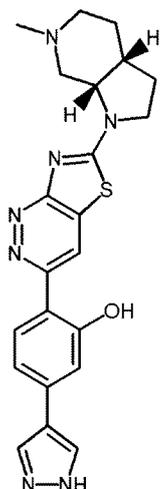
366



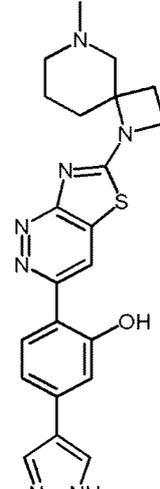
367



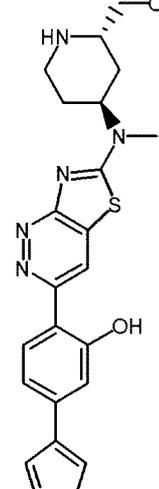
368



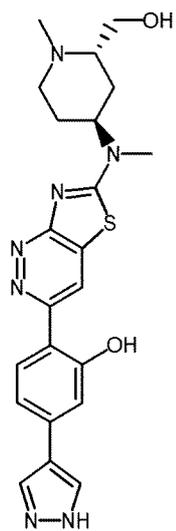
369



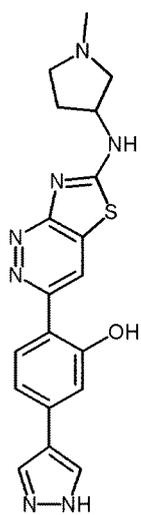
370



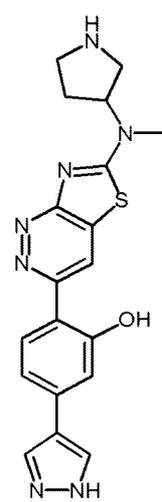
371



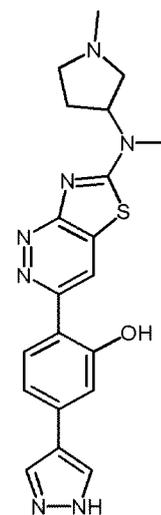
372



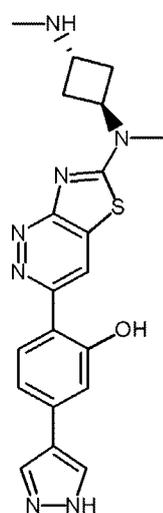
373



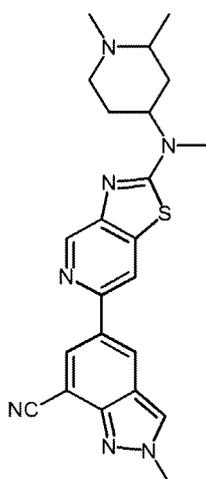
374



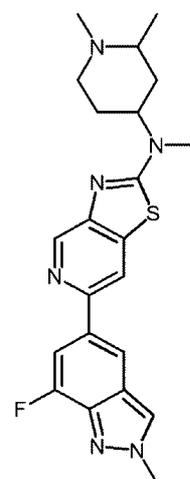
375



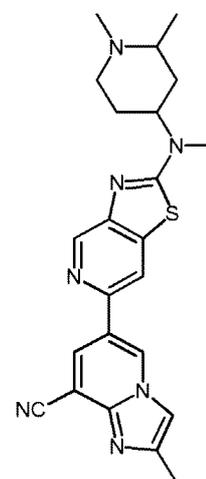
376



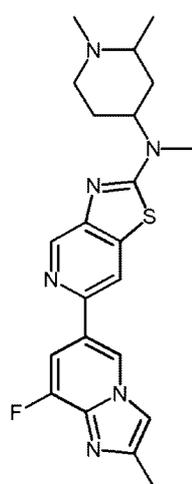
377



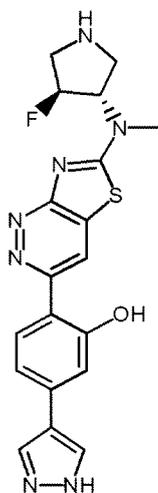
378



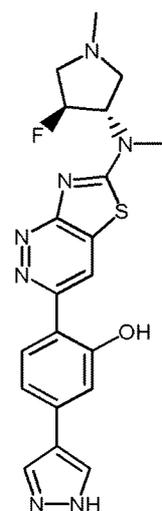
379



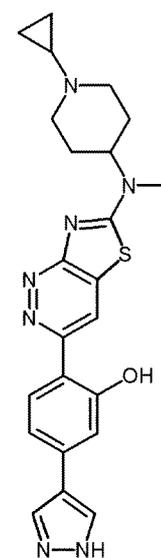
380



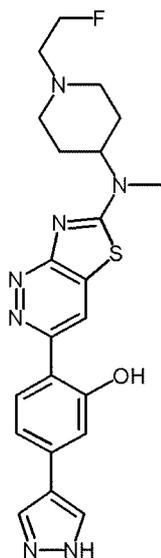
381



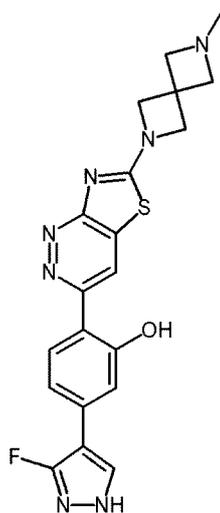
382



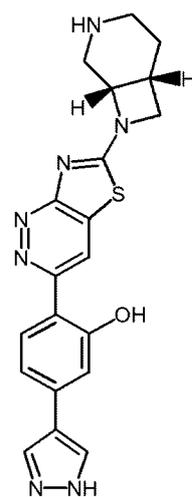
383



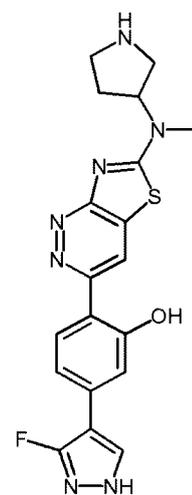
384



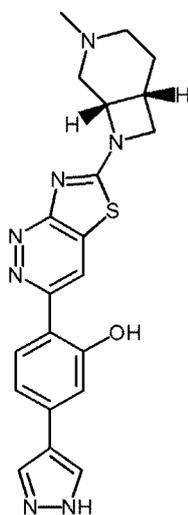
385



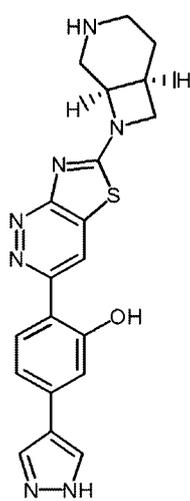
386



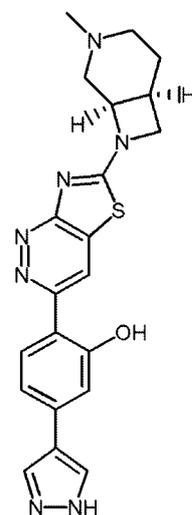
387



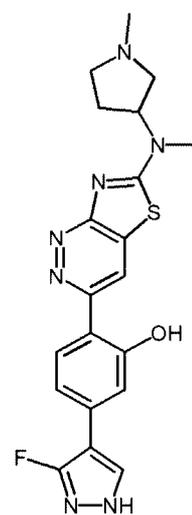
388



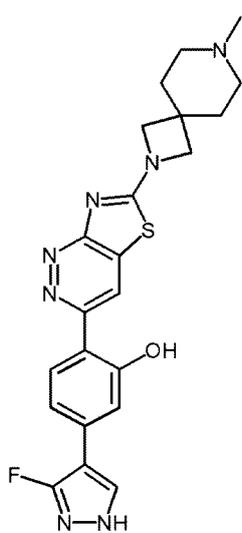
389



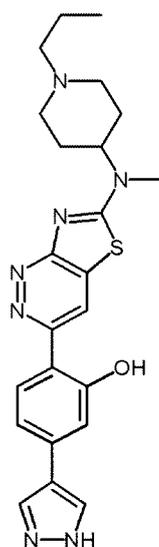
390



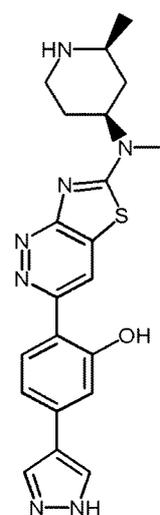
391



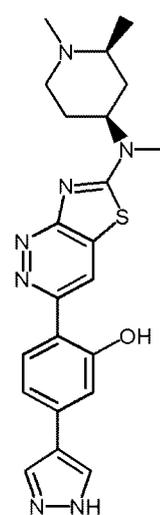
392



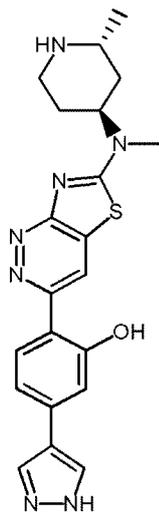
393



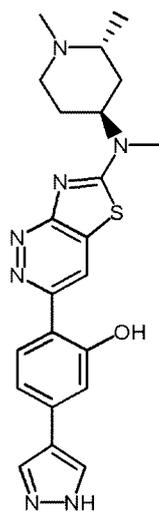
394



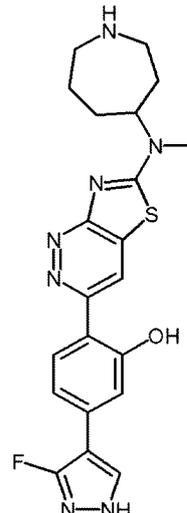
395



396

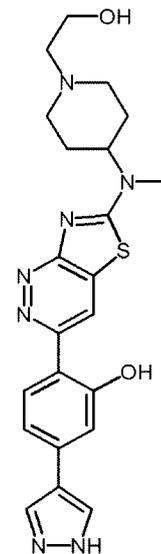


397



398

и



399;

где форму соединения выбирают из группы, состоящей из его солевой, гидратной, сольватной, рацематной, энантиомерной, диастереомерной, стереоизомерной и таутомерной формы.

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

Соединение	Название
1	6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол
2	6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
3	6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(1-метил-1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол
4 ¹	2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол
5 ¹	2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
6 ¹	2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(1-метил-1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол
7	6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(пиперазин-1-ил)-1,3-бензотиазол
8 ¹	N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
9	6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол

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

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

44 ¹	6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин
45 ¹	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин
46 ¹	6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин
47 ¹	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин
48	N-метил-6-(2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-b]пиридазин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
49 ¹	2-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол
50 ¹	2-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
51 ¹	N-метил-6-[2-метил-7-(трифторметил)-2H-индазол-5-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
52	6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
53 ¹	6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиразин
54	6-(7-этил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
55 ¹	6-(1,3-диметилпирроло[1,2-a]пиразин-7-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
56	6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2,3,6,7-тетрагидро-1H-азепин-4-ил)-1,3-бензотиазол
57 ¹	6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
58 ¹	6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
59 ¹	6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин
60 ¹	6-[2-метил-7-(трифторметил)-2H-индазол-5-ил]-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин

61 ¹	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин
62 ¹	2-метил-5-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2H-индазол-7-карбонитрил
63 ¹	N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
64	6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-[(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол
65 ¹	6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метил-1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол
66 ¹	6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2-метил-пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
67 ¹	6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(6-метил-1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол
68 ¹	6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-[(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол
70 ¹	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-1,3-бензоксазол
71 ¹	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол
72 ¹	4-фтор-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол
73 ¹	4-фтор-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
74 ¹	2-метил-5-[2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил]-2H-индазол-7-карбонитрил
75 ¹	6-(7-этил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин
76 ¹	6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин
77 ¹	6-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин

78 ¹	5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-1Н-пиразоло[4,3- b]пиридин
79 ¹	5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н- пиразоло[4,3-b]пиридин
80 ¹	6-(7-циклопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6- тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
81 ¹	N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2-метилпиперидин-4-ил)- 1,3-бензотиазол-2-амин
82	6-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3- бензотиазол
83	6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3- бензотиазол
84 ¹	2-метил-5-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2Н-индазол-7- карбонитрил
85	6-(7-этил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3- бензотиазол
86	6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6- тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
87	N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6- тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
88	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6- тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
89	N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2,2,6,6- тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
90	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6- тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
91	5-{4-фтор-2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино]-1,3- бензотиазол-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил
92	6-[4-фтор-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2- метилимидазо[1,2-b]пиридазин
93 ¹	6-(8-этил-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6- тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин

94 ¹	6-(2,4-диметил-1Н-бензимидазол-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
95 ¹	6-(2-метил-1Н-бензимидазол-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
96	N-метил-6-[2-метил-8-(трифторметил)имидазо[1,2-а]-пиридин-6-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
97 ¹	2-метил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-имидазо[1,2-б]пиридазин
98 ¹	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-4-метокси-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол
99 ¹	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-4-метокси-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
100 ¹	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-4-ол
101	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-7-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
102 ¹	5-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензо-тиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил
103 ¹	1-{5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-ил} метанамин
104 ¹	5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил
105	N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-а]пиримидин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
106	6-[2-(1-этилпиперидин-4-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин
107	6-[4-фтор-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин
108	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-(1,2-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин
109 ¹	2-метил-5-[2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]-пиримидин-5-ил]-2Н-индазол-7-карбонитрил

110 ¹	5-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]-тиазоло[5,4-d]пиримидин
111 ¹	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
112	2-метил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-1,3-бензоксазол
113 ¹	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
114 ¹	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
115 ¹	2-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол
116	N-метил-6-[2-метил-8-(трифторметил)имидазо[1,2-а]-пиридин-6-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
117	2-метил-5-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил
118	3-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-амин
119 ¹	2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенол
120	6-[4-фтор-2-(пиперазин-1-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин
121	6-[2-(1,4-дiazепан-1-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин
122	5-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин
123	2-метил-5-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил
124	5-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин
125	6-[2-(4,7-дiazаспиро[2,5]окт-7-ил)-4-фтор-1,3-бензо-тиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин

126	4-фтор-6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
127	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензо-тиазол-2-амин
128	5-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин
129	N-метил-5-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-b]-пиридин-2-амин
130 ¹	2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-6-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол
131	6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-2-амин
132 ¹	6-[2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин
133 ¹	6-{4-фтор-2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин
134	6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-4-ол
135 ¹	6-{2-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин
136	N-метил-6-(2-метил[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]-пиридин-2-амин
137 ¹	2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол
138 ¹	2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил
139 ¹	2,8-диметил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-имидазо[1,2-b]пиридазин
140	2-метил-5-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино][1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-6-ил}-2H-индазол-7-карбонитрил
141	N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]-пиразин-2-амин

142 ¹	2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол
143	1-[6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-ол
144 ¹	6-{4-фтор-2-[(2R)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензо-тиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин
145 ¹	6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензо-тиазол-6-ил]-8-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин
146 ¹	6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-N-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин
147	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]-пиридин-2-амин
148	2-метил-5-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил}-2H-индазол-7-карбонитрил
149 ¹	2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол
150	6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-2-амин
151 ¹	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-8-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин
152 ¹	4-фтор-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
153 ¹	4-хлор-6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
154 ¹	5-[4-хлор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрил
155 ¹	N-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
156	2-метил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-имидазо[1,2-a]пиримидин
157	3-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]-пиридазин-6-амин

158	2-метил-5- {6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-2H-индазол-7-карбонитрил
161 ¹	6-[2,3-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]-пиразин-2-амин
162	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]-пиразин-2-амин
163	2-метил-6- {2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино][1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-6-ил} имидазо[1,2-a]-пиридин-8-карбонитрил
164 ¹	4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-[(2S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин
165 ¹	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-[(2S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин
166 ¹	6-[4-фтор-2-(октагидроиндолизин-7-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин
167 ¹	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-N,2-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин
168 ¹	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-N, N,2-триметилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин
169	2-метил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-имидазо[1,2-a]пиразин
170	2-метил-6- {2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил} имидазо[1,2-a]-пиридин-8-карбонитрил
171	5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]-пиримидин-2-амин
172 ¹	6-(7-циано-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетра-гидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-4-карбонитрил
173 ¹	2-метил-6-[2-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-6-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил
174 ¹	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин

175 ¹	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин
176 ¹	N-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
177	5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-б]-пиридин-2-амин
178	2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино][1,3]тиазоло[5,4-б]пиридин-5-ил}имидазо[1,2-а]-пиридин-8-карбонитрил
179	2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-а]-пиридин-8-карбонитрил
180	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло-[4,5-б]пиразин
181	2-метил-6-{2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-окси][1,3]тиазоло[4,5-б]пиразин-6-ил}имидазо[1,2-а]-пиридин-8-карбонитрил
182 ¹	6-(2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-2-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-б]пиразин
183	5-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-д]-пиримидин-2-амин
184	5-(2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-д]-пиримидин-2-амин
185 ¹	4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
186 ¹	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
187 ¹	8-(бензилокси)-6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензо-тиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин
188 ¹	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-8-амин
189 ¹	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-8-ол

190 ¹	2-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол
191 ¹	4-фтор-6-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол
192 ¹	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(2,8-диметил-имидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-1,3-бензо-тиазол-2-амин
193 ¹	2-метил-5-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло-[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2H-индазол-7-карбонитрил
194 ¹	6-[2-(1-азабицикло[2,2,2]окт-4-ил)-4-фтор-1,3-бензо-тиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин
195 ¹	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-8-феноксиимидазо[1,2-b]пиридазин
196 ¹	2-метил-6-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло-[5,4-d]пиримидин-5-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил
197	5-(7-метокси-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]-пиримидин-2-амин
198 ¹	2-метил-6-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло-[4,5-c]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил
199 ¹	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино][1,3]-тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]-пиридин-8-карбонитрил
200	4-фтор-6-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
201 ¹	6-{4-фтор-2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]-пиридазин-8-амин
202 ¹	4-фтор-6-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
203 ¹	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]-пиридин-8-карбонитрил
204 ¹	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло-[4,5-c]пиридин-2-амин

205 ¹	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
206 ¹	5-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил
207 ¹	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил
208 ¹	5-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил
209 ¹	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
210 ¹	6-[4-фтор-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин
211 ¹	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
212 ¹	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
213 ¹	5-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил
214 ¹	2-метил-5-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло-[4,5-с]пиридин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрил
215 ¹	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
216 ¹	6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
217 ¹	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло-[5,4-d]пиримидин-2-амин
218 ¹	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-5-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]-пиримидин-2-амин
219 ¹	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоновая кислота

220 ¹	метил {6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил} ацетат
221 ¹	{6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил} уксусная кислота
222	2-метил-6-{2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил
223 ¹	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-илокси][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]-пиридин-8-карбонитрил
224 ¹	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоксамид
225	6-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиразин-7-ил)-4-фтор-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
226 ¹	6-{4-фтор-2-[метил(пиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензо-тиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил
227 ¹	N-[(8-анти)-3-азабицикло[3,2,1]окт-8-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло-[5,4-d]пиримидин-2-амин
228 ¹	6-{2-[(8-анти)-3-азабицикло[3,2,1]окт-8-ил(метил)-амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метилимидазо-[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил
229 ¹	2-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин
230 ¹	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбонитрил
231 ¹	6-{4-фтор-2-[метил(пиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензо-тиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбонитрил
232 ¹	6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
233	2-метил-5-{2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2H-индазол-7-карбонитрил
234	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин

235 ¹	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]-пиридазин-8-карбонитрил
236 ¹	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)амино]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]-пиридазин-8-карбоксамид
237 ¹	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-4-фтор-N-метил-6-(2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1,3-бензо-тиазол-2-амин
238	2-метил-5-(2-{метил[(3-экзо)-8-метил-8-азабицикло-[3,2,1]окт-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2H-индазол-7-карбонитрил
239	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-[(3-экзо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
240	2-метил-6-(2-{метил[(3-экзо)-8-метил-8-азабицикло-[3,2,1]окт-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил
241	6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-[(3-экзо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
242	6-{2-[этил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]-тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]-пиридин-8-карбонитрил
243	N-этил-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]-пиримидин-2-амин
244	2-метил-5-(2-{[(3-экзо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2H-индазол-7-карбонитрил
245	2-метил-6-(2-{[(3-экзо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил
246	6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-[(3-экзо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
247	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-[(3-экзо)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил][1,3]тиазоло-[4,5-с]пиридин-2-амин
248 ¹	N-(азетидин-3-ил)-6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин

249 ¹	5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин
250 ¹	4-фтор-N-метил-6-(2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин
251 ¹	6-{2-[9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]-пиридин-8-карбонитрил
252 ¹	5-{2-[9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил
253 ¹	N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
254	5-{2-[(1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрил
255	6-(2-{{(1R)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил}-(метил)амино}[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил
256 ¹	6-{2-[(1R,5S)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил
257 ¹	N-[(1R,5S)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло-[5,4-d]пиримидин-2-амин
258 ¹	4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-[(2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин
259 ¹	4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-[(2S,4R)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин
260 ¹	N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-N-метил-6-(2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
261 ¹	N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(2,8-диметилимидазо-[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
262 ¹	N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин

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

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

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

301 ¹	6-(2-{{(1R,3s,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил}(метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-метил-1,3-бензоксазол-4-карбонитрил
302 ¹	N-метил-6-(2-метилимидазо[2,1-b][1,3]тиазол-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
303	6-(2-{{(1R,3r,5S)-1,5-диэтил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил}(метил)амино}[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил
304	N-[(1R,3r,5S)-1,5-диэтил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин
305	N-метил-6-(3-метилимидазо[2,1-b][1,3]тиазол-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
306 ¹	6-{4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин
307 ¹	4-фтор-6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол
308 ¹	N-метил-6-(2-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
309	2-метил-6-{2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил
310	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло-[4,5-с]пиридин
311	2-метил-5-{2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2H-индазол-7-карбонитрил
312	6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин
313 ¹	2-метил-6-{2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-6-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил
314 ¹	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин

315 ¹	2-метил-5-{2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-6-ил}-2H-индазол-7-карбонитрил
316 ¹	6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)-окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин
317 ¹	6-{4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил
318 ¹	5-{4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрил
319 ¹	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол
320	6-{4-фтор-2-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензо-тиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-в]пиридазин
321	6-{2-[(1-этилпиперидин-4-ил)окси]-4-фтор-1,3-бензо-тиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-в]пиридазин
322	N-[(1R,3s,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-6-(6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил)-N-метил-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
323	N-[(1R,3s,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-5-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиразин-7-ил)-N-метил-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин
324 ¹	6-(2-{[(3R,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-(метил)амино}[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил
325 ¹	6-(2-{[(3R,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил]-(метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил
326 ¹	N-[(1R,2S,3S,5S)-2-фтор-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]-октан-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
327 ¹	5-(1H-имидазол-1-ил)-2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенол
328 ¹	3-[2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-амин

329	5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)-амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенол
330	5-(1Н-имидазол-1-ил)-2-{6-[метил(1-метилпиперидин-4-ил)-амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенол
331 ¹	3-[2,5-дифтор-4-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-амин
332	5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-{6-[метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенол
333	2-{6-[(3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил][1,3]тиазоло-[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
334 ¹	2-[6-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
335 ¹	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил]фенол
336 ¹	2-(6-{[(3R,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил]амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенол
337 ¹	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[6-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил]-фенол
338 ¹	2-[6-(2,6-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
339 ¹	2-[6-(7-метил-1,7-diazаспиро[3,5]нонан-1-ил)[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
340 ¹	2-[6-(7-метил-2,7-diazаспиро[4,4]нонан-2-ил)[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
341 ¹	2-[6-(2,7-diazаспиро[3,5]нонан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил]-5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)фенол
342 ¹	2-(6-{[(3S,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил]амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенол
343	2-{6-[метил(1-метилазетидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
344 ¹	2-{6-[(3aS,7aR)-октагидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол

345 ¹	2-(6-{метил[(1s,4s)-4-(метиламино)циклогексил]амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол
346 ¹	2-(6-{[(3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил](метил)амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол
347 ¹	2-{6-[(3aS,7aR)-5-метилоктагидро-1H-пирроло[3,2-с]-пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
348 ¹	2-(6-{метил[(3R)-пиперидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
349 ¹	2-(6-{метил[(3S)-пиперидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
350 ¹	2-(6-{метил[3-(метиламино)циклобутил]амино}[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
351 ¹	2-(6-{[(1r,4r)-4-(диметиламино)циклогексил](метил)-амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
352 ¹	2-(6-{метил[(3S)-1-метилпиперидин-3-ил]амино}[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
353 ¹	2-{6-[(азетидин-3-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
354 ¹	2-[6-(1,7-диазаспиро[3,5]нонан-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
355 ¹	2-{6-[(3,3-диметилпиперидин-4-ил)(метил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
356 ¹	2-{6-[(2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)(метил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
357	2-{6-[(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
358	2-(6-{[(3R,4S)-3-фторпиперидин-4-ил](метил)амино}-[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
359 ¹	5-{2-[(2R,4r,6S)-2,6-диметилпиперидин-4-ил]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,7-диметил[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин
360 ¹	2-{6-[метил(1,3,3-триметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол

361 ¹	2-(6-{метил[(1s,3s)-3-(метиламино)циклобутил]амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол
362 ¹	2-{6-[(3aR,7aS)-октагидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
363 ¹	2-[6-(1,6-дiazаспиро[3,5]нонан-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
364 ¹	2-(6-{[(1s,3s)-3-(диметиламино)циклобутил](метил)-амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
365 ¹	2-(6-{[(3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил](метил)амино}[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
366	2-{6-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
367 ¹	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[(пирролидин-3-ил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенол
368 ¹	2-[6-(2,6-дiazаспиро[3,3]гептан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)фенол
369 ¹	2-{6-[(3aR,7aS)-6-метилоктагидро-1H-пирроло[2,3-с]-пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
370 ¹	2-[6-(6-метил-1,6-дiazаспиро[3,5]нонан-1-ил)[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
371 ¹	2-(6-{[(2S,4S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил](метил)-амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
372 ¹	2-(6-{[(2S,4S)-2-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин-4-ил]- (метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
373	2-{6-[(1-метилпирролидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
374	2-{6-[метил(пирролидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
375	2-{6-[метил(1-метилпирролидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло-[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
376 ¹	2-(6-{метил[(1r,3r)-3-(метиламино)циклобутил]амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол

377	5-{2-[(1,2-диметилпиперидин-4-ил)(метил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрил
378	N-(1,2-диметилпиперидин-4-ил)-6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин
379	6-{2-[(1,2-диметилпиперидин-4-ил)(метил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]-пиридин-8-карбонитрил
380 ¹	N-(1,2-диметилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метилимидазо-[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин
381	2-(6-{[(3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил](метил)амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенол
382	2-(6-{[(3S,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
383	2-{6-[(1-циклопропилпиперидин-4-ил)(метил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
384	2-(6-{[1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил](метил)амино}[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
385	5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-2-[6-(6-метил-2,6-дiazаспиро-[3,3]гептан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]фенол
386 ¹	2-{6-[(1S,6R)-3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-8-ил][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
387	5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[метил(пирролидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенол
388 ¹	2-{6-[(1S,6R)-3-метил-3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-8-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
389 ¹	2-{6-[(1R,6S)-3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-8-ил][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
390 ¹	2-{6-[(1R,6S)-3-метил-3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-8-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенол
391	5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-2-{6-[метил(1-метил-пирролидин-3-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенол
392	5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-2-[6-(7-метил-2,7-дiazа-спиро[3,5]нонан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-фенол

393	2-{6-[метил(1-пропилпиперидин-4-ил)амино]][1,3]тиазоло-[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
394 ¹	2-(6-{метил[(2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]амино}[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
395 ¹	2-(6-{[(2S,4S)-1,2-диметилпиперидин-4-ил](метил)амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенол
396 ¹	2-(6-{метил[(2R,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]амино}[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол
397 ¹	2-(6-{[(2R,4S)-1,2-диметилпиперидин-4-ил](метил)амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенол
398	2-{6-[(азепан-4-ил)(метил)амино]][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)фенол и
399	2-(6-{[1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил](метил)амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенол;

где форму соединения выбирают из группы, состоящей из его солевой, гидратной, сольватной, рацематной, энантиомерной, диастереомерной, стереоизомерной и таутомерной формы.

Другой аспект соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы представляет собой соль соединения, выбранная из группы, состоящей из следующих солей соединений:

Соединение	Название
4	2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидро-пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
5	2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
6	2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(1-метил-1,2,3,6-тетра-гидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
8	N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
10	2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
11	N-метил-2-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-амин гидрохлорид

12	N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амина гидрохлорид
13	6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амина гидрохлорид
14	6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амина гидрохлорид
15	6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]-тиазоло[4,5-b]пиридин-2-амина гидрохлорид
18	6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
19	2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина гидрохлорид
22	6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
25	N-метил-5-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амина гидрохлорид
26	N-метил-5-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амина гидрохлорид
27	N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амина гидрохлорид
28	N, N-диметил-1-[6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,3-бензо-тиазол-2-ил]пиперидин-4-амина гидрохлорид
29	1-[6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-пиперидин-4-амина гидрохлорид
30	6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридин-2-амина гидрохлорид
34	6-(1H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амина гидрохлорид
35	6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амина гидрохлорид
36	5-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амина гидрохлорид

38	N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(пирролидин-3-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
40	N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
41	2-(4-фторпиперидин-4-ил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
42	2-(азепан-4-ил)-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-1,3-бензо-тиазола гидрохлорид
43	2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)[1,3]-тиазоло[4,5-b]пиридина гидрохлорид
44	6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензо-тиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазина гидрохлорид
45	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазина гидрохлорид
46	6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазина гидрохлорид
47	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазина гидрохлорид
49	2-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидро-пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
50	2-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-6-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
51	N-метил-6-[2-метил-7-(трифторметил)-2H-индазол-5-ил]-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
53	6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-1,3-бензо-тиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиразина гидрохлорид
55	6-(1,3-диметилпирроло[1,2-a]пиразин-7-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
57	6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
58	6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
59	6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-c]пиридина гидрохлорид

60	6-[2-метил-7-(трифторметил)-2H-индазол-5-ил]-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина гидрохлорид
61	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина гидрохлорид
62	2-метил-5-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2H-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
63	N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
65	6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(2-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
66	6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2-метил-пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
67	6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(6-метил-1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
68	6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-[(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазола гидрохлорид
70	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-1,3-бензоксазола гидрохлорид
71	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
72	4-фтор-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
73	4-фтор-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
74	2-метил-5-[2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-6-ил]-2H-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
75	6-(7-этил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина гидрохлорид
76	6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина гидрохлорид
77	6-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина гидрохлорид

78	5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина гидрохлорид
79	5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридина гидрохлорид
80	6-(7-циклопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
81	N-метил-6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(2-метил-пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
84	2-метил-5-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2H-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
93	6-(8-этил-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
94	6-(2,4-диметил-1H-бензимидазол-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
95	6-(2-метил-1H-бензимидазол-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола дигидрохлорид
97	2-метил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-имидазо[1,2-b]пиридазина гидрохлорид
98	6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-4-метокси-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
99	6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-4-метокси-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
100	6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-4-ола гидробромид
102	5-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензо-тиазол-6-ил]-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
103	1-{5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2H-индазол-7-ил} метанамина дигидрохлорид
104	5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
109	2-метил-5-[2-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[5,4-d]-пиримидин-5-ил]-2H-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид

110	5-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидина гидрохлорид
111	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
113	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
114	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
115	2-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
119	2-{6-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид
130	2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-в]пиразин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенола гидрохлорид
132	6-[2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-4-фтор-1,3-бензо-тиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-в]пиридазина гидрохлорид
133	6-{4-фтор-2-[(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-в]-пиридазина гидрохлорид
135	6-{2-[(2,6-диметилпиперидин-4-ил)окси]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-в]пиридазина гидрохлорид
137	2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенола гидрохлорид
138	2-метил-6-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
139	2,8-диметил-6-[2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]имидазо[1,2-в]пиридазина гидрохлорид
142	2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенола гидрохлорид
144	6-{4-фтор-2-[(2R)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензо-тиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-в]пиридазина гидрохлорид
145	6-[4-фтор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-8-метокси-2-метилимидазо[1,2-в]-пиридазина гидрохлорид

146	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,2-диметил-пиперидин-4-ил)-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
149	2-{2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенола гидрохлорид
151	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-8-метокси-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазина гидрохлорид
152	4-фтор-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
153	4-хлор-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
154	5-[4-хлор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
155	N-(2,2-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
161	6-[2,3-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]-пиразин-2-амин гидрохлорид
164	4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-[(2S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
165	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-[(2S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
166	6-[4-фтор-2-(октагидроиндолизин-7-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазина гидрохлорид
167	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-N,2-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин гидрохлорид
168	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-N,N,2-триметилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин гидрохлорид
172	6-(7-циано-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол-4-карбонитрила гидрохлорид
173	2-метил-6-[2-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]-пиразин-6-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
174	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-2-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразина гидрохлорид

175	6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-(2,6-диметил-пиперидин-4-ил)-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
176	N-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-N-метил-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
182	6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразина гидрохлорид
185	4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
186	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
187	8-(бензилокси)-6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензо-тиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин гидрохлорид
188	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-амин гидрохлорид
189	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ола гидрохлорид
190	2-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
191	4-фтор-6-(4-фтор-3-метоксифенил)-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазола гидрохлорид
192	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
193	2-метил-5-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло-[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
194	6-[2-(1-азабицикло[2,2,2]окт-4-ил)-4-фтор-1,3-бензо-тиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин гидрохлорид
195	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-8-феноксиимидазо[1,2-b]пиридазин гидрохлорид
196	2-метил-6-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло-[5,4-d]пиримидин-5-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
198	2-метил-6-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло-[4,5-c]пиридин-6-ил}имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид

199	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]-пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
201	6-{4-фтор-2-[метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-амино]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-б]-пиридазин-8-амин гидрохлорид
202	4-фтор-6-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
203	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)-амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
204	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло-[4,5-с]пиридин-2-амин гидрохлорид
205	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин гидрохлорид
206	5-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)-амино][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
207	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)-амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
208	5-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)-амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
209	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-б]пиридазин-6-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
210	6-[4-фтор-2-(4-метилпиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2,8-диметилимидазо[1,2-б]пиридазина гидрохлорид
211	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин гидрохлорид
212	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин гидрохлорид
213	5-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
214	2-метил-5-{2-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло-[4,5-с]пиридин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид

215	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина гидрохлорид
216	6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина гидрохлорид
217	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло-[5,4-d]пиримидин-2-амина гидрохлорид
218	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-5-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-d]-пиримидин-2-амина гидрохлорид
219	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоновой кислоты гидрохлорид
220	метил {6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил} ацетата гидрохлорид
221	{6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил} уксусной кислоты гидрохлорид
223	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-илокси]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]-пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
224	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоксамид трифторацетат
226	6-{4-фтор-2-[метил(пиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензо-тиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
227	N-[(8-анти)-3-азабицикло[3,2,1]окт-8-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло-[5,4-d]пиримидин-2-амина гидрохлорид
228	6-{2-[(8-анти)-3-азабицикло[3,2,1]окт-8-ил(метил)-амино][1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
229	2-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразина гидрохлорид
230	6-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбонитрила гидрохлорид
231	6-{4-фтор-2-[метил(пиперидин-4-ил)амино]-1,3-бензо-тиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбонитрила гидрохлорид

232	6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетра-метилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин гидрохлорид
235	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)-амино]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбонитрила гидрохлорид
236	6-{2-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил(метил)-амино]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-8-карбоксамида гидрохлорид
237	N-[(3-экзо)-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-ил]-4-фтор-N-метил-6-(2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
248	N-(азетидин-3-ил)-6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]-пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
249	5-[4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидина гидрохлорид
250	4-фтор-N-метил-6-(2-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
251	6-{2-[9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]-пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
252	5-{2-[9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил}-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
253	N-(9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил)-6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин гидрохлорид
256	6-{2-[(1R,5S)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)амино]-[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил}-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
257	N-[(1R,5S)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил]-5-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло-[5,4-d]пиримидин-2-амин гидрохлорид
258	4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-[(2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид
259	4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-[(2S,4R)-2-метилпиперидин-4-ил]-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорид

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

281	5-{2-[(3-экзо)-9-азабицикло[3,3,1]нон-3-ил(метил)-амино][1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-5-ил}-2-метил-2H-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
282	2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид
283	2-{6-[метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино][1,3]тиазоло-[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола гидрохлорид
286	N-[(1R,3s,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин гидрохлорид
288	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-b]пиразин-2-амин гидрохлорид
295	N-(9-азабицикло[3,3,1]нонан-3-ил)-5-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин гидрохлорид
296	6-(6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин гидрохлорид
297	6-(1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиразин-7-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин гидрохлорид
301	6-(2-{[(1R,3s,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-метил-1,3-бензоксазол-4-карбонитрила трифторацетат
302	N-метил-6-(2-метилимидазо[2,1-b][1,3]тиазол-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин гидрохлорида
306	6-{4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазина гидрохлорид
307	4-фтор-6-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазола гидрохлорид
308	N-метил-6-(2-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин гидрохлорид

313	2-метил-6-{2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-6-ил}имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
314	6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина гидрохлорид
315	2-метил-5-{2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-6-ил}-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
316	6-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)окси][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридина гидрохлорид
317	6-{4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила гидрохлорид
318	5-{4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазол-6-ил}-2-метил-2Н-индазол-7-карбонитрила гидрохлорид
319	6-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-фтор-2-[(пиперидин-4-ил)окси]-1,3-бензотиазола гидрохлорид
324	6-(2-{[(3R,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидин-5-ил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила дигидрохлорид
325	6-(2-{[(3R,4R)-3-фтор-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил](метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил)-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила дигидрохлорид
326	N-[(1R,2S,3S,5S)-2-фтор-1,5-диметил-8-азабицикло-[3,2,1]октан-3-ил]-6-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]-пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина дигидрохлорид
327	5-(1Н-имидазол-1-ил)-2-{6-[метил(пиперидин-4-ил)амино]-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенола формиат
328	3-[2,5-дифтор-4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-амина формиат
331	3-[2,5-дифтор-4-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)фенил]-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-амина формиат
334	2-[6-(пиперазин-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола формиат
335	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил]фенола гидрохлорид

336	2-(6-{{(3R,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил}амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенола формиат
337	5-(1H-пиразол-4-ил)-2-[6-(2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил]фенола гидрохлорид
338	2-[6-(2,6-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
339	2-[6-(7-метил-1,7-диазаспиро[3,5]нонан-1-ил)[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
340	2-[6-(7-метил-2,7-диазаспиро[4,4]нонан-2-ил)[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
341	2-[6-(2,7-диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)фенола формиат
342	2-(6-{{(3S,4S)-4-фтор-1-метилпирролидин-3-ил}амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенола формиат
344	2-{{6-[(3aS,7aR)-октагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
345	2-(6-{{метил[(1s,4s)-4-(метиламино)циклогексил]амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенола дигидрохлорид
346	2-(6-{{(3R,4S)-4-фторпирролидин-3-ил}(метил)амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенола формиат
347	2-{{6-[(3aS,7aR)-5-метилоктагидро-1H-пирроло[3,2-с]-пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
348	2-(6-{{метил[(3R)-пиперидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
349	2-(6-{{метил[(3S)-пиперидин-3-ил]амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
350	2-(6-{{метил[3-(метиламино)циклобутил]амино}[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дитрифторацетат
351	2-(6-{{[(1r,4r)-4-(диметиламино)циклогексил](метил)-амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
352	2-(6-{{метил[(3S)-1-метилпиперидин-3-ил]амино}[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид

353	2-{6-[(азетидин-3-ил)(метил)амино][1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
354	2-[6-(1,7-диазаспиро[3,5]нонан-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
355	2-{6-[(3,3-диметилпиперидин-4-ил)(метил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
356	2-{6-[(2-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)(метил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенол- дигидрохлорид
359	5-{2-[(2R,4r,6S)-2,6-диметилпиперидин-4-ил]-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил}-2,7-диметил[1,3]оксазоло[5,4-b]-пиридина гидрохлорид
360	2-{6-[метил(1,3,3-триметилпиперидин-4-ил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
361	2-(6-{метил[(1s,3s)-3-(метиламино)циклобутил]амино}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)-фенола дигидрохлорид
362	2-{6-[(3aR,7aS)-октагидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
363	2-[6-(1,6-диазаспиро[3,5]нонан-1-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
364	2-(6-{[(1s,3s)-3-(диметиламино)циклобутил](метил)-амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
365	2-(6-{[(3R,4R)-3-фторпиперидин-4-ил](метил)амино}[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола формиат
367	5-(1Н-пиразол-4-ил)-2-{6-[(пирролидин-3-ил)амино][1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил} фенола формиат
368	2-[6-(2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)фенола формиат
369	2-{6-[(3aR,7aS)-6-метилоктагидро-1Н-пирроло[2,3-с]-пиридин-1-ил][1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
370	2-[6-(6-метил-1,6-диазаспиро[3,5]нонан-1-ил)[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил]-5-(1Н-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид

371	2-(6-{{[(2S,4S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-4-ил]}(метил)-амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
372	2-(6-{{[(2S,4S)-2-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин-4-ил]}(метил)амино}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола дигидрохлорид
376	2-(6-{{метил[(1г,3г)-3-(метиламино)циклобутил]амино}}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенола дигидрохлорид
380	N-(1,2-диметилпиперидин-4-ил)-6-(8-фтор-2-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-метил[1,3]тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амин трифторацетат
386	2-{{6-[(1S,6R)-3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-8-ил]}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенола трифторацетат
388	2-{{6-[(1S,6R)-3-метил-3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-8-ил]}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола трифторацетат
389	2-{{6-[(1R,6S)-3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-8-ил]}[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола трифторацетат
390	2-{{6-[(1R,6S)-3-метил-3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-8-ил]}[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил}-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола трифторацетат
394	2-(6-{{метил[(2S,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]амино}}[1,3]-тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)фенола трифторацетат
395	2-(6-{{[(2S,4S)-1,2-диметилпиперидин-4-ил]}(метил)амино}}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенола трифторацетат
396	2-(6-{{метил[(2R,4S)-2-метилпиперидин-4-ил]амино}}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенола трифторацетат и
397	2-(6-{{[(2R,4S)-1,2-диметилпиперидин-4-ил]}(метил)амино}}-[1,3]тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-фенола трифторацетат;

где форму соли соединения выбирают из группы, состоящей из его гидратной, сольватной, рацематной, энантиомерной, диастереомерной, стереоизомерной и таутомерной формы.

Аспект настоящего изобретения включает способ предотвращения, лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы.

Аспект настоящего изобретения включает способ лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы.

Другой аспект настоящего изобретения включает способ лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соли соединения формулы (I) или формулы (II) или ее формы.

Аспект настоящего изобретения включает способ применения соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы или композиции для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы или композиции.

Другой аспект настоящего изобретения включает способ применения соли соединения формулы (I) или формулы (II) или ее формы или композиции для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соли соединения формулы (I) или формулы (II) или ее формы.

Аспект настоящего изобретения включает применение соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы.

Другой аспект настоящего изобретения включает применение соли соединения формулы (I) или формулы (II) или ее формы для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту эффективного количества соли соединения формулы (I) или формулы (II) или ее формы.

Аспект настоящего изобретения включает применение соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы в производстве лекарственного препарата для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту эффективного количества лекарственного препарата.

Другой аспект настоящего изобретения включает применение соли соединения формулы (I) или формулы (II) или ее формы в производстве лекарственного препарата для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту эффективного количества лекарственного препарата.

Аспект настоящего изобретения включает применение соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы в комбинированном продукте с одним или более терапевтическими средствами для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы в комбинации с эффективным количеством одного или более средств.

Другой аспект настоящего изобретения включает применение соли соединения формулы (I) или формулы (II) или ее формы в комбинированном продукте с одним или

более терапевтическими средствами для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту эффективного количества соли соединения формулы (I) или формулы (II) или ее формы в комбинации с эффективным количеством одного или более средств.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХИМИЧЕСКИХ ТЕРМИНОВ

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

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

Используемый в настоящем изобретении термин "C₂₋₈алкенил" обычно относится к частично ненасыщенным углеводородным радикалам, имеющим от двух до восьми углеродных атомов в линейной или разветвленной цепи и одну или более двойных связей углерод-углерод, включающим, но этим не ограничивая, этенил (также называемый винилом), аллил, пропенил и другие подобные алкенилы. В конкретных аспектах, C₂₋₈алкенил включает, но этим не ограничивая, C₂₋₆алкенил, C₂₋₄алкенил и другие подобные алкенилы. C₂₋₈алкенильный радикал необязательно замещен с помощью описанных в изобретении заместителей, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "C₂₋₈алкинил" обычно относится к частично ненасыщенным углеводородным радикалам, имеющим от двух до восьми углеродных атомов в линейной или разветвленной цепи и одну или более тройных связей углерод-углерод, включающим, но этим не ограничивая, этинил, пропинил, бутинил и другие подобные алкинилы. В конкретных аспектах, C₂₋₈алкинил включает, но этим не ограничивая, C₂₋₆алкинил, C₂₋₄алкинил и другие подобные алкинилы. C₂₋₈алкинильный радикал необязательно замещен с помощью описанных в изобретении заместителей, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "C₁₋₆алкокси" обычно относится к насыщенным углеводородным радикалам, имеющим от одного до восьми углеродных атомов в линейной или разветвленной цепи, формулы: -O-C₁₋₆алкил, включающим, но этим не ограничивая, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, вторбутокси, третбутокси, н-пентокси, н-гексокси и другие подобные алкокси. В конкретных аспектах, C₁₋₆алкокси включает, но этим не ограничивая, C₁₋₄алкокси, C₁₋

2алкокси и другие подобные алкокси. С₁₋₆алкоксильный радикал необязательно замещен с помощью описанных в изобретении заместителей, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "С₃₋₁₀циклоалкил" обычно относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому, бициклическому или полициклическому углеводородному радикалу, включающему, но этим не ограничивая, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклооктил, 1Н-инданил, инденил, тетрагидронафталенил и другие подобные циклоалкилы. В конкретных аспектах, С₃₋₁₀циклоалкил включает, но этим не ограничивая, С₃₋₈циклоалкил, С₅₋₈циклоалкил и другие подобные циклоалкилы. С₃₋₁₀циклоалкильный радикал необязательно замещен с помощью описанных в изобретении заместителей, когда это допустимо с точки зрения валентности.

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

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

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

В других конкретных аспектах, термин для гетероарильного радикала может также включать другие региоизомеры, как, например, в неограничивающих примерах, в которых термин пирролил может также включать 2Н-пирролил, 3Н-пирролил и другие подобные пирролилы, термин пиразолил может также включать 1Н-пиразолил и другие подобные пиразолилы, термин имидазолил может также включать 1Н-имидазолил и другие подобные имидазолилы, термин триазолил может также включать 1Н-1,2,3-триазолил и другие подобные триазолилы, термин оксадиазолил может также включать 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил и другие подобные оксадиазолилы, термин тетраазолил может также включать 1Н-тетраазолил, 2Н-тетраазолил и другие подобные тетраазолилы, термин индолил может также включать 1Н-индолил и другие подобные индолилы, термин индазолил может также включать 1Н-индазолил, 2Н-индазолил и другие подобные индазолилы, термин бензоимидазолил может также включать 1Н-бензоимидазолил и термин пуринил может также включать 9Н-пуринил и другие подобные пуринилы.

Используемый в настоящем изобретении термин "гетероциклил" обычно относится к радикалу с насыщенной или частично ненасыщенной моноциклической, бициклической или полициклической кольцевой структуре из углеродных атомов, в которой один или более углеродных атомов в кольце были заменены, когда это не нарушает стабильности структуры, на один или более гетероатомов, таких как атом O, S или N, включающему, но этим не ограничивая, оксиранил, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролинил, пирролидинил, пиразолинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, триазолинил, триазолидинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, тиадиазолинил, тиадиазолидинил, тетразолинил, тетразолидинил, пиранил, дигидро-2Н-пиранил, тиопиранил, 1,3-диоксанил, 1,2,5,6-тетрагидропиридинил, 1,2,3,6-тетрагидро-пиридинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-дiazепанил, 1,3-бензодиоксилил, 1,4-бензодиоксанил, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил, гексагидропирроло[3,4-b]-пиррол-(1Н)-ил, (3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-b]-пиррол-(1Н)-ил, (3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-(1Н)-ил, гексагидро-пирроло[3,4-b]пиррол-(2Н)-ил, (3aS,6aS)-гексагидропирроло-[3,4-b]пиррол-(2Н)-ил, (3aR,6aR)-гексагидро-пирроло[3,4-b]пиррол-(2Н)-ил, гексагидропирроло[3,4-c]пиррол--(1Н)-ил, (3aR,6aS)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-(1Н)-ил, (3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-c]пиррол-(1Н)-ил, окта-гидро-5Н-пирроло[3,2-c]пиридинил, октагидро-6Н-пирроло-[3,4-b]-пиридинил, (4aR,7aR)-октагидро-6Н-пирроло[3,4-b]пиридинил, (4aS,7aS)-октагидро-6Н-пирроло[3,4-b]пиридинил, гексагидро-пирроло[1,2-a]пиразин-(1Н)-ил, (7R,8aS)-гексагидропирроло-[1,2-a]пиразин-(1Н)-ил,

(8aS)-гекса-гидропирроло[1,2-а]-пиразин-(1H)-ил, (8aR)-гексагидропирроло-[1,2-а]пиразин-(1H)-ил, (8aS)-октагидро-пирроло[1,2-а]пиразин-(1H)-ил, (8aR)-октагидро-пирроло[1,2-а]пиразин-(1H)-ил, гексагидропирроло[1,2-а]-пиразин-(2H)-он, октагидро-2H-пиридо[1,2-а]пиразинил, 3-аза-бицикло[3,1,0]гексил, (1R,5S)-3-азабицикло[3,1,0]гексил, 8-азабицикло[3,2,1]октил, (1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октил, 8-азабицикло[3,2,1]окт-2-енил, (1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]-окт-2-енил, 9-азабицикло[3,3,1]нонил, (1R,5S)-9-азабицикло[3,3,1]нонил, 2,5-диазабицикло[2,2,1]гептил, (1S,4S)-2,5-диаза-бицикло[2,2,1]гептил, 2,5-диазабицикло[2,2,2]-октил, 3,8-диаза-бицикло[3,2,1]октил, (1R,5S)-3,8-диазабицикло[3,2,1]октил, 1,4-диазабицикло[3,2,2]нонил, азаспиро[3,3]гептил, 2,6-диаза-спиро[3,3]гептил, 2,7-диазаспиро[3,5]нонил, 5,8-диазаспиро-[3,5]-нонил, 2,7-диазаспиро[4,4]нонил, 6,9-диазаспиро[4,5]децил и другие подобные гетероциклилы. Гетероциклильный необязательно замещен на кольцевом атоме углерода или азота с помощью описанных в настоящем изобретении заместителей, когда это допустимо с точки зрения валентности.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Используемый в настоящем изобретении термин "арил-С₁₋₆алкил" относится к радикалу формулы -С₁₋₆алкил-арил.

Используемый в настоящем изобретении термин "бензокси-карбонил" относится к радикалу формулы -С(О)-О-СН₂-фенил.

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

Используемый в настоящем изобретении термин "галоген-С₁₋₆алкокси" относится к радикалу формулы -О-С₁₋₆алкил-галоген, где С₁₋₆алкил частично или полностью замещен с помощью одного или более атомов галогена, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "галоген-С₁₋₆алкил" относится к радикалу формулы -С₁₋₆алкил-галоген, где С₁₋₆алкил частично или полностью замещен с помощью одного или более атомов галогена, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "карбоксил" относится к радикалу формулы -СООН, -С(О)ОН или -СО₂Н.

Используемый в настоящем изобретении термин "С₁₋₆алкил-карбоксил" относится к радикалу формулы -С₁₋₆алкил-СООН, -С₁₋₆алкил-С(О)ОН или -С₁₋₆алкил-СО₂Н.

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

Используемый в настоящем изобретении термин "гидрокси-С₁₋₆алкокси-С₁₋₆алкил" относится к радикалу формулы -С₁₋₆алкил-О-С₁₋₆алкил-ОН.

Используемый в настоящем изобретении термин "гидрокси-С₁₋₆алкил" относится к радикалу формулы -С₁₋₆алкил-ОН, где С₁₋₆алкил частично или полностью замещен с помощью одного или более гидроксильных радикалов, когда это допустимо с точки зрения валентности.

Используемый в настоящем изобретении термин "заместитель" означает позиционные переменные на атомах ядра молекулы, которые подвергают замещению в обозначенном положении атома, заменяя один или более водородов на обозначенном атоме, при условии, что не превышает нормальная валентность обозначенного атома, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения. Комбинации заместителей и/или переменных является допустимыми только в том случае, если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений. Для обычного специалиста в данной области должно быть очевидным предположение, что любой углерод, а также и гетероатом, с описанными или показанными в изобретении валентностями, которые оказываются ненасыщенными, имеют достаточное число атомов водорода для насыщения описанных или показанных валентностей. В конкретных случаях, один или более заместителей, имеющих двойную связь (например, "оксо" или "=О") в качестве точки

присоединения, могут быть описаны, показаны или перечислены в изобретении в рамках группы заместителей, где в структуре может быть показана только одинарная связь в качестве точки присоединения к ядру структуры формулы (I) или формулы (II). Для обычного специалиста в данной области является очевидным, что несмотря на то, что показана только одинарная связь, тем не менее, для этих заместителей предполагается и наличие двойной связи.

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

Применительно к этому изобретению, в случае, когда один или более переменных заместителей для соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы включают функциональности, введенные в соединение формулы (I) или формулы (II), каждая функциональность, появляющаяся в любом положении внутри описанного в изобретении соединения, может быть независимо выбрана, и, в соответствующих случаях, независимо и/или необязательно замещена.

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

Предполагается, что используемые в настоящем изобретении термины "в каждом конкретном случае" или "в каждом конкретном случае присутствия" при их применении перед такой фразой, как "...С₃₋₁₄циклоалкил, С₃₋₁₄циклоалкил-С₁₋₄алкил, арил, арил-С₁₋₄алкил, гетероарил, гетероарил-С₁₋₄алкил, гетероциклил и гетероциклил-С₁₋₄алкил" относятся к С₃₋₁₀циклоалкильным, арильным, гетероарильным и гетероциклильным кольцевым системам, когда каждая из них присутствует либо в отдельности, либо в качестве заместителя.

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

ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ

Используемый в настоящем изобретении термин "форма" означает соединение формулы (I) или формулы (II), имеющую форму, выбранную из группы, состоящей из его формы свободной кислоты, свободного основания, пролекарства, соли, гидрата, сольвата, клатрата, изотополога, рацемата, энантиомера, диастереомера, стереоизомера, полиморфа и таутомера.

В описанных в изобретении конкретных аспектах, форма соединения формулы (I) или формулы (II) представляет собой его свободную кислоту, свободное основание или соль.

В описанных в изобретении конкретных аспектах, форма соединения формулы (I) или формулы (II) представляет собой его соль.

В описанных в изобретении конкретных аспектах, форма соединения формулы (I) или формулы (II) представляет собой его изотополог.

В описанных в изобретении конкретных аспектах, форма соединения формулы (I) или формулы (II) представляет собой его стереоизомер, рацемат, энантиомер или диастереомер.

В описанных в изобретении конкретных аспектах, форма соединения формулы (I) или формулы (II) представляет собой его таутомер.

В описанных в изобретении конкретных аспектах, форма соединения формулы (I) или формулы (II) представляет собой фармацевтически приемлемую форму.

В описанных в изобретении конкретных аспектах, соединение формулы (I) или формулы (II) или его форму выделяют для применения.

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

Используемый в настоящем изобретении термин "защищенная" означает, что функциональная группа в соединении формулы (I) или формулы (II) или его форме находится в форме, модифицированной для предотвращения протекания нежелательных побочных реакций в защищенном месте, когда соединение подвергают какой-либо реакции. Подходящие защитные группы хорошо известны обычному специалисту в данной области, кроме того, подробная информация о них приведена в общепризнанных

руководствах, таких как, например, T.W. Greene et al, *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York. Такие функциональные группы включают гидроксильную группу, фенольную группу, аминогруппу и группу карбоновой кислоты. Подходящие защитные группы для гидроксильной или фенольной группы включают триалкилсилил или диарилалкилсилил (например, третбутилдиметилсилил, третбутилдифенилсилил или триметилсилил), тетрагидропиранил, бензил, замещенный бензил, метил, метоксиметанол, и другие подобные защитные группы. Подходящие защитные группы для амина, амидино и гуанидино включают третбутоксикарбонил, бензилоксикарбонил, и другие подобные защитные группы. Подходящие защитные группы для карбоновой кислоты включают алкиловые, ариловые или арилалкиловые эфиры. В конкретных случаях, защитная группа может также представлять собой полимерную смолу, такую как смола Ванга или 2-хлортритилхлоридная смола. Защитные группы могут быть введены или удалены стандартными методами, которые хорошо известны специалистам в данной области и описаны в изобретении. Для специалиста в данной области является также очевидным, что несмотря на то, что такие защищенные производные описанных в изобретении соединений могут не обладать как таковые фармакологической активностью, тем не менее, они могут быть введены субъекту и после этого метаболизироваться в организме с образованием описанных в изобретении соединений, которые являются фармакологически активными. В силу этого, такие производные могут быть названы "пролекарствами". Все пролекарства описанных в изобретении соединений входят в объем описанного в изобретении применения.

Используемый в настоящем изобретении термин "пролекарство" обозначает форму описанного в изобретении соединения (например, предшественника лекарственного средства), которая превращается *in vivo* в активное соединение формулы (I) или формулы (II) или его форму. Превращение может происходить по различным механизмам (например, в результате протекания метаболических и/или неметаболических химических процессов), таких как, например, гидролиз и/или метаболизм в крови печени и/или других органах и тканях. Обсуждение применения пролекарств приводится в публикации T. Higuchi и W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, и в публикации *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

В одном примере, когда соединение формулы (I) или формулы (II) или его форма содержит функциональную группу карбоновой кислоты, пролекарство может включать эфир, образованный путем замены атома водорода кислотной группы на функциональную группу, такую как алкил и другие подобные группы. В другом примере, когда соединение формулы (I) или формулы (II) или его форма содержит гидроксильную функциональную группу, форма пролекарства может быть приготовлена путем замены атома водорода гидроксила на другую функциональную группу, такую как алкил, алкилкарбонил или фосфонатный эфир и другие подобные группы. В другом примере, когда соединение формулы (I) или формулы (II) или его форма содержит аминную функциональную группу,

форма пролекарства может быть приготовлена путем замены одного или более атомов водорода в амине на функциональную группу, такую как алкил или замещенный карбонил. Фармацевтически приемлемые пролекарства соединений формулы (I) или формулы (II) или их форм включают соединения, замещенные, в соответствующих случаях, с помощью одной или более из следующих групп: эфиры карбоновых кислот, сульфонатные эфиры, эфиры аминокислот, фосфонатные эфиры и моно-, ди- или трифосфатные эфиры или алкильные заместители. Как описано в изобретении, для обычного специалиста в данной области является очевидным, что для получения соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы в виде пролекарства могут быть использованы один или более из таких заместителей.

Одно или более описанных в изобретении соединений могут существовать как в несольватированных, так и в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и другие подобные растворители, и предполагается, что изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы.

Используемый в настоящем изобретении термин "сольват" означает физическую ассоциацию описанного в изобретении соединения с одной или более молекулами растворителя. Эта физическая ассоциация включает в себя в разной степени ионную и ковалентную связь, в том числе водородную связь. В конкретных случаях, сольват может быть выделен, например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Используемый в изобретении термин "сольват" охватывает как сольваты в фазе раствора, так и выделяемые сольваты. Неограничивающие примеры подходящих сольватов включают этанолаты, метанолаты и другие подобные сольваты.

Используемый в настоящем изобретении термин "гидрат" обозначает сольват, в котором молекулой растворителя является вода.

Соединения формулы (I) или формулы (II) могут образовывать соли, которые, как предполагается, входят в объем этого изобретения. Следует иметь в виду, что ссылка на соединение формулы (I) или формулы (II) или его форму в изобретении включает ссылку на его солевую форму, если не указано иное. Используемый в изобретении термин "соль (соли)" обозначает как соли присоединения кислот, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами, так и соли присоединения оснований, образованные с неорганическими и/или органическими основаниями. Кроме того, когда соединение формулы (I) или формулы (II) или его форма содержит как фрагмент с основными свойствами, такой как, но без ограничения, аминный фрагмент, так и фрагмент с кислотными свойствами, такой как, но этим не ограничивая, карбоновая кислота, могут образовываться цвиттер-ионы ("внутренние соли"), и они входят в используемый в изобретении термин "соль (соли)".

Используемый в изобретении термин "фармацевтически приемлемая соль (соли)" обозначает соли описанных в изобретении соединений, которые являются безопасными и

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

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

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

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

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

Кроме того, соединения формулы (I) или формулы (II) и их формы могут существовать в таутомерной форме. Предполагается, что все эти таутомерные формы

входят в объем описанных в изобретении соединений формулы (I) или формулы (II) или их форм.

Соединения формулы (I) или формулы (II) или их формы могут содержать центры асимметрии или хиральные центры, и, вследствие этого, существовать в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что настоящее изобретение включает все стереоизомерные формы соединений формулы (I) или формулы (II), а также их смеси, в том числе рацемические смеси.

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

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

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

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

Используемый в изобретении термин "рацемат" обозначает любую смесь изомерных форм, которые не являются "энантиомерно чистыми", в том числе смеси,

например, без ограничения, при соотношении приблизительно 50/50, приблизительно 60/40, приблизительно 70/30, или приблизительно 80/20.

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

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

Предполагается, что использование терминов "соль", "сольват", "эфир", "пролекарство" и других подобных терминов в равной мере применимо к соли, сольвату, эфиру и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов или изотопологов соединений по настоящему изобретению.

Термин "изотополог" относится к изотопно-обогащенным описанным в изобретении соединениям, которые являются идентичными перечисленным в изобретении соединениям, за исключением того, что один или более атомов заменены на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемого в природе. Примеры изотопов, которые могут быть

введены в описанные в изобретении соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{35}Cl и ^{36}Cl , соответственно, каждый из которых также входит в объем этого изобретения.

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

Кроме того, предполагается, что полиморфные кристаллические и аморфные формы соединений формулы (I) или формулы (II) и солей, сольватов, гидратов, эфиров и пролекарств соединений формулы (I) или формулы (II) входят в настоящее изобретение.

ПРИМЕНЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ

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

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

Аспект настоящего изобретения включает способ для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы.

Аспект настоящего изобретения включает способ предотвращения болезни Гентингтона (HD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его форма.

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

Аспект настоящего изобретения включает способ облегчения болезни Гентингтона (HD) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы.

Другой аспект настоящего изобретения включает способ для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соли соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы.

Аспект настоящего изобретения включает способ применения соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы или композиции для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы или композиции.

Другой аспект настоящего изобретения включает способ применения соли соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы или композиции для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соли соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы.

Аспект настоящего изобретения включает применение соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы.

Другой аспект настоящего изобретения включает применение соли соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту эффективного количества соли соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы.

Аспект настоящего изобретения включает применение соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы в производстве лекарственного препарата для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту эффективного количества лекарственного препарата.

Другой аспект настоящего изобретения включает применение соли соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы в производстве лекарственного препарата для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту эффективного количества лекарственного препарата.

Аспект настоящего изобретения включает *in vitro* или *in vivo* применение соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы, обладающего активностью в отношении болезни Гентингтона (HD).

Аспект настоящего изобретения включает применение соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы при комбинированной терапии с получением аддитивной или синергетической активности, что создает предпосылки для разработки комбинированного продукта для лечения или облегчения болезни Гентингтона (HD).

Другой аспект настоящего изобретения включает комбинированную терапию, включающую описанные в изобретении соединения в комбинации с одним или более известными лекарственными средствами или одной или более известными терапиями,

которая может применяться для лечения болезни Гентингтона (HD), независимо от того, достигается ли положительный ответ при лечении болезни Гентингтона (HD) известным лекарственным средством или нет.

Аспект настоящего изобретения включает применение соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы в комбинированном продукте с одним или более терапевтическими средствами для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы в комбинации с эффективным количеством одного или более терапевтического средства.

Другой аспект настоящего изобретения включает применение соли соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы в комбинированном продукте с одним или более терапевтическими средствами для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту эффективного количества соли соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы в комбинации с эффективным количеством одного или более терапевтического средства.

В аспекте предлагаемого в изобретении применения или способа, соединения формулы (I) или формулы (II) или их формы, используемые в комбинации с одним или более дополнительными лекарственными средствами, могут быть введены субъекту или приведены в контакт с клеткой (клетками) субъекта или пациента до, одновременно или после введения субъекту или пациенту дополнительного средства (дополнительных средств) или приведения дополнительного средства (дополнительных средств) в контакт с клетками. Соединение (соединения) формулы (I) или формулы (II) или его (их) форма (формы) и дополнительное средство (дополнительные средства) могут быть введены субъекту или приведены в контакт с клеткой в одной композиции или в различных композициях. В конкретном аспекте, соединение (соединения) формулы (I) или формулы (II) или его (их) форма (формы) применяют в комбинации с генной терапией для ингибирования экспрессии НТТ (используя, например, вирусные векторы для доставки) или в комбинации с введением другого синтетического ингибитора НТТ. В другом конкретном аспекте, соединение (соединения) формулы (I) или формулы (II) или его (их) форма (формы) применяют в комбинации с заместительной клеточной терапией с использованием дифференцированных немутантных стволовых клеток НТТ. В другом конкретном аспекте, соединение (соединения) формулы (I) или формулы (II) или его (их) форма (формы) применяют в комбинации с заместительной клеточной терапией с использованием дифференцированных стволовых клеток НТТ.

В одном аспекте, в изобретении предлагается применение соединений формулы (I) или формулы (II) или их форм в комбинации со стандартными терапиями поддерживающего лечения, в том числе с паллиативным лечением.

Аспект настоящего изобретения включает применение соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы при приготовлении набора, включающего соединение формулы (I) или формулы (II) или его форму и инструкции по введению эффективного

количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы и эффективного количества одного или более лекарственных средств при комбинированной терапии для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом.

Аспект настоящего изобретения включает применение соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы при приготовлении набора для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающего соединение формулы (I) или формулы (II) или его форму и инструкции по введению эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы, и, необязательно, по введению субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы в комбинированном продукте с эффективным количеством одного или более терапевтических средств.

Аспект настоящего изобретения включает применение соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы при приготовлении набора для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающего соединение формулы (I) или формулы (II) или его форму и инструкции по введению эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы, и, необязательно, по введению субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы в комбинированном продукте с эффективным количеством одного или более терапевтических средств, и, необязательно, по введению субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы в комбинированном продукте с эффективным количеством одного или более терапевтических средств при комбинированной терапии со стандартными терапиями поддерживающего лечения, где стандартная терапия поддерживающего лечения представляет паллиативное лечение.

С одной стороны, в случае каждого из таких аспектов, субъект не подвергался до этого лечению. С другой стороны, в случае каждого из таких аспектов, субъект уже подвергался до этого лечению.

Используемый в настоящем изобретении термин "предотвращение" относится к предохранению субъекта от возникновения у него заболевания, нарушения или состояния, к которым он может быть предрасположен, но которые у него еще не были диагностированы.

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

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

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

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

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

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

50 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 25 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 10 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 5 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 1 мг/кг/сутки, или от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 0,5 мг/кг/сутки.

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

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

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

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

В другом аспекте, вводимая доза может быть скорректирована с учетом описанной в изобретении лекарственной формы, приготовленной для введения, до приблизительно 0,02, 0,025, 0,03, 0,05, 0,06, 0,075, 0,08, 0,09, 0,10, 0,20, 0,25, 0,30, 0,50, 0,60, 0,75, 0,80,

0,90, 1,0, 1,10, 1,20, 1,25, 1,50, 1,75, 2,0, 3,0, 5,0, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 или 4000 мг/сутки.

Для любого соединения, эффективное количество может быть изначально оценено либо путем проведения исследований на клеточных культурах, либо на соответствующих экспериментальных моделях на животных, таких как экспериментальные модели на мышах, морских свинках, шимпанзе, мартышках или тамаринах. Соответствующие экспериментальные модели на животных могут быть также использованы для определения подходящего диапазона концентраций и способов введения. Эта информация затем может быть использована для определения подходящих доз и способов введения для людей. Терапевтическая эффективность и токсичность могут быть определены стандартными фармацевтическими методами на культурах клеток или на экспериментальных животных, например, величина ED₅₀ (терапевтически эффективная доза для 50% популяции) и LD₅₀ (летальная доза для 50% популяции). Соотношение доз, характеризующих терапевтические и токсические эффекты, представляет собой терапевтический индекс, который может быть выражен как отношение LD₅₀/ED₅₀. В конкретных аспектах, эффективное количество является таким количеством, при котором достигается высокая величина терапевтического индекса. В дополнительных конкретных аспектах, величина дозы находится в диапазоне циркулирующих в крови концентраций, которая включает величину ED₅₀ при небольшой токсичностью или при ее отсутствии. Величина дозы может изменяться в этом диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы, восприимчивости пациента и способа введения.

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

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

В другом аспекте, в изобретении предлагается способ модулирования ингибирования мутантного НТТТ, транскрибированного из гена *Htt*, включающий введение не принадлежащему к человеческому роду животному в экспериментальной модели болезни Гентингтона (HD) на животном соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы. В конкретном аспекте, в изобретении предлагается способ модулирования ингибирования мутантного НТТТ, транскрибированного из гена *Htt*, включающий введение не принадлежащему к человеческому роду животному в экспериментальной модели болезни Гентингтона (HD) на животном соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы. В конкретном аспекте, соединение представляет собой форму соединения формулы (I) или формулы (II).

В другом аспекте, в изобретении предлагается способ снижения количества мутантного НТТ, включающий контактирование клеток человека с соединением формулы (I) или формулы (II) или его формой. В конкретном аспекте, в изобретении предлагается способ снижения количества мутантного НТТ, включающий контактирование клеток человека с соединением формулы (I) или формулы (II), которое ингибирует транскрипцию мутантного НТТ (мРНК гентингина) из гена *Htt*. В другом конкретном аспекте, в изобретении предлагается способ снижения количества НТТ, включающий контактирование клеток человека с соединением формулы (I) или формулы (II), которое ингибирует экспрессию мутантного НТТ, транскрибированного из гена *Htt*. Клетки человека могут быть подвергнуты контактированию с соединением формулы (I) или формулы (II) или его формой *in vitro* или *in vivo*, например, в организме не принадлежащего человеческому роду животного или в организме человека. В конкретном аспекте, клетки человека взяты у человека или находятся в организме человека. В другом конкретном аспекте, клетки человека взяты у человека или находятся в организме

человека, страдающего болезнью Гентингтона (HD). В другом конкретном аспекте, клетки человека взяты у человека или находятся в организме человека, страдающего болезнью Гентингтона (HD), вызванной CAG-повтором в гене Htt, приводящим к потере экспрессии и/или функции НТТ. В другом аспекте, клетки человека взяты у человека, страдающего болезнью Гентингтона (HD). В другом аспекте, клетки человека находятся в организме человека, страдающего болезнью Гентингтона (HD). В одном аспекте, соединение представляет собой форму соединения формулы (I) или формулы (II).

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

МЕТАБОЛИТЫ

Другим аспектом, включенным в объем настоящего изобретения, является применение продуктов *in vivo* метаболизма описанных в изобретении соединений. Такие продукты могут образовываться, например, в результате протекания окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и других подобных реакций вводимого соединения, главным образом, в результате протекания ферментативных процессов. Соответственно, изобретение включает применение соединений, полученных способом, включающим контактирование описанного в изобретении соединения с тканью млекопитающего или с млекопитающим в течение периода времени, достаточного для образования продукта его метаболизма.

Такие продукты обычно идентифицируют путем приготовления меченного радиоактивным изотопом (например, ^{14}C или ^3H) изотополога описанного в изобретении соединения, путем введения меченного радиоактивным изотопом соединения в поддающуюся обнаружению дозе (например, более чем приблизительно 0,5 мг/кг)

млекопитающему, такому как крыса, мышь, морская свинка, собака, обезьяна или человек, путем обеспечения достаточного времени для протекания метаболизма (обычно от приблизительно 30 секунд до приблизительно 30 часов) и путем идентификации продуктов метаболического превращения из мочи, желчи, крови или других биологических образцы. Продукты превращения могут быть легко выделены, поскольку они являются "мечеными радиоактивными изотопами" в результате обогащения изотопами (другие продукты превращения можно выделить с помощью антител, способных связывать выжившие в метаболите эпитопы). Структуры метаболитов определяют обычным методом, например, методом масс-спектрометрии или методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Как правило, анализ метаболитов может быть проведен таким же способом, как и обычные исследования метаболизма лекарственных средств, хорошо известные специалистам в данной области. Продукты превращения, при условии, что они не обнаруживаются *in vivo* в результате иных причин, применяют в диагностических исследованиях для определения терапевтических доз описанных в изобретении соединений, даже если они не обладают собственной биологической активностью.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

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

Аспект настоящего изобретения включает применение соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы при приготовлении фармацевтической композиции для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Аспект настоящего изобретения включает применение фармацевтической композиции соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы при приготовлении набора для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающего фармацевтическую композицию соединения формулы (I) или формулы (II) или его формы и инструкции по введению фармацевтической композиции.

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

Фармацевтическая композиция может быть приготовлена с достижением физиологически совместимой величины рН в диапазоне от приблизительно рН 3 до

приблизительно рН 11. В конкретных аспектах, фармацевтическую композицию приготавливают с достижением величины рН от приблизительно рН 3 до приблизительно рН 7. В других аспектах, фармацевтическую композицию приготавливают с достижением величины рН от приблизительно рН 5 до приблизительно рН 8.

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

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

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

Для перорального введения могут быть приготовлены, например, таблетки, пастилки, леденцы, водные или масляные суспензии, неводные растворы, диспергируемые порошки и гранулы (в том числе микронизированные частицы или наночастицы), эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции,

предназначенные для перорального введения, могут быть приготовлены любым известным методом получения фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или более веществ, включающих подсластители, ароматизаторы, окрашивающие вещества и консерванты, для того чтобы получить препарат с приятным вкусом и запахом.

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

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

В других аспектах, описанные в изобретении фармацевтические композиции могут быть приготовлены в форме суспензий, включающих соединение формулы (I) или его форму в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, подходящими для приготовления суспензии. В еще других аспектах, описанные в изобретении фармацевтические композиции могут быть приготовлены в форме диспергируемых порошков и гранул, подходящих для приготовления суспензии путем добавления одного или более вспомогательных веществ.

Вспомогательные вещества, подходящие для приготовления суспензий, включают суспендирующие вещества, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропил-метилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь, аравийская камедь, диспергирующие или смачивающие вещества, такие как природный фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации оксида алкилена с жирной кислотой (например, полиоксиэтилен стеарат), продукт конденсации оксида этилена с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксицетанол), продукт конденсации оксида этилена с неполным эфиром, образованным жирной кислотой и гекситоловым ангидридом (например, полиоксиэтилен

сорбитан моноолеат), и загустители, такие как карбомер, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Суспензии могут также содержать один или более консервантов, таких как уксусная кислота, метил и/или н-пропил п-гидроксибензоат, одно или более окрашивающих веществ, один или более ароматизаторов, и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

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

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

Описанные в изобретении соединения могут быть практически нерастворимыми в воде и умеренно растворимыми в большинстве фармацевтически приемлемых протонных растворителях и растительных маслах, но, как правило, они растворимы в жирных кислотах со средней длиной цепи (например, в каприловой и каприновой кислотах) или триглицеридах и в эфирах пропиленгликоля с жирными кислотами со средней длиной цепи. Поэтому, в изобретение включены соединения, которые были модифицированы путем замещения или введения химических или биохимических фрагментов, которые

делают их более пригодными для доставки в организм (например, повышая их растворимость, биологическую активность, улучшая вкусовые качества, снижая побочные реакции, и так далее), например, путем этерификации, гликозилирования, пегилирования, и так далее.

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

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

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

ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ

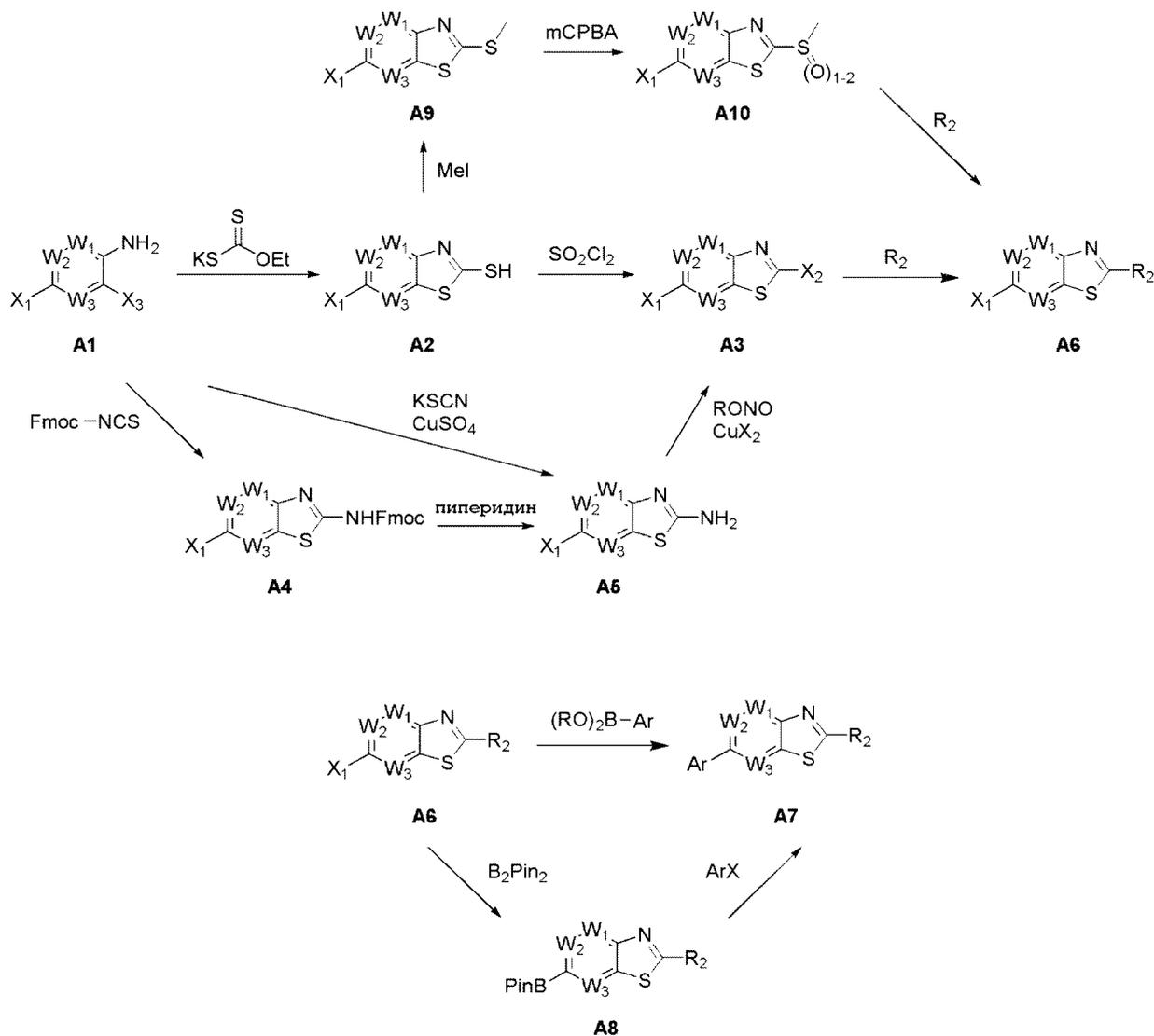
ОБЩИЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА

Описанные в изобретении общие методы получения описанных в изобретении соединений формулы (I) или формулы (II) или их форм представляют собой стандартные хорошо известные методы синтеза. Многие из исходных материалов производятся промышленностью или, если они коммерчески недоступны, то они могут быть получены описанными ниже методами с использованием методик, известных специалистам в данной области. Представленные в изобретении схемы синтеза включают несколько стадий реакции, каждую из которых осуществляют самостоятельно и могут проводить с любой предшествующей или последующей стадией или без них. Другими словами,

каждая из отдельных стадий реакции представленных в изобретении схем синтеза рассматривается отдельно.

Схема А.

Соединения формулы (I) или формулы (II), где R_1 и R_2 независимо выбирают из C_3 -10циклоалкильных, гетероциклических, фенильных или гетероарильных кольцевых систем, могут быть получены, как показано на схеме А ниже.

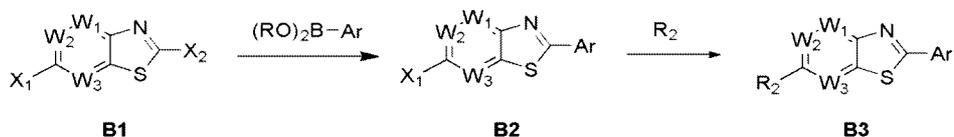


Соединение A1 (где X_1 и X_3 представляют собой независимо бром, хлор, фтор и другие подобные заместители; W_1 , W_2 , и W_3 представляют собой независимо $C-R_a$ или N , где R_a может представлять собой функциональные заместители для дальнейшей дериватизации с помощью методов, хорошо известных обычному специалисту в данной области) превращают в соединение A2 путем реакции с этилксантогенатом калия в подходящем растворителе (таком как DMF и другой подобный растворитель) при повышенной температуре (такой как $130^\circ C$), которое затем взаимодействует с сульфурилхлоридом с образованием соединения A3 ($X_2=Cl$). В качестве варианта, соединение A1 подвергают реакции с Fmoc-NCS с образованием соединения A4, которое затем подвергают реакции удаления защиты с помощью амина (такого как пиперидин и

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

Схема В.

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

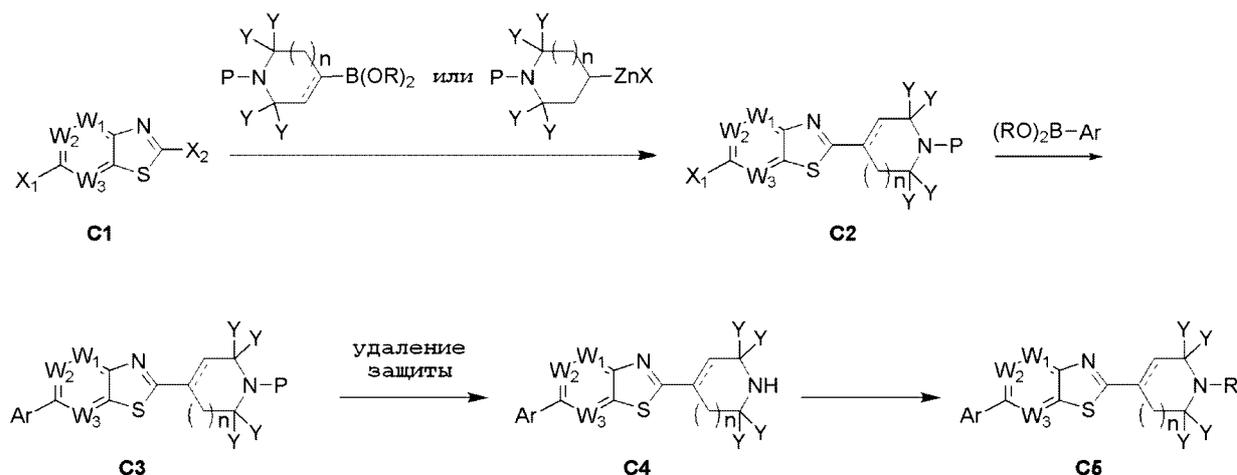


Соединение В1 (где X₁ и X₂ представляют собой независимо бром, хлор и другие подобные заместители; W₁, W₂, и W₃ представляют собой независимо C-R_a или N, где R_a

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

Схема С.

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

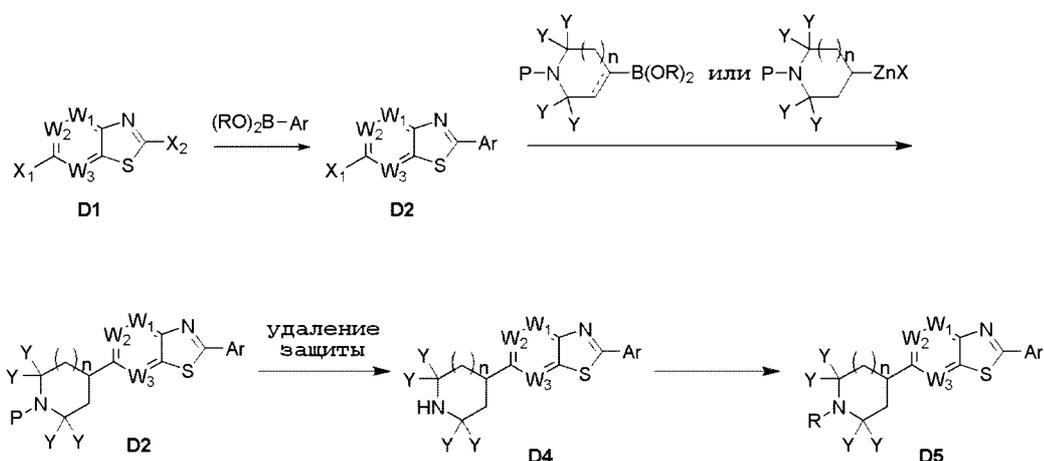


Соединение C1 (где X₁ и X₂ представляют собой независимо бром, хлор и другие подобные заместители; W₁, W₂, и W₃ представляют собой независимо C-R_a или N, где R_a может представлять собой функциональные заместители для дальнейшей дериватизации с помощью методов, хорошо известных обычному специалисту в данной области) превращают в соединение C2 путем проведения реакции сочетания Сузуки с необязательно замещенным и соответствующим образом защищенным аминосодержащим циклоалкил/циклоалкенил пинаколовым эфиром бороновой кислоты (где Y представляют собой водород или необязательно защищенную алкильную группу, и P представляет собой защитную группу, такую как Boc и другую подобную защитную группу) в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K₂CO₃ и другое подобное основание) в

подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). В качестве варианта, соединение С1 превращают в соединение С2 путем проведения реакции сочетания Негиши с необязательно замещенным и соответствующим образом защищенным аминосодержащим галогенидом циклоалкилцинка в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). Соединение С2 превращают в соединение С3 путем проведения реакции сочетания Сузуки с арил- или гетероарилбороновой кислотой (или с пинаколовым эфиром бороновой кислоты) в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K₂CO₃ и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). В результате обработки с помощью реагента для удаления защитной группы, соответствующего защитной группе (такого как HCl в диоксане для Boc защитной группы), соединение С3 превращают в соединение С4. Соединение С4 превращают в соединение С5 путем проведения реакции восстановительного аминирования с подходящим альдегидом и восстановителем (таким как NaBH(OAc)₃ и другой подобный восстановитель) в подходящем растворителе (таком как 1,2-дихлорэтан и другой подобный растворитель). В качестве варианта, соединение С4 превращают в соединение С5 путем проведения реакции алкилирования с алкилгалогенидом (таким как 2-йодпропан и другой подобный алкилгалогенид) в присутствии соответствующего основания (такого как K₂CO₃ и другое подобное основание). В случаях, когда в кольце, содержащем аминогруппу с основными свойствами, присутствует ненасыщенность, соединение может быть превращено в полностью насыщенный аналог в атмосфере H₂ в подходящем растворителе (таком как метанол и другой подобный растворитель) и в присутствии катализатора (такого как 10% Pd/C и другой подобный катализатор).

Схема D.

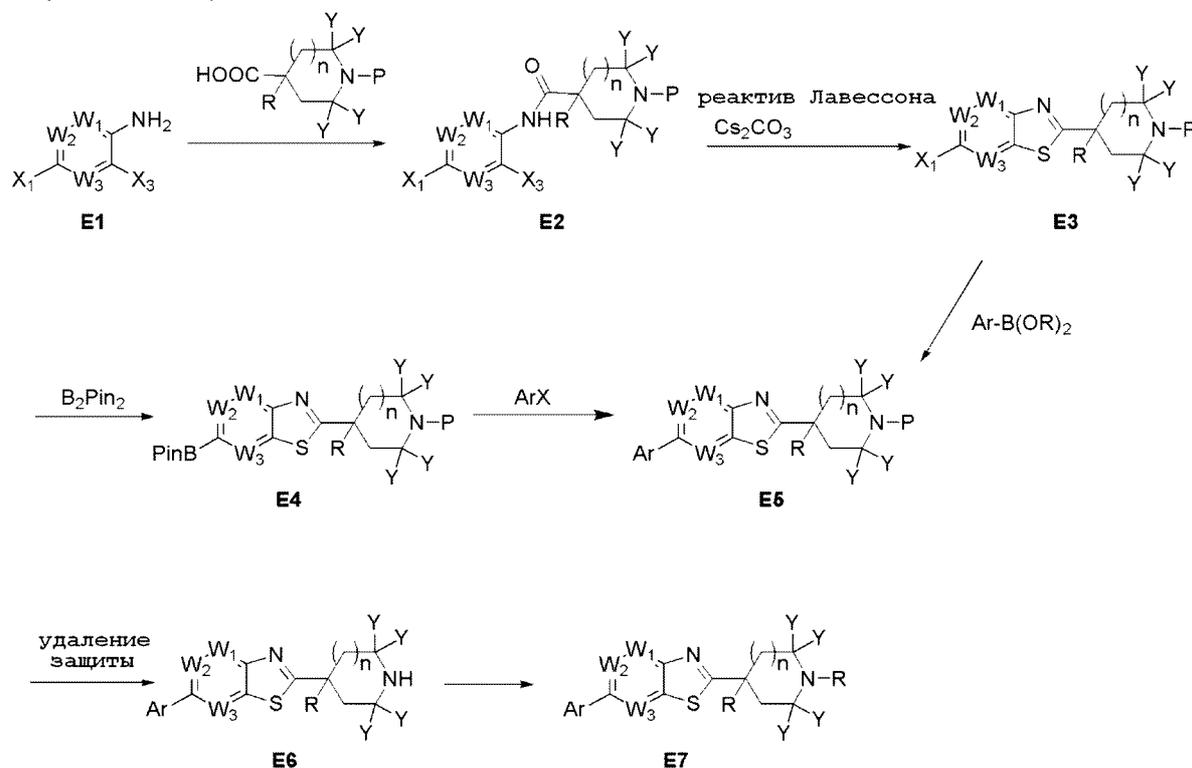
Соединения формулы (II), где R₁ и R₂ независимо выбирают из C₃-10циклоалкильных, гетероциклических, фенильных или гетероарильных кольцевых систем, могут быть получены, как показано на схеме D ниже.



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

Схема E.

Соединения формулы (I) или формулы (II), где R_1 и R_2 независимо выбирают из C_3 -10-циклоалкильных, гетероциклических, фенильных или гетероарильных кольцевых систем, могут быть получены, как показано на схеме E ниже.

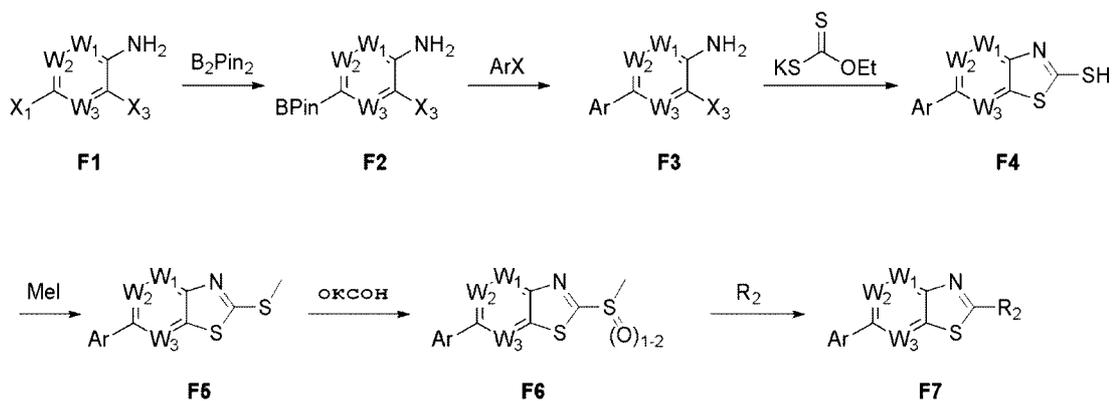


Соединение E1 (где X_1 и X_3 представляют собой независимо бром, хлор, фтор и другой подобный заместитель; W_1 , W_2 , и W_3 представляют собой независимо $C-R_a$ или N , где R_a может представлять собой функциональные заместители для дальнейшей дериватизации с помощью методов, хорошо известных обычному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

(такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) и основания (такого как KOAc и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). Соединение E4 затем подвергают реакции сочетания с арилгалогенидом или гетероарилгалогенидом в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K₂CO₃ и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель) с получением соединения E5. В качестве варианта, соединение E3 превращают в соединение E5 путем проведения реакции сочетания Сузуки с арил- или гетероарилбороновой кислотой (или с пинаколовым эфиром бороновой кислоты) в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K₂CO₃ и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель). В результате обработки с помощью реагента для удаления защитной группы, соответствующего защитной группе (такого как HCl в диоксане для Boc защитной группы), соединение E5 превращают в соединение E6. Соединение E6 превращают в соединение E7 путем проведения реакции восстановительного аминирования с подходящим альдегидом и восстановителем (таким как NaBH(OAc)₃ и другой подобный восстановитель) в подходящем растворителе (таком как 1,2-дихлорэтан и другой подобный растворитель).

Схема F.

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



Соединение F1 (где X₁ и X₃ представляют собой независимо бром, хлор, фтор и другой подобный заместитель; W₁, W₂, и W₃ представляют собой независимо C-R_a или N, где R_a может представлять собой функциональные заместители для дальнейшей дериватизации с помощью методов, хорошо известных обычному специалисту в данной области) превращают в соединение F2 путем проведения реакции сочетания с B₂Pin₂ в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) и основания (такого как KOAc и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель), которое затем подвергают

реакции сочетания с арилгалогенидом или гетероарилгалогенидом в присутствии катализатора (такого как Pd(dppf)Cl₂ и другой подобный катализатор) и основания (такого как водный раствор K₂CO₃ и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как 1,4-диоксан и другой подобный растворитель) с получением соединения F3. Соединение F3 превращают в соединение F4 путем реакции с этилксантогенатом калия в подходящем растворителе (таком как DMF другой подобный растворитель) при повышенной температуре (такой как 130°C), которое затем подвергают взаимодействию с йодметаном с получением соединения F5. Окисление соединения F5 с помощью оксона дает соединение F6. Соединение F6 превращают в соединение F7 путем проведения реакции нуклеофильного замещения с первичным или вторичным амином в присутствии подходящего основания (такого как K₂CO₃ и другое подобное основание) в подходящем растворителе (таком как DMF другой подобный растворитель).

КОНКРЕТНЫЕ ПРИМЕРЫ СИНТЕЗОВ

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

Если не указано иное, то, за исключением далее приведенных примеров синтезированных соединений, все используемые в описании и формуле изобретения числа, с помощью которых представлены количества ингредиентов, условия реакции, данные эксперимента и так далее, следует воспринимать как модифицируемые термином "приблизительно". Соответственно, все такие числа представляют собой приблизительные величины, которые могут изменяться в зависимости от требуемых свойств, которые стремятся достигнуть путем проведения реакции или в результате изменения экспериментальных условий. Следовательно, в пределах ожидаемого диапазона воспроизводимости эксперимента, термин "приблизительно" в применении к полученным данным относится к диапазону представленных данных, который может изменяться в зависимости от среднего квадратического отклонение среднего значения. Кроме того, для

предоставленных экспериментальных данных, полученные величины могут быть округлены в большую или меньшую сторону с целью единообразия предоставления данных без потери значимых цифр. По меньшей мере, но не с точки зрения попытки ограничения применения теории эквивалентов для определения объема формулы изобретения, каждый числовой параметр следует толковать с учетом количества значащих цифр и методов округления, используемых специалистами в данной области.

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

ПРИМЕРЫ СОЕДИНЕНИЙ

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

Условные сокращенные обозначения	Значение
Δ	нагревание (в химии) или делеция (в биологии)
AcOH или HOAc	уксусная кислота
Ac ₂ O	уксусный ангидрид
Ag ₂ SO ₄	сульфат серебра
Ar	аргон
ACN или CH ₃ CN	ацетонитрил
atm	атмосфера (атмосфер)
BBr ₃	трибромид бора
BnNHMe	бензилметиламин
BnOH	бензиловый спирт
Boc	третбутоксикарбонил
Boc ₂ O	дитретбутилдикарбонат
B ₂ pin ₂	бис(пинаcolato)дибор
BPin	4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланил
Br ₂	бром

Реактив Берджесса	метил N-(триэтиламмонийсульфонил)карбамат
nBuLi или BuLi	н-бутиллитий
t-BuNH ₂	третбутиламин
BuOH	н-бутанол
t-BuONa	третбутоксид натрия
(t-Bu) ₃ P HBF ₄	тритретбутилфосфония тетрафторборат
°C	градусы Цельсия
Cbz-Cl	бензилхлорформиат
CDI	1,1-карбонилдиимидазол или N, N'-карбонил-диимидазол
Celite [®] или Celite	диатомовая земля (целит)
(COCl) ₂	оксалилхлорид
CO(OMe) ₂	диметилкарбонат
CPME	циклопропилметилловый эфир
CS ₂	дисульфид углерода
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
CuI	йодид меди(I)
CuBr ₂	бромид меди(II)
CuCl ₂	хлорид меди(II)
CuSO ₄	сульфат меди(II)
д/ч/час/часов /мин/с	день(д)/час(ч, час или часов)/минута(мин)/ секунда(с)
DAST	(диэтиламино)серы трифторид
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM или CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
DDQ	2,3-дихлор-5,6-дициано-п-бензохинон
DIAD	диизопропил азодикарбоксилат
DIEA или DIPEA	N, N-диизопропилэтиламин
DMA	диметилацетамид
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	диметилформаид

DMSO	диметилсульфоксид
EDC или EDCI	N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид
EtI	йодэтан
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
Et ₂ O	диэтиловый эфир
Fmoc-NCS	2-(9H-флуорен-9-илокси)ацетил изотиоцианат
H ₂	водород
HCl	хлористоводородная кислота
H ₂ SO ₄	серная кислота
HATU	1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат
iPrI	2-йодпропан, изопропилйодид
K ₂ CO ₃	карбонат калия
KOAc	ацетат калия
KOtBu	третбутоксид калия
KOH	гидроксид калия
KSCN	тиоцианат калия
Реагент Лавессона	2,4-бис(4-метоксифенил)-2,4-дитиоксо-1,3,2,4-дитиадифосфетан, 2,4-бис-(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-фосфетан 2,4-дисульфид
LAH	алюмогидрид лития
LC/MS, LCMS или LC-MS	жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
LDA	диизопропиламин лития
LHMDS	лития бис(триметилсилил)амид или лития гексаметилдисилазид
LiOH	гидроксид лития
MeOH	метанол
MeI	йодметан
MeSO ₃ H	метансульфоновая кислота
Me-THF	2-метилтетрагидрофуран
MgSO ₄	сульфат магния

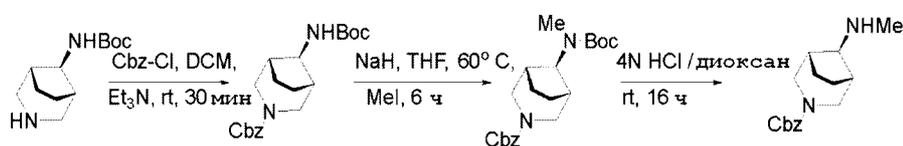
MS	масс-спектроскопия
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NFSI	N-фторбензолсульфонимид
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NH ₄ OAc	ацетат аммония
NaBH ₄	боргидрид натрия
NaBH(OAc) ₃	триацетоксиборгидрид натрия
NaH	гидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NaHMDS	бис(триметилсилил)амид натрия или гексаметилдисилазид натрия
NaH	гидрид натрия
NaOAc	ацетат натрия
NaOH	гидроксид натрия
NaOMe	метоксид натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
N ₂	азот
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NMP	N-метилпирролидон
NMR	ядерный магнитный резонанс
Pb(OAc) ₄	ацетат свинца(IV) или тетраацетат свинца
Pd	палладий
Pd/C	палладий на угле
Pd(dba) ₂	бис(дибензилиденацетон)палладий
Pd ₂ (dba) ₃ или Pd ₂ dba ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
PdCl ₂ (PhCN) ₂	транс-бис(бензонитрил)дихлорпалладий(II)
Pd(dppf)Cl ₂ или Pd(dppf)Cl ₂ -CH ₂ Cl ₂	комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]- дихлорпалладия(II) с дихлорметаном
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия(II)
Pd(OH) ₂	гидроксид палладия

Pd(PPh ₃) ₄ или Pd(Ph ₃ P) ₄	тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ или PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂	бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид
PNBu ₃ BF ₄ или tBu ₃ PNHBF ₄	тритретбутилфосфония тетрафторборат
PhI	йодбензол
PhI(OTFA) ₂	[бис(трифторацетокси)йод]бензол
PhMe	толуол
Ph-N(Tf) ₂ или PhN(Tf) ₂	N-фенилтрифлиimid, также называемый N-фенил- бис(трифторметансульфонимид)
POCl ₃	фосфорилхлорид или оксихлорид фосфора(V)
PPh ₃	трифенилфосфин
P ₂ S ₅	пентасульфид фосфора
PhMe	толуол
Psi	давление в фунтах на квадратный дюйм
RT	время удерживания
RuPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизо-пропоксибифенил
SOCl ₂	тионилхлорид
SO ₂ Cl ₂	сульфурилхлорид
S-Phos, SPhos или Sphos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил
S-Phos-Pd G ₂	хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)(2'- амино-1,1'-бифенил-2-ил)- палладий(II)
T ₃ P	пропилфосфоновый ангидрид
TEA, Et ₃ N или NEt ₃	триэтиламин
Ti(OiPr) ₄	изопропоксид титана(IV)
Tf ₂ O	трифторметансульфоновый ангидрид
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TIPS	триизопропилсилан

TLC	тонкослойная хроматография
TMEDA	тетраметилэтилендиамин
TMS	триметилсилан
TMSCl	триметилхлорсилан или триметилсилил хлорид
t-Bu	третбутил
TsOH, p-TsOH или pTSA	тозиловая кислота или п-толуолсульфоновая кислота
X-Phos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-бифенил
ZnCN	цианид цинка

Промежуточное соединение 1

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



Стадия 1. Третбутил (1R,5S,8S)-3-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)карбамат (500 мг, 2,21 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (2,5 мл) и Et_3N (0,36 мл, 2,58 ммоль) при 0°C . Добавляли по каплям бензил- хлорформиат (0,36 мл, 2,44 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Осажденный гидрохлорид триэтиламмония отфильтровывали. Фильтрат очищали хроматографией на силикагеле (10-20% EtOAc в CH_2Cl_2), получая бензил (1R,5S,8S)-8-((третбутоксикарбонил)амино)-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-карбоксилат (718 мг, 90%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 7,30-7,45 (м, 5H), 5,86 (уш.с, 1H), 5,08-5,18 (м, 2H), 3,90-3,96 (м, 2H), 3,61 (м, 1H), 3,09 (д, $J=12$ Гц, 1H), 2,97 (д, $J=12$ Гц, 1H), 2,22-2,27 (м, 2H), 1,86-1,89 (м, 2H), 1,43-1,49 (м, 2H), 1,41 (с, 9H).

Стадия 2. Бензил (1R,5S,8S)-8-((третбутоксикарбонил)амино)-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-карбоксилат (716 мг, 1,99 ммоль), THF (12 мл), и NaH (60% масляная суспензия, 160 мг, 4 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли MeI (375 мкл, 6 ммоль). Эту смесь нагревали при 60°C в течение 6 часов. Эту смесь распределяли между EtOAc и H_2O . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (10-20% EtOAc в CH_2Cl_2) давала бензил (1R,5S,8S)-8-((третбутоксикарбонил)-(метил)амино)-3-азабицикло[3,2,1]октан-3-карбоксилат (546 мг, 73%) в виде прозрачного масла.

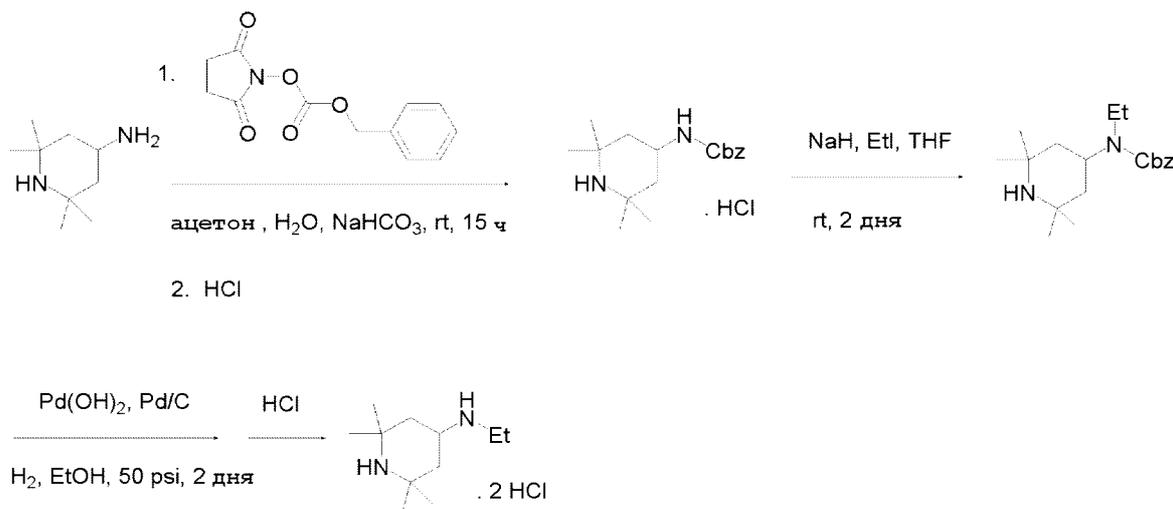
^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 7,30-7,45 (м, 5H), 5,10-5,16 (м, 2H), 3,92-3,97 (м, 2H), 3,78 (с, 1H), 3,13 (д, $J=12$ Гц, 1H), 3,02 (д, $J=12$ Гц, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,42-2,46 (м, 2H), 1,78-1,83 (м, 2H), 1,53-1,59 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

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

^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,31-7,41 (м, 5H), 5,11-5,20 (м, 2H), 4,04 (дд, $J=13$ Гц, 3 Гц, 2H), 3,37 (с, 1H), 3,11 (д, $J=13$ Гц, 1H), 3,01 (д, $J=13$ Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,46-2,54 (м, 2H), 1,82-1,86 (м, 2H), 1,61-1,69 (м, 2H).

Промежуточное соединение 2

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



Стадия 1. 2,2,6,6-Тетраметилпиперидин-4-амин (1 г, 6,4 ммоль), бензил (2,5-диоксопиперолидин-1-ил)карбонат (1,82 г, 7,3 ммоль), NaHCO_3 (1M in H_2O , 14 мл, 14 ммоль) и ацетон (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Продукт, который был очень хорошо растворимым в воде, экстрагировали из реакционной смеси этилацетатом. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Концентрат обрабатывали с помощью HCl в эфире и фильтровали с получением бензил (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)карбамата гидрохлорида (1,93 г, 92%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,30-7,42 (м, 5H), 5,11 (с, 2H), 4,0-4,06 (м, 1H), 2,08 (дд, $J=14$ Гц, 3,5 Гц, 2H), 1,54 (уш.с, 6H), 1,47 (м, 2H), 1,41 (с, 6H).

Стадия 2. Бензил (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-карбамата гидрохлорид (1,9 г, 5,8 ммоль), THF (19 мл) и суспензию 60% NaH (1,9 г, 48 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли EtI (1,5 мл, 19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Эту смесь распределяли между EtOAc и H_2O . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Проводили очистку хроматографией на силикагеле (5-10% MeOH в CH_2Cl_2 , с модификатором 0,1% NH_4OH). Продукт растворяли в эфире и фильтровали для удаления примесей в форме частиц. Фильтрат

концентрировали с получением бензил этил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)карбамата (701 мг, 38%) в виде прозрачного масла.

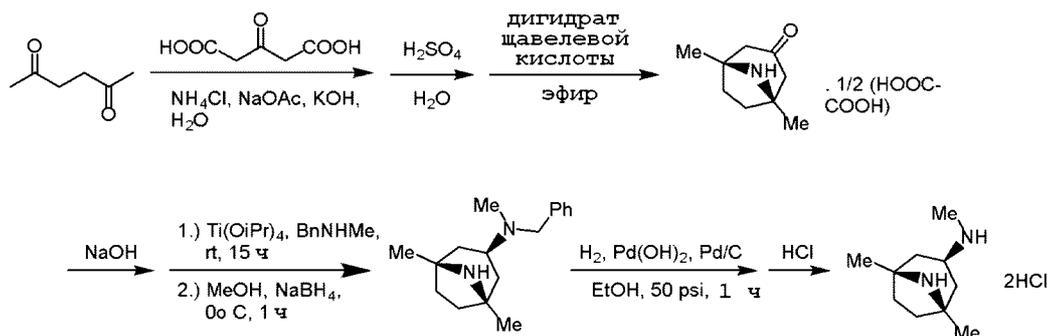
^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 7,30-7,50 (м, 5H), 5,15 (с, 2H), 4,48 (м, 1H), 3,25 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 1,53-1,59 (м, 2H), 1,38 (т, $J=12$ Гц, 2H), 1,21 (br 2, 6H), 1,13 (т, $J=7$ Гц, 3H), 1,10 (с, 6H).

Стадия 3. Бензил этил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-карбамат (700 мг, 2,2 ммоль), этанол (12 мл), 20% Pd(OH) $_2$ на угле (100 мг) и 10% Pd/C (100 мг) гидрировали при давлении водорода 0,345 МПа в течение 2 дней. Реакционную смесь фильтровали через целит $^{\text{®}}$. Фильтрат концентрировали и затем обрабатывали раствором HCl в эфире. Образовавшиеся осадки фильтровали и промывали эфиром с получением N-этил-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-амина дигидрохлорида (525 мг, 93%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,48 (с, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,12 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 2,26 (дд, $J=14$ Гц, 3,5 Гц, 2H), 1,67 (т, $J=13$ Гц, 2H), 1,51 (с, 12H), 1,35 (т, $J=7$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 3

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



Стадия 1. Гексан-2,5-дион (10,8 мл, 92,1 ммоль) и 3-оксопентандионовую кислоту (26 г, 178 ммоль) растворяли в H $_2$ O (75 мл) при 0 $^{\circ}$ C. Добавляли по каплям раствор KOH (23,2 г, 414 ммоль) в H $_2$ O (15 мл), затем раствор NaOAc (9 г, 109,7 ммоль) и NH $_4$ Cl (15 г, 280,4 ммоль) в H $_2$ O (135 мл). Добавляли водный раствор 50% по массе KOH (8 мл) для доведения величины pH до 9. Добавляли дополнительное количество H $_2$ O (60 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Реакционную смесь повторно охлаждали до 0 $^{\circ}$ C. Медленно добавляли 50% по массе H $_2$ SO $_4$ (120 мл) до тех пор, пока величина pH не достигала 2, что приводило к выделению CO $_2$. Эту смесь затем промывали с помощью CH $_2$ Cl $_2$ (2 \times 300 мл). Водный слой подщелачивали с помощью твердого KOH. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (5 \times 300 мл). Слой EtOAc снова промывали солевым раствором, сушили над MgSO $_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом, получая неочищенный амин. Его обрабатывали с помощью раствора дигидрата щавелевой кислоты (5,4 г) в 600 мл эфира. Твердое вещество отфильтровывали, промывали с эфиром, затем EtOH, затем снова эфиром с получением полуоксалата (1R,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-она (6,085 г, 27,2%) в виде желтовато-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (D_2O) δ : 2,79 (д, $J=12,5$ Гц, 2H), 2,59 (д, $J=12,5$ Гц, 2H), 1,98-2,06 (м, 4H), 1,50 (с, 6H).

Стадия 2. (1R,5S)-1,5-Диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-она полуоксалат (500 мг) распределяли между разбавленным водным раствором NaOH и CH_2Cl_2 . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением свободного основания (1R,5S)-1,5-диметил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-она (330 мг, 2,15 ммоль) в виде прозрачной светло-оранжевой жидкости. Эту жидкость растворяли в изопропоксиде титана (2,15 мл, 7,25 ммоль) и бензилметиламина (0,42 мл, 3,3 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Смесь охлаждали до 0°C . Добавляли MeOH (8,4 мл), затем одной порцией NaBH_4 (195 мг, 5,15 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Добавляли 50% раствор (по массе) KOH (0,8 мл), и смесь затем разбавляли в CH_2Cl_2 и фильтровали через целит. Использовали $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ для промывки продукт в слое целита. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (9/1/0,1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) давала (1R,3S,5S)-N-бензил-N,1,5-триметил-8-азабицикло[3,2,1]-октан-3-амин (413 мг, 74%).

^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,25-7,40 (м, 5H), 3,61 (с, 2H), 2,92 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 1,72-1,77 (м, 2H), 1,55-1,70 (м, 4H), 1,48 (т, $J=12$ Гц, 2H), 1,29 (с, 6H).

Стадия 3. (1R,3S,5S)-N-Бензил-N,1,5-триметил-8-азабицикло-[3,2,1]октан-3-амин (395 мг, 1,53 ммоль) растворяли в EtOH (10 мл). Добавляли Pd/C (10%, 100 мг) и $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% на угле, 100 мг), и смесь гидрировали при давлении водорода 0,345 МПа в течение 1 часа. Реакционную смесь затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Концентрат растирали с раствором HCl в эфире, и полученные твердые вещества фильтровали и промывали эфиром с получением (1R,3s,5S)-N,1,5-триметил-8-азабицикло[3,2,1]-октан-3-амина дигидрохлорида (281 мг, 76%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 3,66 (м, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,31 (дд, $J=14$ Гц, 5,5 Гц, 2H), 2,10-2,20 (м, 2H), 1,97-2,07 (м, 2H), 1,94 (т, $J=13$ Гц, 2H), 1,58 (с, 6H).

Промежуточное соединение 3a

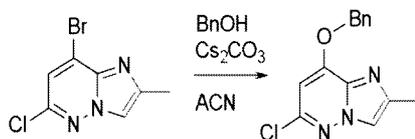
(1R,3r,5S)-1,5-диэтил-N-метил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-амин

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

^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 3,64 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,36 (дд, $J=13,5$, 4,5 Гц, 2H), 2,14 (м, 2H), 1,85-2,0 (м, 8H), 1,09 (т, $J=7,5$ Гц, 6H).

Промежуточное соединение 4

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

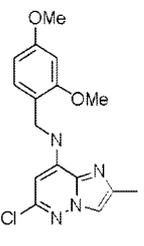
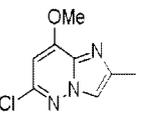
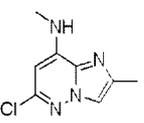
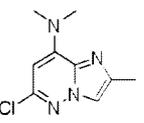


Смесь 8-бром-6-хлор-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазина (100 мг, 0,41 ммоль, 1,0

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

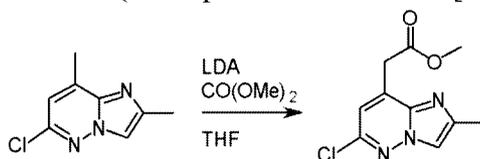
¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,62 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,46-7,53 (м, 2H), 7,36-7,44 (м, 3H), 6,41 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 2,48 (д, J=0,6 Гц, 3H).

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

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

Промежуточное соединение 5

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



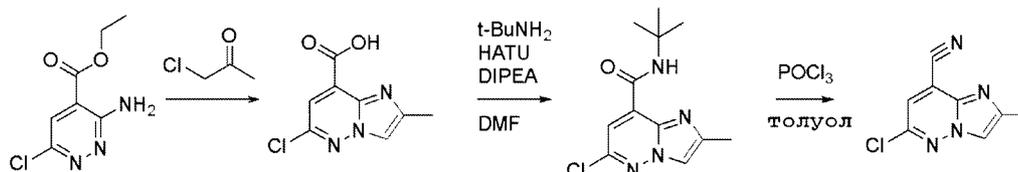
К раствору 6-хлор-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазина (50 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв) в THF (1,2 мл), охлажденному до -45°C, добавляли LDA (2,0 M) (0,17 мл, 0,33 ммоль, 1,2 экв), и смесь перемешивали при -45°C в течение 30 минут, затем добавляли диметилкарбонат (38 мг, 0,035 мл, 0,41 ммоль, 1,5 экв). Через 30 минут, температуру повышали до 0°C, и смесь перемешивали в течение 2 часов, затем реакцию останавливали

насыщенным водным раствором NH_4Cl . Смесь экстрагировали этилацетатом, затем сушили и испаряли. Остаток очищали на силикагеле метанолом в дихлорметане (градиент 0-5%) с получением метил 2-(6-хлор-2-метил-имидазо[1,2-*b*]-пиридазин-8-ил)ацетата (48 мг, 0,20 ммоль, 0,73 экв, 73%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,63 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,00 (д, $J=0,6$ Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

Промежуточное соединение 6

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



Стадия 1. Смесь этил 3-амино-6-хлорпиридазин-4-карбоксилата (360 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв) и хлорацетона (3,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 48 часов, затем охлаждали, разбавляли эфиром и фильтровали. Твердое вещество растворяли в метаноле и очищали на колонке С18 с получением 6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-карбоновой кислоты (150 мг, 40%).

^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,36 (уш.с, 1H), 8,24 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,64 (с, 3H).

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

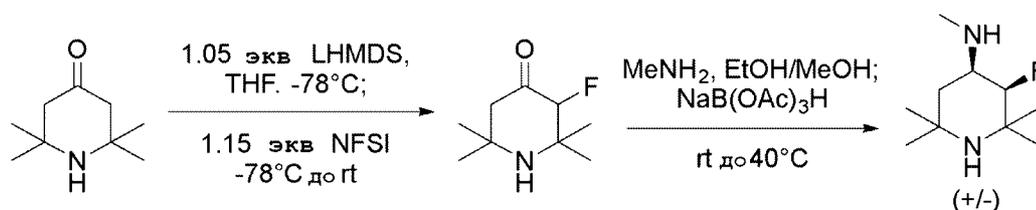
^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 9,82-9,95 (уш.с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,76 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 2,52 (д, $J=0,6$ Гц, 3H), 1,56 (с, 9H).

Стадия 3. Смесь *N*-третбутил-6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-карбоксамид (102 мг, 0,382 ммоль, 0,54 экв) и POCl_3 (0,80 мл, 8,5 ммоль, 12 экв) в толуоле (2,0 мл) перемешивали при 110°C в течение 48 часов и охлаждали, и фильтровали. Твердое вещество собирали в виде чистого 6-хлор-2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-8-карбонитрила (110 мг, 81%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,88 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 2,60 (д, $J=0,6$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 7

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



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

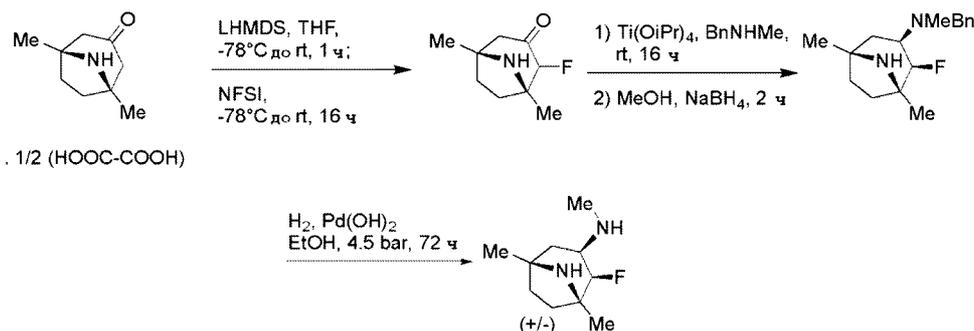
MS m/z 174,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 4,77 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 2,60 (д, $J=12,5$ Гц, 1H), 2,42 (дд, $J=12,8$, 4,6 Гц, 1H), 1,32 (с, 3H), 1,29 (с, 3H), 1,22 (с, 3H), 1,15 (д, $J=3,4$ Гц, 3H).

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

MS m/z 189,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 4,42 (дд, $J=50,7$, 1,2 Гц, 1H), 3,01 (дддд, $J=30,2$, 12,5, 4,3, 1,5 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H), 1,70 (дд, $J=12,8$, 4,3 Гц, 1H), 1,36 (т, $J=12,7$ Гц, 1H), 1,24 (с, 3H), 1,23 (д, $J=1,8$ Гц, 3H), 1,20 (д, $J=2,4$ Гц, 3H), 1,19 (с, 3H), NH протоны не обнаруживались.

Промежуточное соединение 8

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



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

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

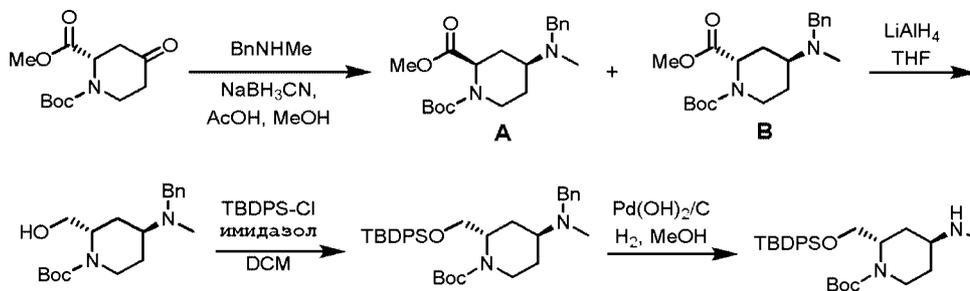
MS m/z 277,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,23-7,42 (м, 5H), 4,60 (дд, $J=50,7, 2,4$ Гц, 1H), 3,78 (д, $J=13,1$ Гц, 1H), 3,70 (д, $J=13,4$ Гц, 1H), 2,85 (дддд, $J=36,0, 10,1, 8,2, 2,4$ Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,77 (уш.д, $J=9,2$ Гц, 2H), 1,65-1,71 (м, 2H), 1,56-1,64 (м, 2H), 1,33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

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

MS m/z 187,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 4,40 (дд, J=50,7, 3,1 Гц, 1H), 2,93 (дддд, J=30,5, 12,2, 6,1, 3,1 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,77 (дд, J=13,0, 6,0 Гц, 1H), 1,62-1,71 (м, 2H), 1,53-1,61 (м, 2H), 1,27-1,32 (м, 1H), 1,24 (с, 3H), 1,19 (с, 3H); 2 NH не обнаруживались.

Промежуточное соединение 9

(±) 2,4-транс третбутил 2-[[третбутил(диметил)силил]окси-метил]-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилат



Стадия 1. (±) 1-(третбутил) 2-метил (R)-4-оксопиперидин-1,2-дикарбоксилат (10 г, 38,9 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл). Добавляли N-метилбензиламин (8 мл, 62 ммоль), затем уксусную кислоту (1 мл, 17,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После охлаждения смеси до 0°C, добавляли одной порцией NaBH₃CN (3,7 г, 59 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 часов. Смесь распределяли между EtOAc и H₂O. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и затем концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (20-50% EtOAc в гексанах) дала (±)1-(третбутил) 2-метил (цис)-4-(бензил(метил)амино)пиперидин-1,2-дикарбоксилат (A) (3,96 г, 28%) в виде второго наивысшего основного компонента на пластинке для тонкослойной хроматографии (TLC) (при визуализации путем окрашивания йодом), и (±) 1-(третбутил) 2-метил (транс)-4-(бензил(метил)амино)пиперидин-1,2-дикарбоксилат (B) (2,49 г, 18%) в виде низшего основного нефенового компонента на пластинке для TLC.

A: ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 7,20-7,40 (м, 5H), 4,49 (м, 1H), 3,70-3,85 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,35-3,50 (м, 1H), 3,30 (м, 1H), 2,45-2,60 (м, 2H), 2,10 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,93-2,00 (м, 1H), 1,70-1,78 (м, 1H), 1,47 (с, 9H).

B: ¹H ЯМР (метанол-d₄) 1:1 смесь ротамеров δ: 7,33 (д, J = 4,3 Гц, 4H), 7,23-7,29 (м, 1H), 4,89-4,99 (м, 1H), 4,03-4,09 (м, 1H), 3,67-3,72 (м, 3H), 3,63 (с, 2H), 2,84-3,05 (м, 1H), 2,39-2,50 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,70-1,92 (м, 2H), 1,51-1,57 (м, 1H), 1,46 (уш.д, 9H)

Стадия 2. (±) 2,4-транс O¹-третбутил O²-метил 4-[бензил(метил)амино]пиперидин-

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

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

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

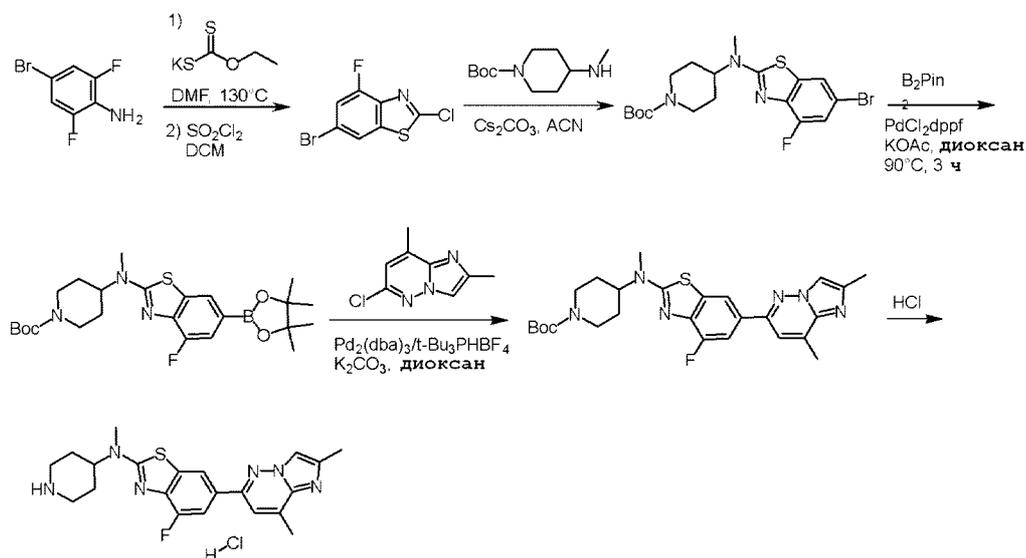
^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,66 (д, $J=7,0$ Гц, 4H), 7,45-7,36 (м, 6H), 7,36-7,26 (м, 4H), 7,26-7,20 (м, 1H), 4,74-4,36 (м, 1H), 4,24-3,93 (м, 1H), 3,73-3,45 (м, 4H), 2,88-2,59 (м, 2H), 2,32-2,05 (м, 4H), 1,86-1,68 (м, 1H), 1,68-1,54 (м, 1H), 1,53-1,37 (м, 10H), 1,06 (с, 9H).

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

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,70-7,60 (м, 4H), 7,47-7,34 (м, 6H), 4,63-4,31 (м, 1H), 4,20-3,87 (м, 1H), 3,73-3,59 (м, 2H), 2,70 (уш.с, 1H), 2,56 (уш.с, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,20 (уш.с, 1H), 1,83 (уш.с, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,31-1,19 (м, 2H), 1,05 (с, 9H).

Пример 1

Получение соединения 186



Стадия 1. Смесь 4-бром-2,6-дифторанилина (4,16 г, 20,0 ммоль, 1,00 экв) и этоксикарботионилсульфанила калия (7,69 г, 48,0 ммоль, 2,40 экв) в DMF (25 мл) перемешивали при 130°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 1 N раствором HCl (150 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали водой, и сушили. Полученный материал суспендировали в CH₂Cl₂ (25 мл) и медленно добавляли SO₂Cl₂

(27,5 г, 16,5 мл, 200 ммоль, 10,0 экв), и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Медленно добавляли воду при 0° С для остановки реакции. Полученный осадок собирали фильтрацией и очищали на силикагеле этилацетатом в гексанах (градиент 2-10%) с получением 6-бром-2-хлор-4-фтор-1,3-бензотиазола (5,08 г, 95,3%). MS m/z 266,1, 268,0, 270,0 [M+H]⁺.

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

Стадия 3. Смесь третбутил 4-[(6-бром-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил)метиламино]пиперидин-1-карбоксилата (94 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв), B₂Pi₂ (81 мг, 0,32 ммоль, 1,5 экв), PdCl₂(dppf) (16 мг, 0,021 ммоль, 0,10 экв) и KOAc (63 мг, 0,63 ммоль, 3,0 экв) в диоксане (2,0 мл) перемешивали при 90°С в течение 3 часов в атмосфере Ar, затем охлаждали, разбавляли этилацетатом и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле этилацетатом в гексанах (градиент 3-50%) с получением третбутил 4-[[4-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]метиламино]-пиперидин-1-карбоксилата (96 мг, 92%). MS m/z 492,1 [M+H]⁺.

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

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

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

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

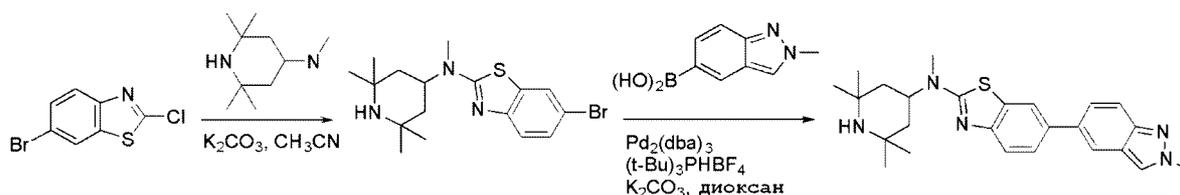
Соединение	Данные
132	MS m/z 411,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,59-9,70 (м, 1H), 9,22-9,34 (м, 1H), 8,51 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,21 (уш.с, 1H), 7,96 (дд, J=12,3, 1,6 Гц, 1H), 4,20-4,32 (м, 2H), 3,50 (уш.с, 2H), 3,31 (дд, J=13,6, 11,7 Гц, 2H), 2,70 (д, J=0,6 Гц, 3H), 2,54 (с, 3H), 1,37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

209	MS m/z 423,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,25 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,23 (с, 2H), 8,16 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=12,0, 1,6 Гц, 1H), 4,75 (м, 1H), 4,06 (уш.с, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,47 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,13-2,25 (м, 2H), 2,08 (уш.с, 4H), 1,86-1,95 (м, 2H).
225	MS m/z 410,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 7,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J=1,3 Гц, 2H), 7,35 (дд, J=12,0, 1,6 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,18-4,35 (м, 1H), 3,30 (д, J=12,3 Гц, 2H), 3,14 (с, 3H), 2,86 (тд, J=12,1, 2,8 Гц, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,41 (д, J=0,6 Гц, 3H), 1,83-1,94 (м, 4H).
226	MS m/z 421,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,18 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,84 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,41-7,47 (м, 1H), 4,44-4,54 (м, 1H), 3,37-3,45 (м, 2H), 3,04-3,11 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,45 (д, J=0,9 Гц, 3H), 1,94-2,09 (м, 4H).
231	MS m/z 422,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,80-8,84 (м, 1H), 8,41-8,43 (м, 1H), 8,38-8,40 (м, 1H), 7,93-8,00 (м, 1H), 4,70-4,77 (м, 1H), 3,56-3,63 (м, 2H), 3,23-3,30 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,13-2,27 (м, 4H).
235	MS m/z 448,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,81-9,09 (м, 1H), 8,46 (уш.с, 2H), 7,98 (уш.с, 1H), 4,90 (м, 1H), 4,23 (уш.с, 2H), 3,20 (уш.с, 3H), 2,71 (уш.с, 3H), 1,92-2,44 (м, 8H).
236	MS m/z 466,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,67 (с, 1H), 8,31-8,34 (м, 1H), 8,24-8,27 (м, 1H), 7,86-7,92 (м, 1H), 4,84-4,95 (м, 1H), 4,07-4,14 (м, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,55 (д, J=0,6 Гц, 3H), 2,14 (уш.с, 6H), 1,92-1,99 (м, 2H).
237	MS m/z 423,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,21 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,92 (д, J=11,3 Гц, 1H), 4,95 (м, 1H), 4,43 (с, 3H), 4,24 (уш.с, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,39 (уш.с, 2H), 2,26 (с, 4H), 2,08 (д, J=10,7 Гц, 2H).
248	MS m/z 383,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,43 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,30 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,26 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=11,8, 1,7 Гц, 1H), 5,24 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,62-4,72 (м, 2H), 4,39-4,51 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,79 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,60-2,71 (м, 3H).
250	MS m/z 397,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,72 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,85-7,91 (м, 1H), 7,41 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,45-4,56 (м, 1H), 3,42-3,50 (м, 2H), 3,10 (с, 5H), 2,39 (с, 3H), 2,00-2,14 (м, 4H).

258	MS m/z 411,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,25-8,32 (м, 3H), 8,20 (с, 1H), 7,86 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,54 (уш.с, 1H), 3,45 (м, 1H), 3,33 -3,42 (м, 1H), 3,07-3,16 (м, 4H), 2,52 (с, 3H), 1,99-2,11 (м, 3H), 1,88 (м, 1H), 1,31 (д, J=6,3 Гц, 3H).
259	MS m/z 411,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,26-8,32 (м, 3H), 8,21 (с, 1H), 7,86 (дд, J=12,0, 0,9 Гц, 1H), 4,54 (уш.с, 1H), 3,89 (уш.с, 1H), 3,37 (д, J=2,8 Гц, 1H), 3,30 (уш.с, 1H), 3,09 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,26 (м, 1H), 2,04 (м, 2H), 1,89 (д, J=13,9 Гц, 1H), 1,47 (д, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 2

Получение соединения 20



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

Стадия 2. Смесь 6-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-2-амина (60 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв), (2-метилиндазол-5-ил)бороновой кислоты (36 мг, 0,20 ммоль, 1,3 экв), Pd₂(dba)₃ (7,3 мг, 0,0078 ммоль, 0,050 экв), (t-Bu)₃P·HBF₄ (4,6 мг, 0,016 ммоль, 0,10 экв) и K₂CO₃ (2,0 М водный раствор) (0,24 мл, 0,47 ммоль, 3,0 экв) в диоксане (1,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 часа и охлаждали, разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и испаряли. Остаток очищали на щелочном оксиде алюминия этилацетатом в гексанах (градиент 10-100%) с получением N-метил-6-(2-метилиндазол-5-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-2-амина (57 мг, 84%).

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

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

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

33	MS m/z 448,5 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,11 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,38 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=1,6, 0,9 Гц, 1H), 4,29-4,44 (м, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 1,83 (дд, J=12,5, 3,3 Гц, 2H), 1,46 (т, J=12,0 Гц, 2H), 1,39 (д, J=2,5 Гц, 6H), 1,24 (уш.с, 6H).
34	MS m/z 420,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,41 (д, J=9,8 Гц, 1H), 8,38 (д, J=10,7 Гц, 1H), 8,02-8,18 (м, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,50-7,69 (м, 4H), 4,60 (уш.с, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,05 (т, J=12,5 Гц, 2H), 1,81 (д, J=11,7 Гц, 2H), 1,37-1,55 (м, 12H).
35	MS m/z 364,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 10,25-10,81 (м, 1H), 9,09 (уш.с, 2H), 8,42 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,66-7,72 (м, 2H), 7,57 (дд, J=9,0, 1,4 Гц, 1H), 4,28 (уш.с, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,32-3,44 (м, 2H), 3,04 (уш.с, 2H), 2,22 (д, J=10,7 Гц, 2H), 1,79-1,96 (м, 2H).
38	MS m/z 364,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 10,02 (уш.с, 1H), 9,71 (уш.с, 1H), 8,44 (уш.с, 1H), 8,25 (уш.с, 1H), 7,99 (уш.с, 1H), 7,56-7,78 (м, 4H), 5,10 (уш.с, 1H), 4,20 (уш.с, 3H), 3,13-3,60 (м, 7H), 2,33 (уш.с, 1H), 2,18 (уш.с, 1H).
51	MS m/z 502,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,82-8,90 (м, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,23 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,67 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,56-4,70 (м, 1H), 4,26 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 1,90-1,96 (м, 4H), 1,52 (с, 6H), 1,44 (с, 6H).
54	MS m/z 462,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,33 (с, 1H), 8,09-8,13 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,58-7,62 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 4,39-4,55 (м, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 2,94-3,01 (м, 2H), 1,68-1,83 (м, 4H), 1,34-1,44 (м, 9H), 1,30 (уш.с, 6H).
55	MS m/z 448,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,81-8,90 (м, 1H), 8,63-8,70 (м, 1H), 8,31-8,43 (м, 2H), 8,09-8,17 (м, 1H), 7,86-7,95 (м, 1H), 7,79-7,85 (м, 1H), 7,52-7,60 (м, 1H), 4,59-4,73 (м, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,84-1,98 (м, 4H), 1,51 (с, 6H), 1,44 (с, 6H).
57	MS m/z 452,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,87-8,95 (м, 1H), 8,49-8,53 (м, 1H), 8,17-8,19 (м, 1H), 7,81-7,84 (м, 1H), 7,64-7,68 (м, 1H), 7,50-7,54 (м, 1H), 7,39-7,45 (м, 1H), 4,55-4,66 (м, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 1,86-1,99 (м, 4H), 1,51 (с, 6H), 1,45 (с, 6H).

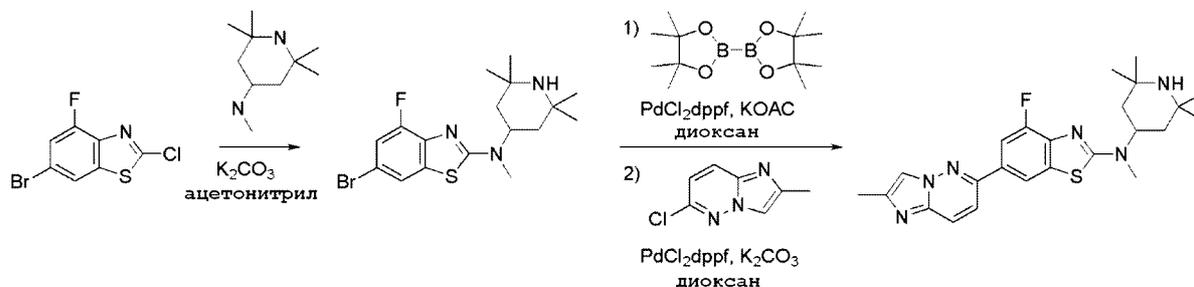
62	MS m/z 459,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,81-8,88 (м, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,26 (с, 2H), 7,81-7,89 (м, 1H), 7,68-7,72 (м, 1H), 7,52-7,56 (м, 1H), 4,58-4,68 (м, 1H), 4,26 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 1,88-1,96 (м, 4H), 1,52 (с, 6H), 1,44 (с, 6H).
63	MS m/z 434,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,23-9,26 (м, 1H), 9,04-9,11 (м, 1H), 8,23-8,29 (м, 2H), 8,03-8,08 (м, 2H), 7,96-8,00 (м, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,60-7,64 (м, 1H), 4,57-4,72 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 1,95-2,03 (м, 2H), 1,86-1,93 (м, 2H), 1,52 (с, 6H), 1,47 (с, 6H).
64	MS m/z 421,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,26 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,63-7,76 (м, 4H), 5,59-5,69 (м, 1H), 4,25 (с, 3H), 2,30 (дд, J=12,3, 3,5 Гц, 2H), 1,51 (уш.с, 2H), 1,40 (с, 6H), 1,30 (с, 6H).
68	MS m/z 435,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,94 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,78 (д, J=3,2 Гц, 2H), 5,69-5,81 (м, 1H), 4,48 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,54 (дд, J=13,7, 3,9 Гц, 2H), 1,96 (дд, J=13,4, 10,9 Гц, 2H), 1,63-1,69 (м, 6H), 1,56-1,62 (м, 6H).
80	MS m/z 474,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,77-8,84 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,79-7,87 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,55-4,66 (м, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,05 (с, 3H), 2,40-2,44 (м, 1H), 1,89-1,95 (м, 4H), 1,51 (с, 6H), 1,43 (с, 6H), 0,98-1,18 (м, 4H).
81	MS m/z 392,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,09-9,25 (м, 2H), 8,40 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,65-7,72 (м, 2H), 7,60 (дд, J=8,5, 5,0 Гц, 2H), 4,54 (уш.с, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,38 (д, J=10,4 Гц, 2H), 3,05-3,17 (м, 4H), 2,15 (дд, J=12,5, 3,6 Гц, 1H), 1,90-2,02 (м, 3H), 1,32 (д, J=6,3 Гц, 3H).
91	MS m/z 477,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,10 (с, 1H), 8,06 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=10,0, 1,6 Гц, 1H), 4,35-4,50 (уш.с, 1H), 4,34 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 1,84 (дд, J=12,5, 3,3 Гц, 2H), 1,45-1,60 (м, 2H), 1,42 (уш.с, 6H), 1,30 (уш.с, 6H).
93	MS m/z 462,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,10 (с, 1H), 8,99 (д, J=11,3 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,09-8,20 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,61-4,74 (м, 1H), 3,08 (с, 3H), 3,01 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,96-2,05 (м, 2H), 1,87-1,94 (м, 2H), 1,52 (с, 6H), 1,45 (с, 6H), 1,36 (т, J=7,6 Гц, 3H).

96	MS m/z 502,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,09-9,12 (м, 1H), 8,19-8,22 (м, 1H), 7,92-7,95 (м, 1H), 7,84-7,87 (м, 1H), 7,63-7,67 (м, 1H), 7,51-7,55 (м, 1H), 4,26-4,33 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,60-1,65 (м, 2H), 1,43-1,50 (м, 2H), 1,24 (с, 6H), 1,10 (с, 6H).
111	MS m/z 452,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,92-9,08 (м, 2H), 8,25 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,00-8,18 (м, 3H), 7,71 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,56-4,75 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 1,86-2,03 (м, 4H), 1,52 (с, 6H), 1,45 (с, 6H).
127	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,37-9,48 (м, 1H), 8,47 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,39 (уш.с, 2H), 8,20-8,31 (м, 1H), 7,95 (дд, J=12,3, 1,6 Гц, 1H), 4,55-4,83 (м, 1H), 3,11 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,04-2,13 (м, 2H), 1,89 (д, J=10,1 Гц, 2H), 1,49-1,56 (м, 12H).
138	MS m/z 459,8 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,20 (с, 1H), 8,75-8,84 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,79-7,87 (м, 1H), 7,69 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,59-4,70 (м, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,87-1,98 (м, 4H), 1,51 (с, 6H), 1,43 (с, 6H).
146	MS m/z 420,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,40 (уш.с, 1H), 9,24 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,70-7,75 (м, 1H), 7,64-7,69 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 4,56-4,77 (м, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,34 (д, J=11,7 Гц, 1H), 3,22-3,29 (м, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,18 (дд, J=12,0, 4,1 Гц, 1H), 2,10 (т, J=12,9 Гц, 1H), 1,95 (д, J=13,9 Гц, 1H), 1,85 (д, J=11,0 Гц, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,44 (с, 3H).
155	MS m/z 406,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,46 (уш.с, 1H), 9,30 (уш.с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,73-7,78 (м, 1H), 7,67-7,73 (м, 2H), 7,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,69 (уш.с, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,30-3,40 (м, 1H), 3,25 (д, J=10,4 Гц, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,08-2,25 (м, 2H), 1,96 (д, J=12,0 Гц, 1H), 1,86 (д, J=12,6 Гц, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,45 (с, 3H).
175	MS m/z 420,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,20-9,62 (м, 2H), 8,40 (с, 1H), 8,23-8,29 (м, 1H), 7,66-7,82 (м, 3H), 7,40 (с, 1H), 4,48-4,90 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,34-3,88 (м, 2H), 3,16 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,80-2,43 (м, 4H), 1,30-1,53 (м, 6H).

176	MS m/z 406,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,15-9,63 (м, 2H), 8,42 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,22-8,29 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,63-7,79 (м, 3H), 7,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,54-4,83 (м, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,37-3,89 (м, 2H), 3,13 (с, 3H), 1,77-2,41 (м, 4H), 1,31-1,49 (м, 6H).
-----	---

Пример 3

Получение соединения 37



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

Стадия 2. Смесь 6-бром-4-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-2-амина (78 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (54 мг, 0,21 ммоль, 1,1 экв), комплекса PdCl₂dppf с дихлорметаном (16 мг, 0,019 ммоль, 0,10 экв) и KOAc (58 мг, 0,58 ммоль, 3,0 экв) в диоксане (1,0 мл) перемешивали при 90°C в течение 4 часов. Анализ методом LC/MS показывал полное превращение в pinaacolboronate. К смеси добавляли 6-хлор-2-метил-имидазо[1,2-b]пиридазин (26 мг, 0,16 ммоль, 0,80 экв) и комплекс PdCl₂dppf с дихлорметаном (16 мг, 0,019 ммоль, 0,10 экв), затем K₂CO₃ (2,0 М водный раствор) (0,29 мл, 0,58 ммоль, 3,0 экв). Смесь нагревали при 90°C в течение ночи и охлаждали, разбавляли этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и испаряли. Остаток очищали на щелочном оксиде алюминия этилацетатом в гексанах (градиент 10-100%) с получением 4-фтор-N-метил-6-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-2-амина (40 мг, 45%).

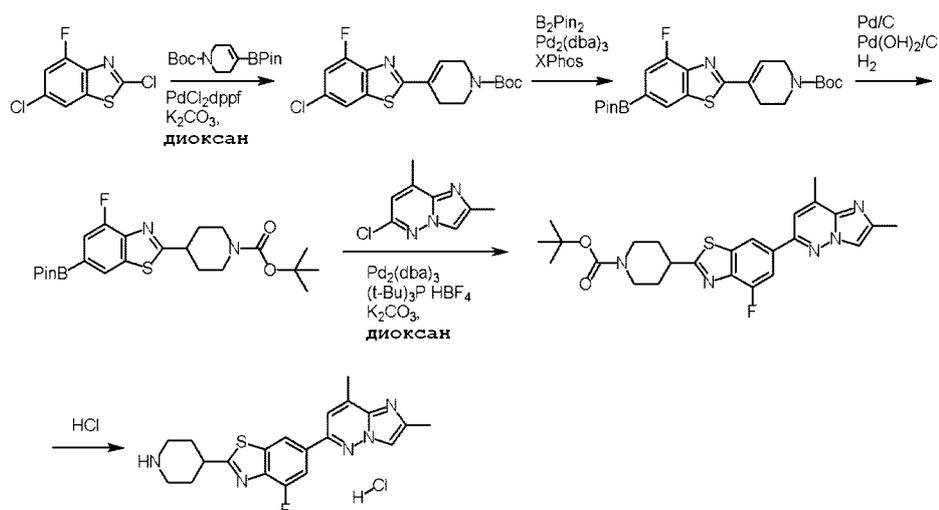
MS m/z 453,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,92 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,80 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,59 (дд, J=11,8, 1,7 Гц, 1H), 7,33 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,19-4,49 (м, 1H), 3,09 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,76 (дд, J=12,3, 3,2 Гц, 2H), 1,40-1,70 (м, 2H), 1,29-1,39 (м, 6H), 1,18-1,28 (м, 6H).

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

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

Пример 4

Получение соединения 47



Стадия 1. Смесь 2,6-дихлор-4-фтор-1,3-бензотиазола (3,54 г, 15,9 ммоль, 1,00 экв, полученного в соответствии с примером 1 стадия 1 из 4-хлор-2,6-дифторанилина), третбутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-

карбоксилата (5,91 г, 19,1 ммоль, 1,20 экв), PdCl₂(dppf) (1,2 г, 1,59 ммоль, 0,1 экв) и K₂CO₃ (2,0 М водный раствор) (24 мл, 47,8 ммоль, 3,00 экв) в диоксане (50 мл) нагревали при 90°C в течение 2 часов и охлаждали, разбавляли этилацетатом и промывали водой и соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и испаряли. Остаток очищали на силикагеле этилацетатом и гексанами (3-20%) с получением третбутил 4-(6-хлор-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (5,58 г, 94,9%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,63 (дд, J=1,7, 0,8 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=9,8, 1,9 Гц, 1H), 6,72 (уш.с, 1H), 4,21 (д, J=2,5 Гц, 2H), 3,68 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,84 (дд, J=4,3, 2,7 Гц, 2H), 1,52 (с, 9H).

Стадия 2. Смесь третбутил 4-(6-хлор-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (4,0 г, 10,8 ммоль, 1,0 экв), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (5,5 г, 21,7 ммоль, 2,0 экв), Pd₂(dba)₃ (0,5 г, 0,542 ммоль, 0,05 экв), X-Phos (1,06 г, 2,17 ммоль, 0,2 экв) и KOAc (3,23 г, 32,5 ммоль, 3,0 экв) в диоксане (100 мл) нагревали при 110°C в течение ночи и охлаждали, разбавляли этилацетатом, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на силикагеле с получением третбутил 4-[4-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (5,1 г, 100%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,09 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=10,7, 0,6 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 4,21 (уш.с, 4H), 3,68 (уш.с, 2H), 2,86 (д, J=1,6 Гц, 2H), 1,52 (с, 9H), 1,39 (с, 12H).

Стадия 3. Смесь третбутил 4-[4-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,2 ммоль, 1,0 экв), 5% Pd/C (0,5 г, 0,2 ммоль, 0,1 экв) и 10% Pd(OH)₂/C (0,5 г, 0,4 ммоль, 0,2 экв) в MeOH (200 мл) и CH₂Cl₂ (20 мл) гидрировали в течение ночи при давлении водорода 0,414 МПа. Смесь затем фильтровали через целит и очищали на силикагеле этилацетатом в гексанах (градиент 5-20%) с получением третбутил 4-[4-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (0,75 г, 75%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,12 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,57 (д, J=10,7 Гц, 1H), 4,19-4,34 (м, 2H), 3,28-3,38 (м, 1H), 2,86-2,99 (м, 2H), 2,15-2,25 (м, 2H), 1,81-1,94 (м, 2H), 1,50 (с, 9H), 1,39 (с, 12H).

Стадия 4. Третбутил 4-[4-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (520 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв) смешивали с 6-хлор-2,8-диметил-имидазо[1,2-*b*]пиридазином (204 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв), Pd₂(dba)₃ (52 мг, 0,056 ммоль, 0,05 экв) и (t-Bu)₃P NBF₄ (33 мг, 0,11 ммоль, 0,1 экв). Сосуд продували N₂. В сосуд добавляли диоксан (7,0 мл) и K₂CO₃ (2,0 М водный раствор) (3,5 мл, 7,0 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 1 часа, затем охлаждали и распределяли между EtOAc и H₂O. Органический слой концентрировали и проводили хроматографию на силикагеле, элюируя с помощью 30-100% EtOAc в CH₂Cl₂, с получением требуемого третбутил 4-[6-(2,8-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-

ил]пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 92%). MS m/z 482,2 [M+H]⁺.

Стадия 5. Третбутил 4-[6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]-пиридазин-6-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,0 ммоль) суспендировали в 4,0 М HCl в 1,4-диоксане (3 мл, 12 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут, затем разбавляли с помощью Et₂O (10 мл) и фильтровали. Твердое вещество распределяли между CH₂Cl₂ и водным раствором K₂CO₃ (1M). Органический слой затем отделяли и концентрировали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 0-10% MeOH (2 N NH₃) в CH₂Cl₂. Очищенный материал растворяли в 1,25 М HCl в MeOH (3 мл), затем удаляли летучие компоненты с получением 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-2-(пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол гидрохлорида (340 мг, 72%).

MS m/z 382,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 8,49 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=11,9, 1,9 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,66 (д, J=1,3 Гц, 1H), 3,52 (м, 1H), 3,44 (м, 2H), 3,09 (тд, J=12,6, 3,2 Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,38 (м, 2H), 2,09 (м, 2H).

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

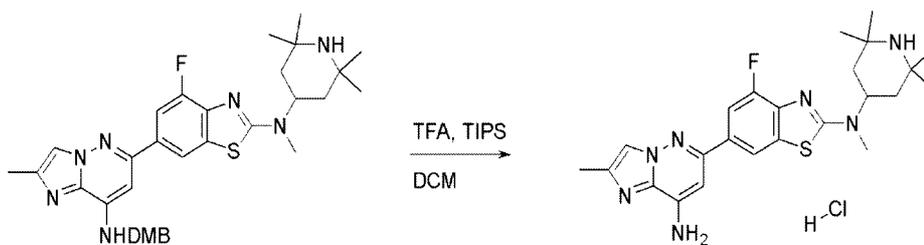
Соединение	Данные
78	MS m/z 354,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,42 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,21 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=9,0, 1,1 Гц, 1H), 7,91-7,97 (м, 2H), 3,45-3,55 (м, 3H), 3,12-3,22 (м, 2H), 2,34-2,41 (м, 2H), 2,06-2,16 (м, 2H).
79	MS m/z 368,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,73-8,84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

152	MS m/z 385,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,93 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,10-8,18 (м, 2H), 8,03 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=11,5, 1,7 Гц, 1H), 3,42-3,56 (м, 3H), 3,14 (тд, J=12,6, 2,8 Гц, 2H), 2,50 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,35 (дд, J=14,5, 2,8 Гц, 2H), 2,05-2,15 (м, 2H).
167	MS m/z 397,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,61 (уш.с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,04 (д, J=11,7 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 3,65-3,70 (м, 1H), 3,59 (д, J=11,3 Гц, 2H), 3,20-3,30 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,50 (д, J=13,9 Гц, 2H), 2,18-2,30 (м, 2H).
168	MS m/z 411,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,60 (уш.с, 1H), 8,15 (уш.с, 1H), 8,00 (д, J=11,3 Гц, 1H), 7,14 (уш.с, 1H), 3,52-3,60 (м, 3H), 3,46 (с, 6H), 3,20-3,26 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 2,40-2,50 (м, 2H), 2,23 (уш.с, 2H).
187	MS m/z 474,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,72 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=11,7, 1,6 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,67 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 2H), 7,46-7,54 (м, 3H), 5,69 (с, 2H), 3,65-3,70 (м, 1H), 3,58 - 3,63 (м, 2H), 3,25-3,31 (м, 2H), 2,61 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,45-2,53 (м, 2H), 2,20-2,30 (м, 2H).
191	MS m/z 361,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,08 (с, 1H), 7,55-7,61 (м, 1H), 7,38-7,43 (м, 1H), 7,18-7,28 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,55-3,65 (м, 3H), 3,23-3,30 (м, 2H), 2,43-2,51 (м, 2H), 2,16-2,27 (м, 2H).
195	MS m/z 460,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,41 (дд, J=4,1, 0,9 Гц, 2H), 7,92 (дд, J=11,7, 0,9 Гц, 1H), 7,61-7,69 (м, 2H), 7,44-7,54 (м, 3H), 7,33 (с, 1H), 3,53-3,67 (м, 3H), 3,20-3,24 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,40-2,46 (м, 2H), 2,14-2,25 (м, 2H).
219	MS m/z 412,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,69 (с, 1H), 8,57 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,94-8,02 (м, 1H), 3,44-3,52 (м, 1H), 3,37-3,44 (м, 2H), 3,04-3,11 (м, 2H), 2,52 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,26-2,34 (м, 2H), 2,00-2,10 (м, 2H).
220	MS m/z 440,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,54 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,27 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,94-8,00 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,48 - 3,56 (м, 1H), 3,40-3,45 (м, 2H), 3,13-3,18 (м, 2H), 2,54 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,31-2,38 (м, 2H), 2,04-2,15 (м, 2H).

221	MS m/z 426,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,66 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,06-8,14 (м, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,62-3,70 (м, 1H), 3,54-3,61 (м, 2H), 3,22-3,29 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,44-2,51 (м, 2H), 2,18-2,28 (м, 2H).
230	MS m/z 393,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,85 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,97-8,04 (м, 1H), 3,51-3,59 (м, 1H), 3,42-3,50 (м, 2H), 3,11-3,17 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,33-2,40 (м, 2H), 2,06-2,17 (м, 2H).
249	MS m/z 368,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,88 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,11-8,17 (м, 1H), 7,61 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 3,55-3,69 (м, 3H), 3,23-3,31 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,45-2,52 (м, 2H), 2,18-2,28 (м, 2H).

Пример 5

Получение соединения 201



Смесь 6-[8-[(2,4-диметоксифенил)метиламино]-2-метил-имидазо-[1,2-b]пиридазин-6-ил]-4-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-2-амин (10 мг, 0,016 ммоль, 1,0 экв, полученного в соответствии с методикой в примере 3) и триизопропилсилана (0,2 мл) в CH₂Cl₂ (1,0 мл) и TFA (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь затем концентрировали и очищали на колонке C18 с получением 6-(8-амино-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)-1,3-бензотиазол-2-амин гидрохлорида (5,0 мг, 61%) после обработки с помощью HCl в MeOH.

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

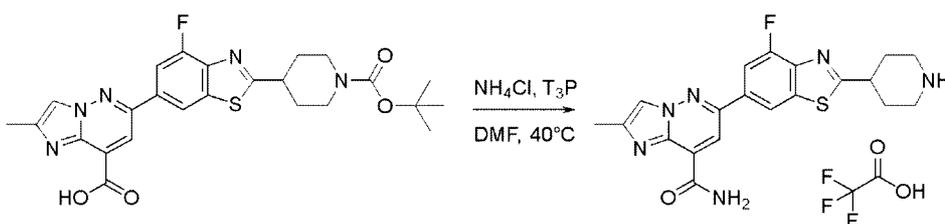
Используя методику, описанную для примера 5 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
------------	--------

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

Пример 6

Получение соединения 224

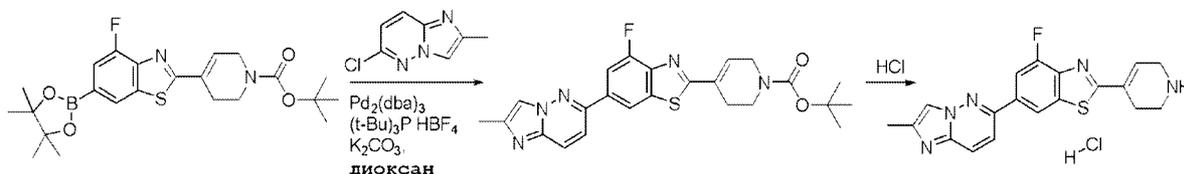


К раствору 6-[2-(1-третбутоксикарбонил-4-пиперидил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-6-ил]-2-метил-имидазо[1,2-б]пиридазин-8-карбоновой кислоты (17 мг, 0,033 ммоль, 1,0 экв) в DMF (0,5 мл) добавляли TEA (20 мг, 0,028 мл, 0,20 ммоль, 6,0 экв), через 10 минут добавляли хлорид аммония (5,4 мг, 0,10 ммоль, 3,0 экв),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

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

Пример 7

Получение соединения 44



Стадия 1. Смесь третбутил 4-[4-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (полученного в примере 4 стадия 2, 66 мг, 0,14 ммоль, 1,2 экв), 6-хлор-2-метилимидазо[1,2-б]пиридазина (20 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв), Pd₂(dba)₃ (5,5 мг, 0,0060 ммоль, 0,05 экв), (t-Bu)₃P HBF₄ (3,5 мг, 0,012 ммоль, 0,10 экв) и K₂CO₃ (2,0 М водный раствор) (0,18 мл, 0,36 ммоль, 3,0 экв) в диоксане (1,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем

охлаждали, разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором, и затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле метанолом в дихлорметане (градиент 0-8%) с получением третбутил 4-[4-фтор-6-(2-метилимидазо[1,2-b]-пиридазин-6-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (59 мг, 100%). MS m/z 466,2 [M+H]⁺.

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

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

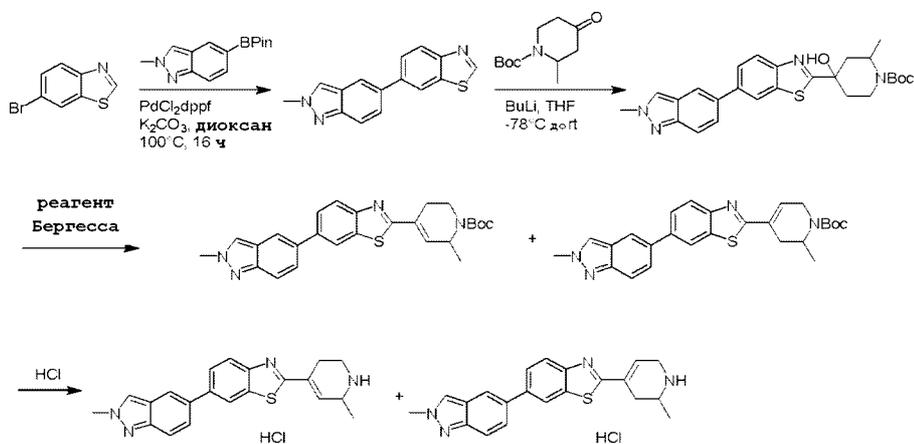
Используя методику, описанную для примера 7 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
1	MS m/z 347,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,41 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,62-7,73 (м, 2H), 6,83 (уш.с, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,49 (уш.с, 2H), 2,96 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,59 (уш.с, 2H).
18	MS m/z 361,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,09 (уш.с, 2H), 8,43 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,04 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,86 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,81 (уш.с, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,91 (уш.с, 2H), 3,40 (д, J=4,4 Гц, 2H), 2,92 (уш.с, 2H), 2,58 (с, 3H).
46	MS m/z 380,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,57 (уш.с, 2H), 8,68 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,22 (уш.с, 1H), 8,03 (д, J=11,7 Гц, 1H), 6,86 (уш.с, 1H), 3,82 (уш.с, 2H), 3,24-3,35 (м, 2H), 2,87 (уш.с, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,49 (с, 3H).
53	MS m/z 380,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,57 (уш.с, 2H), 9,43 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,05 (д, J=12,3 Гц, 1H), 6,88 (уш.с, 1H), 3,89 (уш.с, 2H), 3,37 (д, J=6,9 Гц, 2H), 2,85-2,95 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,55 (с, 3H).

71	MS m/z 379,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,56 (уш.с, 2H), 9,20 (с, 1H), 8,36 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,02 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=12,0, 1,6 Гц, 1H), 6,80-6,86 (м, 1H), 3,88-3,92 (м, 2H), 3,24-3,33 (м, 2H), 2,87 (уш.с, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,48 (д, J=0,9 Гц, 3H).
72	MS m/z 365,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,22-9,35 (м, 2H), 8,38 (с, 1H), 8,25 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,71 (дд, J=12,3, 1,6 Гц, 1H), 7,59-7,67 (м, 2H), 6,78 (уш.с, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,78-3,85 (м, 2H), 3,25-3,33 (м, 2H), 2,87 (уш.с, 2H).
102	MS m/z 390,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,37-8,42 (м, 1H), 8,23-8,28 (м, 1H), 8,05-8,08 (м, 1H), 7,97-8,00 (м, 1H), 7,49-7,55 (м, 1H), 6,71-6,76 (м, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,86-3,93 (м, 2H), 3,41-3,46 (м, 2H), 3,00-3,06 (м, 2H).
145	MS m/z 396,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,72 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,31 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=11,7, 1,6 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,40 (с, 3H), 4,04 (д, J=3,2 Гц, 2H), 3,58 (т, J=6,1 Гц, 2H), 3,15 (д, J=1,9 Гц, 2H), 2,64 (д, J=0,6 Гц, 3H).

Пример 8

Получение соединения 65 и соединения 67



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

Стадия 2. К раствору 6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензо[d]-тиазола (700 мг) в THF при -78°C медленно добавляли раствор n-BuLi (3,0 экв) в гексанах. Через 30 минут,

добавляли раствор третбутил 2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,0 экв) в THF, и температуру медленно повышали до комнатной температуры в течение 16 часов. Смесь обрабатывали с помощью насыщенного водного раствора NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия и испаряли. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с получением третбутил 4-гидрокси-2-метил-4-(6-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,56 г, 43%). MS m/z 479,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

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

MS m/z 361,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 9,81-9,93 (м, 1H), 9,25-9,38 (м, 1H), 8,45 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 8,02-8,12 (м, 2H), 7,87 (дд, $J=8,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,64-7,74 (м, 2H), 6,74 (уш.с, 1H), 4,20 (уш.с, 3H), 3,44-3,54 (м, 1H), 3,20-3,33 (м, 1H), 2,93 (уш.с, 2H), 1,47 (д, $J=7,3$ Гц, 3H)

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

MS m/z 361,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 9,73-9,83 (м, 1H), 9,46-9,56 (м, 1H), 8,44 (д, $J=1,9$ Гц, 2H), 8,08 (с, 1H), 8,05 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,83-7,90 (м, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,65-7,69 (м, 1H), 6,80 (уш.с, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,89 (уш.с, 2H), 3,45-3,55 (м, 1H), 3,11 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 2,60-2,69 (м, 1H), 1,44 (д, $J=6,3$ Гц, 3H).

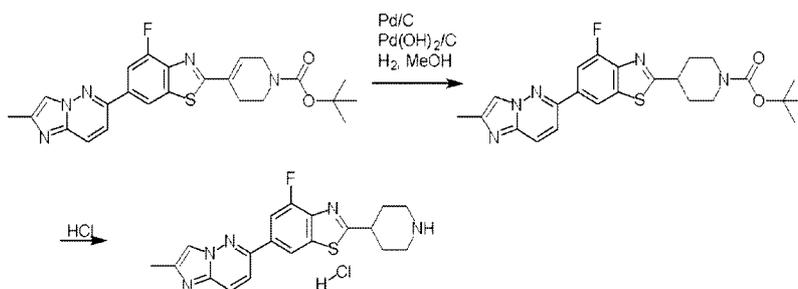
Используя методику, описанную для примера 8 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
------------	--------

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

Пример 9

Получение соединения 45



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

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

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

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

Соединение	Данные
------------	--------

2	MS m/z 349,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,16 (с, 2H), 7,87-7,94 (м, 2H), 7,73 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,59 (д, J=3,5 Гц, 2H), 4,14 (с, 3H), 3,41-3,50 (м, 3H), 3,13 (тд, J=12,5, 2,7 Гц, 2H), 2,34 (д, J=12,0 Гц, 2H), 2,07 (д, J=12,0 Гц, 2H).
22	MS m/z 363,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,93-9,11 (м, 1H), 8,72-8,90 (м, 1H), 8,41 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,01 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,83 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,52 (с, 1H), 3,39 (д, J=12,6 Гц, 2H), 3,03-3,14 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,29 (д, J=11,3 Гц, 2H), 2,05 (д, J=11,3 Гц, 2H).
42	MS m/z 363,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,37 (уш.с, 1H), 9,22 (уш.с, 1H), 8,40-8,45 (м, 2H), 8,05 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,68-7,72 (м, 1H), 7,63-7,67 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,50-3,58 (м, 1H), 3,33 (уш.с, 1H), 3,10-3,27 (м, 3H), 2,41 (д, J=14,8 Гц, 1H), 2,24-2,33 (м, 2H), 1,89-2,05 (м, 3H).
52	MS m/z 405,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,29 (с, 1H), 8,26-8,27 (м, 1H), 7,99-8,03 (м, 2H), 7,82-7,86 (м, 1H), 7,69-7,74 (м, 2H), 4,26 (с, 3H), 3,69-3,81 (м, 1H), 2,11-2,21 (м, 2H), 1,60-1,70 (м, 2H), 1,41 (с, 6H), 1,30 (с, 6H).
58	MS m/z 363,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,94-9,71 (м, 2H), 8,43 (д, J=3,2 Гц, 2H), 8,05 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,68-7,73 (м, 1H), 7,62-7,67 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,50-3,59 (м, 1H), 3,02-3,12 (м, 1H), 2,51 (уш.с, 2H), 2,23-2,36 (м, 2H), 2,05 (дд, J=12,8, 3,3 Гц, 1H), 1,88 (д, J=12,9 Гц, 1H), 1,35 (д, J=6,3 Гц, 3H).
66	MS m/z 406,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,74-8,99 (м, 2H), 8,33 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,60 (д, J=9,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 4,43-4,58 (м, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,35-3,43 (м, 2H), 3,08-3,17 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,00-2,12 (м, 1H), 1,85-1,98 (м, 3H), 1,29 (д, J=6,3 Гц, 3H).
70	MS m/z 368,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,65-8,78 (м, 1H), 8,39-8,53 (м, 1H), 8,29 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,04 (т, J=1,1 Гц, 1H), 7,72-7,78 (м, 1H), 7,69 (д, J=1,3 Гц, 2H), 3,45-3,53 (м, 1H), 3,32-3,38 (м, 2H), 2,97-3,08 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,20-2,28 (м, 2H), 1,91-2,02 (м, 2H).

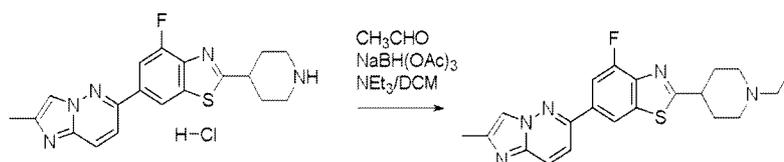
73	MS m/z 367,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,96-9,07 (м, 1H), 8,69-8,83 (м, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,31 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,09-8,13 (м, 1H), 7,76 (дд, J=12,3, 1,6 Гц, 1H), 7,70-7,73 (м, 1H), 7,68 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,53-3,60 (м, 1H), 3,38-3,43 (м, 2H), 3,03-3,15 (м, 2H), 2,27-2,35 (м, 2H), 2,00-2,12 (м, 2H).
82	MS m/z 349,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,91 (с, 1H), 8,41 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,03 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,5, 1,6 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,58-7,63 (м, 1H), 7,52-7,57 (м, 1H), 3,25 (уш.с, 1H), 3,08 (д, J=12,3 Гц, 2H), 2,68 (т, J=11,3 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,07 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,72 (дд, J=12,0, 3,5 Гц, 2H).
83	MS m/z 367,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,55 (уш.с, 1H), 8,42 (уш.с, 1H), 7,99 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,91 (уш.с, 1H), 7,84 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,49 (д, J=12,9 Гц, 1H), 4,23 (уш.с, 3H), 3,22 (уш.с, 1H), 3,05 (д, J=10,1 Гц, 2H), 2,64 (т, J=11,0 Гц, 2H), 2,04 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,69 (д, J=10,4 Гц, 2H).
84	MS m/z 374,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,71 (с, 2H), 8,53 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,49 (д, J=1,6 Гц, 2H), 8,33 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,92 (дд, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 4,28 (с, 3H), 3,50-3,58 (м, 1H), 3,42 (д, J=12,6 Гц, 2H), 3,05-3,17 (м, 2H), 2,31 (д, J=12,6 Гц, 2H), 1,95-2,06 (м, 2H).
85	MS m/z 377,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,38 (уш.с, 2H), 7,98 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,83 (д, J=18,6 Гц, 2H), 7,42 (уш.с, 1H), 4,20 (уш.с, 3H), 3,20 (уш.с, 1H), 2,94-3,10 (м, 4H), 2,62 (т, J=10,4 Гц, 2H), 2,03 (д, J=10,7 Гц, 2H), 1,67 (д, J=11,0 Гц, 2H), 1,37 (уш.с, 3H).
94	MS m/z 363,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 15,14-15,48 (м, 2H), 9,39 (уш.с, 1H), 9,28 (уш.с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,79-7,93 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 3,54 (т, J=11,2 Гц, 1H), 3,33-3,41 (м, 2H), 3,08 (кв, J=11,6 Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,29 (д, J=12,9 Гц, 2H), 2,04-2,18 (м, 2H).
95	MS m/z 349,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 15,18 (уш.с, 2H), 9,23 (уш.с, 1H), 9,11 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,02-8,13 (м, 2H), 7,81-7,95 (м, 3H), 3,48-3,60 (м, 1H), 3,38 (д, J=10,7 Гц, 2H), 3,00-3,14 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,29 (д, J=12,6 Гц, 2H), 2,00-2,17 (м, 2H).

97	MS m/z 350,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,19-9,28 (м, 1H), 9,08-9,18 (м, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,59 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,45 (д, J=9,8 Гц, 1H), 8,28 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,58 (т, J=11,2 Гц, 1H), 3,33-3,43 (м, 2H), 3,02-3,13 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,26-2,34 (м, 2H), 2,03-2,15 (м, 2H).
103	MS m/z 396,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,23 (с, 1H), 7,95 (дд, J=13,9, 1,3 Гц, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,43-7,49 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,13 (с, 3H), 3,36-3,47 (м, 3H), 3,03-3,11 (м, 2H), 2,23-2,34 (м, 2H), 1,97-2,11 (м, 2H).
104	MS m/z 392,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,53 (с, 1H), 8,37 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,19 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,14 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,63-7,67 (м, 1H), 4,33 (с, 3H), 3,57-3,66 (м, 3H), 3,23-3,31 (м, 2H), 2,44-2,52 (м, 2H), 2,17-2,28 (м, 2H).
112	MS m/z 350,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,46 (с, 1H), 8,00-8,08 (м, 2H), 7,82-7,88 (м, 1H), 7,70-7,78 (м, 2H), 3,17-3,25 (м, 1H), 3,00-3,08 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,60-2,64 (м, 2H), 2,02-2,08 (м, 2H), 1,62-1,74 (м, 2H).
113	MS m/z 367,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,02 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,26 (д, J=11,0 Гц, 1H), 8,13-8,18 (м, 2H), 7,92 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,58-3,67 (м, 2H), 3,27-3,25 (м, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,43-2,52 (м, 2H), 2,14-2,25 (м, 2H).
114	MS m/z 363,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,18 (с, 1H), 8,84 (уш.с, 1H), 8,61 (д, J=10,1 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,92 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,35-3,43 (д, J=12,6 Гц, 1H), 3,05-3,16 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,31 (д, J=12,3 Гц, 2H), 1,96-2,08 (м, 2H).
115	MS m/z 377,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,51 (д, J=10,1 Гц, 1H), 9,35 (уш.с, 1H), 8,44 (д, J=9,5 Гц, 2H), 8,07 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,64-7,74 (м, 2H), 4,21 (с, 3H), 3,63-3,73 (м, 1H), 3,22 (уш.с, 2H), 2,23 (д, J=12,6 Гц, 1H), 2,16 (д, J=13,2 Гц, 1H), 1,94-2,10 (м, 2H), 1,45 (д, J=3,2 Гц, 6H).
139	MS m/z 364,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,18 (уш.с, 1H), 9,08 (уш.с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,43 (уш.с, 1H), 8,29 (уш.с, 1H), 8,22-8,27 (м, 1H), 8,17 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,54-3,61 (м, 1H), 3,34-3,43 (м, 2H), 3,02-3,14 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,24-2,35 (м, 2H), 2,03-2,15 (м, 2H).

144	MS m/z 382,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,57 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,35 (м, 2H), 8,27 (с, 1H), 7,98-8,02 (м, 1H), 3,46-3,51 (м, 1H), 3,31-3,38 (м, 2H), 3,11-3,16 (м, 2H), 2,55 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,34-2,41 (м, 2H), 1,96-2,08 (м, 1H), 1,32 (д, J=6,6 Гц, 3H).
156	MS m/z 350,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,88 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,82-7,87 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 3,35-3,41 (м, 1H), 3,20-3,27 (м, 2H), 2,81-2,89 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,18-2,27 (м, 2H), 1,85-1,97 (м, 2H).
166	MS m/z 408,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,55 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J=0,9 Гц, 2H), 8,24 (с, 1H), 7,99 (дд, J=11,7, 1,3 Гц, 1H), 3,72-3,88 (м, 1H), 3,50-3,65 (м, 2H), 3,23-3,49 (м, 2H), 2,96-3,15 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,19-2,33 (м, 2H), 2,05-2,17 (м, 3H), 1,94-2,04 (м, 2H).
169	MS m/z 350,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,96-9,00 (м, 2H), 8,62 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,09-8,14 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 3,36-3,45 (м, 1H), 3,29-3,32 (м, 2H), 2,91-2,99 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,24-2,32 (м, 2H), 1,92-2,04 (м, 2H).
190	MS m/z 377,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,95-9,71 (м, 2H), 8,42-8,46 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,64-7,68 (м, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,48-3,85 (м, 2H), 3,34 (уш.с, 1H), 2,18-2,35 (м, 2H), 1,77-2,14 (м, 2H), 1,31-1,50 (м, 6H).

Пример 10

Получение соединения 106



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

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

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

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

330	MS m/z [M+H] ⁺ 422,1; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,76 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,23-7,19 (м, 3H), 3,24 (с, 3H), 3,33 (м, 1H), 3,14 (д, J=12,0 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,44-2,40 (м, 2H), 2,11-2,04 (м, 2H), 1,97-1,95 (м, 2H), ОН протон не обнаруживался.
332	MS m/z [M+H] ⁺ 440,2; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 13,79 (с, 1H), 12,69 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 3,35-3,31 (м, 1H), 3,16 (с, 3H), 3,05 (д, J=12 Гц, 2H), 2,36-2,32 (м, 5H), 2,01-1,93 (м, 2H), 1,83-1,81 (м, 2H).
336	MS m/z [M+H] ⁺ 412,0; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,76 (с, 1H), 8,14 (с, 2H), 7,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (д, J=6,8Hz, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,64-5,51 (м, 1H), 5,15 (уш.с, 1H), 4,30-3,54 (м, 4H), 3,01 (с, 3H), 2 NH и ОН протоны не обнаруживались.
339	MS m/z [M+H] ⁺ 434,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 10,45 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,75 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,29 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,25 (с, 2H), 3,49 (д, J=11,2 Гц, 2H), 3,09 (кв, J=11,6, 11,1 Гц, 2H), 2,84-2,70 (м, 5H), 2,49-2,46 (м, 2H), 2,24 (д, J=12,7 Гц, 2H), NH протон не обнаруживался.
340	MS m/z [M+H] ⁺ 434,4; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,42-11,05 (м, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,14 (с, 2H), 7,83-7,76 (м, 1H), 7,32-7,25 (м, 2H), 4,00-3,81 (м, 2H), 3,75-3,56 (м, 4H), 3,27-3,06 (м, 2H), 2,82 (д, J=4,5 Гц, 3H), 2,35-1,98 (м, 4H), 1 NH не обнаруживался.
342	MS m/z [M+H] ⁺ 412,2; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,74 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,10 (с, 2H), 7,85 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,28-7,18 (м, 2H), 5,10 (д, J=53,2 Гц, 1H), 4,63-4,41 (м, 1H), 3,23 (м, 1H), 2,95-2,74 (м, 2H), 2,41 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), NH протон не обнаруживался.
343	MS m/z [M+H] ⁺ 494,3; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 2:1 смесь ротамеров δ: 11,08 (уш.с, 0,3H), 10,93 (уш.с, 0,7H), 9,09 (с, 1H), 8,16 (с, 2H), 7,83 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,31-7,26 (м, 2H), 5,58 (bs, 0,3H), 5,12 (с, 0,7H), 4,70-4,59 (м, 1H), 4,52-4,36 (м, 3H), 4,32-4,22 (м, 1H), 3,45 (с, 1H), 3,32 (с, 2H), 2,96-2,91 (м, 3H).
347	MS m/z [M+H] ⁺ 434,3; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 10,50 (уш.с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,15 (с, 2H), 7,90-7,75 (м, 1H), 7,27 (с, 2H), 4,61-4,04 (м, 1H), 4,02-3,53 (м, 3H), 3,49-3,23 (м, 2H), 3,26-2,84 (м, 1H), 2,77 (с, 6H), 2,12 (д, J=6,2 Гц, 1H), 1,97-1,76 (м, 1H), NH протон не обнаруживался.

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

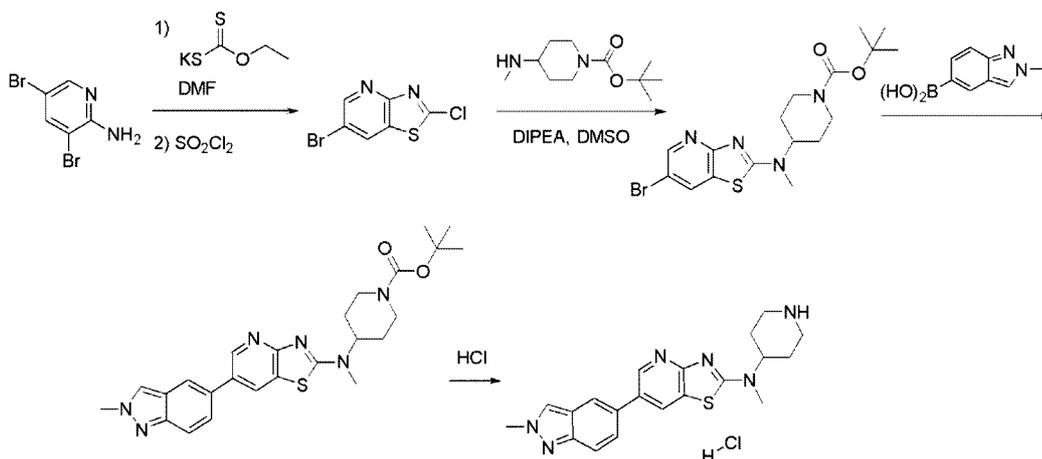
372	MS m/z [M+H] ⁺ 452,3; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 1:1 смесь рогамеров δ: 9,08 (с, 0,5H), 9,07 (с, 0,5H), 8,30 (с, 2H), 7,77 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 5,41 (уш.с, 0,5H), 4,22 (уш.с, 0,5H), 4,15-3,89 (м, 2H), 3,83-3,68 (м, 2H), 3,60-3,32 (м, 4H), 3,17 (с, 1,5H), 3,01 (с,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

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

399	MS m/z [M+H] ⁺ 451,9; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 14,50-13,45 (уш.с, 1H), 13,01 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,46-7,98 (уш.с, 2H), 7,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28-7,22 (м, 2H), 4,43 (с, 1H), 3,54-3,48 (м, 2H), 3,16 (с, 3H), 3,01 (д, J=11,2 Гц, 2H), 2,43 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,14 (т, J=11,2 Гц, 2H), 1,96-1,83 (м, 2H), 1,79-1,70 (м, 2H), NH протон не обнаруживался.
-----	--

Пример 11

Получение соединения 12



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

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

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

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

Стадия 3. Смесь третбутил 4-[(6-бромтиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-

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

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

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

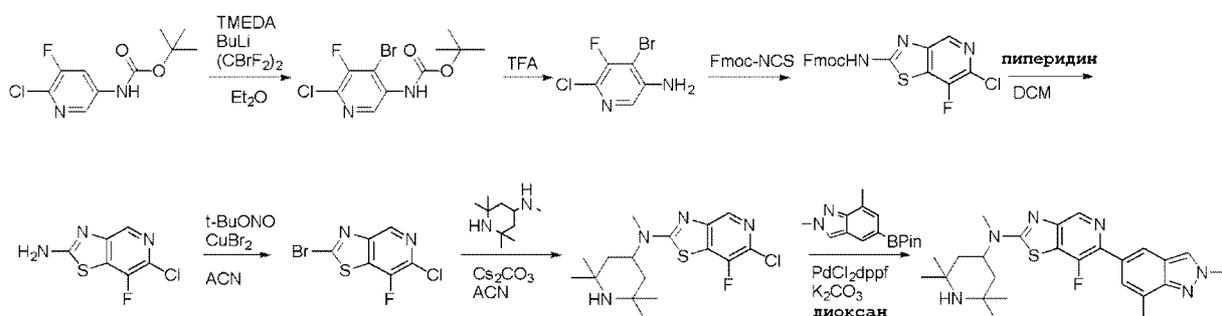
Используя методику, описанную для примера 11 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
13	MS m/z 393,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,12-9,28 (м, 2H), 9,08 (с, 1H), 8,70 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,95 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 4,21 (уш.с, 4H), 3,39-3,46 (м, 2H), 3,20 (с, 3H), 3,12 (д, J=11,3 Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,15-2,30 (м, 2H), 1,90-2,00 (м, 2H).
14	MS m/z 379,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 10,34-10,44 (м, 1H), 9,06-9,22 (м, 2H), 9,01 (с, 1H), 8,63 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,93 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 4,21 (уш.с, 4H), 3,33-3,40 (м, 2H), 3,09 (д, J=10,7 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,14-2,24 (м, 2H), 1,84-1,95 (м, 2H).
15	MS m/z 365,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 10,47 (уш.с, 1H), 9,09-9,28 (м, 2H), 9,02 (уш.с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,20 (уш.с, 4H), 3,31-3,38 (м, 2H), 3,08 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,18 (д, J=11,0 Гц, 2H), 1,90 (д, J=9,8 Гц, 2H).

16	MS m/z 435,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,69 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,85 (дд, J=1,6, 0,9 Гц, 1H), 7,79-7,83 (м, 1H), 7,56 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 4,46-4,76 (м, 1H), 4,28 (с, 3H), 3,16 (с, 3H), 1,84 (дд, J=12,3, 3,5 Гц, 2H), 1,46-1,56 (м, 2H), 1,41 (уш.с, 6H), 1,27 (уш.с, 6H).
17	MS m/z 449,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,68 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,68 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,31-7,35 (м, 1H), 4,42 - 4,80 (м, 1H), 4,28 (с, 3H), 3,12-3,19 (м, 3H), 2,72 (с, 3H), 1,83 (дд, J=12,6, 3,5 Гц, 2H), 1,47 (д, J=18,6 Гц, 2H), 1,36-1,43 (уш.с, 6H), 1,26 (уш.с, 6H).

Пример 12

Получение соединения 101



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

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

Стадия 3. Смесь 4-бром-6-хлор-5-фторпиридин-3-амин (108 мг, 0,479 ммоль, 1,00

экв) и 2-(9H-флуорен-9-илокси)ацетилизотио-цианата (148 мг, 0,527 ммоль, 1,10 экв) в ацетоне (1,0 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи и охлаждали, и обрабатывали эфиром и фильтровали с получением 9H-флуорен-9-илметил N-(6-хлор-7-фтортиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)карбамата в виде твердого вещества. MS m/z 426,2, 428,3 [M+H]⁺.

Стадия 4. К суспензии 9H-флуорен-9-илметил N-(6-хлор-7-фтор-тиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)карбамата (210 мг, 0,49 ммоль, 1,0 экв) в CH₂Cl₂ (7,0 мл) добавляли пиперидин (427 мг, 0,5 мл, 4,9 ммоль, 10 экв), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Анализ методом LC/MS показывал завершение реакции. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали водным раствором NH₄Cl и соевым раствором, сушили и затем концентрировали. Остаток очищали на силикагеле метанолом в дихлорметане (градиент 0-10%) с получением 6-хлор-7-фтортиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина (100 мг, 100%)

¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 8,52 (с, 1H).

Стадия 5. К суспензии 6-хлор-7-фтортиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина (100 мг, 0,49 ммоль, 1,0 экв) в ацетонитриле (3,0 мл) добавляли третбутилнитрит (110 мг, 0,13 мл, 0,98 ммоль, 2,0 экв), затем бромид меди (120 мг, 0,54 ммоль, 1,1 экв). Твердое вещество медленно растворяли, и смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали раствором NH₄Cl и соевым раствором, и затем сушили и концентрировали. Остаток очищали этилацетатом в гексанах с получением 2-бром-6-хлор-7-фтор-тиазоло[4,5-с]пиридина с почти количественным выходом.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,82 (д, J=0,9 Гц, 1H).

Стадия 6. Смесь 2-бром-6-хлор-7-фтортиазоло[4,5-с]пиридина (32 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв), N,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-амина дигидрохлорида (32 мг, 0,13 ммоль, 1,1 экв) и Cs₂CO₃ (160 мг, 0,48 ммоль, 4,0 экв) в ацетонитриле (0,5 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи и охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, фильтровали и испаряли с получением 6-хлор-7-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина (45 мг, 110%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,32 (д, J=0,9 Гц, 1H), 4,21-4,46 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 1,71 (дд, J=12,6, 3,5 Гц, 2H), 1,33-1,43 (м, 2H), 1,29 (с, 6H), 1,15 (с, 6H).

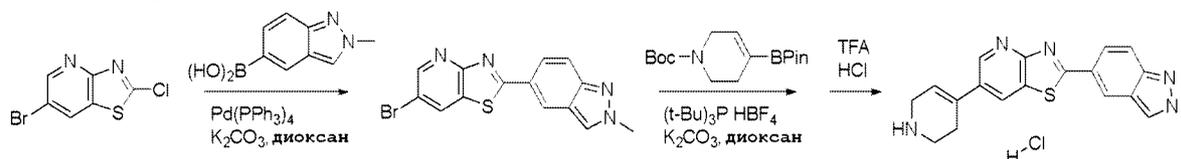
Стадия 7. Смесь 6-хлор-7-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина (39 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв), 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (45 мг, 0,16 ммоль, 1,5 экв), комплекса PdCl₂dppf с DCM (9,0 мг, 0,011 ммоль, 0,1 экв) и водного раствора K₂CO₃ (2,0 М, 0,16 мл, 3,0 экв) в диоксане (1,0 мл) нагревали при 100°C в течение ночи, затем охлаждали, разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на щелочном оксиде алюминия этилацетатом в гексанах (градиент 10-100%), затем метанолом в дихлорметане (градиент

0-10%) с получением 6-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-7-фтор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амин (7,0 мг, 14%).

MS m/z 467,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,76 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,75 (д, J=0,9 Гц, 1H), 4,29 (уш.с, 4H), 3,16 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 1,89 (д, J=11,7 Гц, 2H), 1,50-1,85 (м, 14H).

Пример 13

Получение соединения 19



Стадия 1. Смесь 6-бром-2-хлортиазоло[4,5-б]пиридина (500 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв), (2-метилиндазол-5-ил)бороновой кислоты (390 мг, 2,2 ммоль, 1,1 экв), Pd(PPh₃)₄ (230 мг, 0,20 ммоль, 0,10 экв) и K₂CO₃ (2,0 М водный раствор) (3,0 мл, 6,0 ммоль, 3,0 экв) в диоксане (8,0 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь затем обрабатывали водой, подкисляли с помощью HCl и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ацетонитрилом и эфиром, и затем сушили с получением 6-бром-2-(2-метилиндазол-5-ил)тиазоло[4,5-б]пиридина (100 мг, 14%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Смесь 6-бром-2-(2-метилиндазол-5-ил)тиазоло[4,5-б]пиридина (100 мг, 0,29 ммоль, 1,0 экв), третбутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (110 мг, 0,35 ммоль, 1,2 экв), (t-Bu)₃P HBF₄ (8,5 мг, 0,029 ммоль, 0,10 экв) и K₂CO₃ (2,0 М водный раствор) (0,43 мл, 0,87 ммоль, 3,0 экв) в диоксане (1,0 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов, затем охлаждали, разбавляли водой и фильтровали. Осадок на фильтре промывали ацетонитрилом и эфиром. Твердое вещество обрабатывали с помощью TFA, концентрировали и очищали на C18 ISCO и затем очищали препаративной HPLC с получением 2-(2-метилиндазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)тиазоло-[4,5-б]пиридина гидрохлорида (22 мг, 20%) после обработки с помощью HCl в эфире.

MS m/z 348,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,30 (уш.с, 2H), 8,79 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,68 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,55 (д, J=11,7 Гц, 2H), 7,96 (дд, J=9,0, 1,4 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,39 (уш.с, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,74 (уш.с, 2H), 3,23-3,36 (м, 2H), 2,75 (уш.с, 2H).

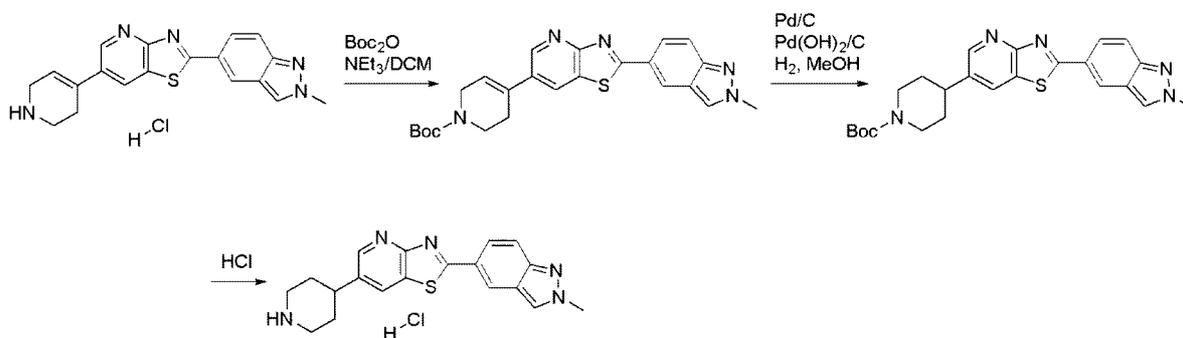
Используя методику, описанную для примера 13 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
------------	--------

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

Пример 14

Получение соединения 43



Стадия 1. Смесь 2-(2-метилиндазол-5-ил)-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)тиазоло[4,5-*b*]пиридина гидрохлорида (31 мг, 0,081 ммоль, 1,0 экв, полученного в примере 13), Boc₂O (36 мг, 0,16 ммоль, 2,0 экв) и NEt₃ (25 мг, 0,034 мл, 0,24 ммоль, 3,0 экв) в CH₂Cl₂ (3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение трех дней. Смесь затем разбавляли с помощью CH₂Cl₂, промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного третбутил 4-[2-(2-метилиндазол-5-ил)тиазоло[4,5-*b*]пиридин-6-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (32 мг, 89%). MS m/z 448,4 [M+H]⁺.

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

Стадия 3. К раствору третбутил 4-[2-(2-метилиндазол-5-ил)тиазоло[4,5-*b*]пиридин-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (10 мг, 0,022 ммоль, 1,0 экв) в диоксане (0,2 мл)

добавляли HCl (4 М в диоксане) (1,0 мл). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, разбавляли эфиром и фильтровали. Осадок на фильтре собирали и сушили с получением 2-(2-метилиндазол-5-ил)-6-(4-пиперидил)тиазоло[4,5-*b*]пиридина гидрохлорида (4,0 мг, 47%).

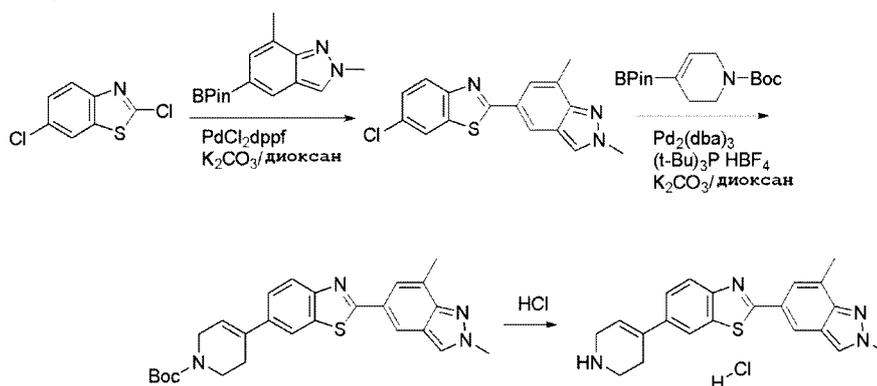
MS *m/z* 350,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆) δ: 9,38 (уш.с, 1H), 9,22 (уш.с, 1H), 8,98-9,08 (м, 3H), 8,93 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,44 (дд, J=9,1, 1,6 Гц, 1H), 8,21 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,66 (с, 3H), 3,84 (д, J=11,7 Гц, 2H), 3,41-3,57 (м, 3H), 2,48 (уш.с, 2H), 2,31-2,43 (м, 2H).

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

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

Пример 15

Получение соединения 49



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

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

Стадия 2. Смесь 6-хлор-2-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-1,3-бензотиазола (100 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв), третбутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (120 мг, 0,38 ммоль, 1,2 экв), Pd₂(dba)₃ (15 мг, 0,016 ммоль,

0,05 экв), $(t\text{-Bu})_3\text{P NBF}_4$ (9,3 мг, 0,032 ммоль, 0,10 экв) и K_2CO_3 (2,0 М водный раствор) (0,48 мл, 0,96 ммоль, 3,0 экв) в диоксане (1,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 часов, затем охлаждали, разбавляли этилацетатом и промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и испаряли. Остаток очищали на силикагеле метанолом в дихлорметане (градиент 0-5%) с получением третбутил 4-[2-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (131 мг, 89%). MS m/z 461,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

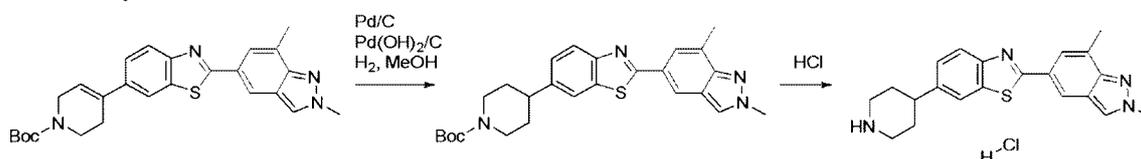
MS m/z 361,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 9,31 (уш.с, 2Н), 8,46 (с, 1Н), 8,26 (с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 7,93 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 7,72 (с, 1Н), 7,61 (д, $J=8,2$ Гц, 1Н), 6,27 (уш.с, 1Н), 4,15 (с, 3Н), 3,72 (уш.с, 2Н), 3,27 (уш.с, 2Н), 2,73 (уш.с, 2Н), 2,53 (с, 3Н).

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

Соединение	Данные
4	MS m/z 347,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 9,01-9,29 (м, 2Н), 8,56 (с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 8,26 (с, 1Н), 7,97-8,03 (м, 2Н), 7,75 (д, $J=8,8$ Гц, 1Н), 7,68 (дд, $J=8,7, 1,4$ Гц, 1Н), 6,35 (уш.с, 1Н), 4,22 (с, 3Н), 3,78 (уш.с, 2Н), 3,33-3,43 (м, 2Н), 2,78 (уш.с, 2Н).

Пример 16

Получение соединения 50



Стадия 1. Смесь третбутил 4-[2-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (65 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв, полученного в примере 15 стадия 2), 10% Pd/C (50 мг, 0,047 ммоль, 0,33 экв) и 10% $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (50 мг, 0,036 ммоль, 0,25 экв) в MeOH (50 мл) и одной капли 1N HCl встряхивали в течение 4 часов при 0,414 МПа с использованием шейкерного аппарата для гидрирования фирмы Parr. Смесь фильтровали через целит, концентрировали, и остаток очищали на силикагеле метанолом в дихлорметане (градиент 0-10%) с получением третбутил 4-[2-(2,7-

диметилиндазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-6-ил]пиперидин-1-карбоксилата (22 мг, 34%). MS m/z 463,4 $[M+H]^+$.

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

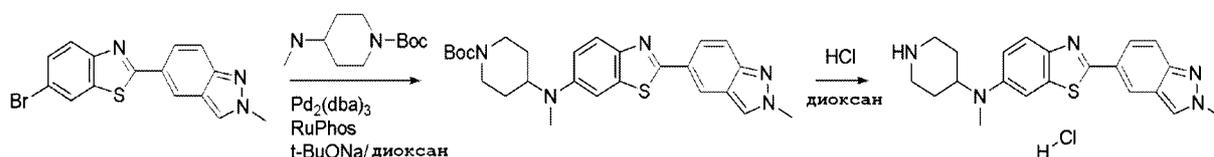
MS m/z 363,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 8,98-9,18 (м, 2H), 8,45 (с, 1H), 8,24 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 7,84-7,96 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,34 (дд, $J=8,4, 1,4$ Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,25-3,37 (м, 2H), 2,84-3,04 (м, 3H), 2,52 (с, 3H), 1,85-1,99 (м, 4H).

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

Соединение	Данные
5	MS m/z 349,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 8,86-9,44 (м, 2H), 8,56 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,95-8,02 (м, 3H), 7,75 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,40-3,55 (м, 2H), 2,96-3,09 (м, 3H), 1,93-2,06 (м, 4H).

Пример 17

Получение соединения 11



Стадия 1. Смесь 6-бром-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензо-[d]тиазола (160 мг, полученного в соответствии с примером 15 стадия 1), третбутил 4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата (2,0 экв), $Pd_2(dba)_3$ (0,1 экв), RuPhos (0,2 экв) и t-BuONa (2,5 экв) в диоксане (1,0 мл) перемешивали при 70°C в атмосфере азота в течение 16 часов, затем охлаждали, разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле этилацетатом и гексанами (градиент 10-100%) с получением третбутил 4-(метил(2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензо[d]тиазол-6-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 21,5%). MS m/z 478,1 $[M+H]^+$.

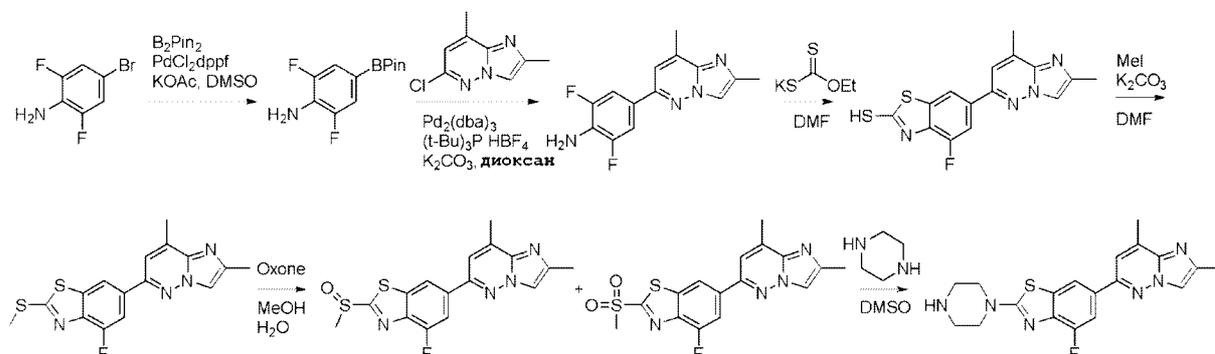
Стадия 2. Применяя методику примера 15 стадия 3 к третбутил 4-(метил(2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензо[d]тиазол-6-ил)амино)-пиперидин-1-карбоксилату, (60 мг) получали N-метил-2-(2-метил-2H-индазол-5-ил)-N-(пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-6-амин гидрохлорид (24 мг, 50%).

MS m/z 378,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 8,89-9,01 (м, 1H), 8,67-8,80 (м, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,94-7,98 (м, 1H), 7,87-7,93 (м, 1H), 7,64-7,75 (м, 2H), 7,23-7,35 (м,

1H), 4,22 (с, 3H), 4,04-4,15 (м, 1H), 3,37 (д, J=12,6 Гц, 2H), 2,98-3,09 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 1,95-2,07 (м, 2H), 1,83-1,93 (м, 2H).

Пример 18

Получение соединения 120



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

Стадия 2. В круглодонную колбу объемом 100 мл загружали 6-хлор-2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин (0,62 г, 3,41 ммоль), боронатный эфир, полученный как описано выше (1,05 г, 4,12 ммоль), Pd₂(dba)₃ (313 мг, 0,342 ммоль), tBu₃PNHBF₄ (200 мг, 0,682 ммоль) и K₂CO₃ (1,42 г, 10,3 ммоль). Реакционный сосуд вакуумировали и продували с помощью N₂ N₂ (3X). Добавляли диоксан (18 мл) и H₂O (6 мл), и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1,5 часов, затем охлаждали и разбавляли с помощью CH₂Cl₂ (30 мл) и H₂O (15 мл). Органический слой отделяли, и водный слой затем экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (2X). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили и концентрировали. Остаток очищали путем растирания с CH₃CN с получением требуемого промежуточного соединения в виде желтовато-коричневого твердого вещества (630 мг, 67%). MS m/z 275,3 [M+H]⁺.

Стадия 3. Во флакон объемом 20 мл загружали 4-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-2,6-дифторанилин (0,415 г, 1,51 ммоль) и калиевую соль этилксантогеновой кислоты (0,606 г, 3,63 ммоль) и добавляли 2,5 мл безводного DMF. Полученную коричневую суспензию нагревали при 130°C в течение 2 часов, затем охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли 9 мл 1 N HCl. Полученную суспензию перемешивали в течение 1 часа и затем фильтровали. Твердый осадок на фильтре промывали с помощью H₂O, собирали и сушили с получением требуемого

промежуточного соединения в виде коричневого твердого вещества (460 мг, 92%). MS m/z 331,1 [M+H]⁺.

Стадия 4. К смеси 6-(2,8-диметилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-тиола (0,46 г, 1,39 ммоль) в 5,5 мл безводного DMF добавляли K₂CO₃ (0,462 г, 3,34 ммоль), затем с помощью шприца по каплям MeI (0,166 мл, 2,65 ммоль). Коричневую смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Полученный осадок фильтровали, промывали с помощью H₂O и сушили с получением требуемого желтовато-коричневого твердого вещества (320 мг, 67%). MS m/z 345,0 [M+H]⁺.

Стадия 5. К суспензии полученного выше промежуточного соединения (0,317 г, 0,920 ммоль) в MeOH (6,8 мл) добавляли с помощью шприца по каплям оксон (1,77 г, 2,85 ммоль) в H₂O (6,8 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды и затем фильтровали через фазовый сепаратор, затем промывали с помощью H₂O. Твердое вещество сушили с получением смеси сульфона и сульфоксида при соотношении 22:70 (330 мг, 95%). MS m/z 361,1, 377,1 [M+H]⁺.

Стадия 6. Смесь сульфона и сульфоксида (50 мг, 0,13 ммоль) и пиперизина (17 мг, 0,20 ммоль) в 0,17 мл безводного DMSO обрабатывали с помощью DIPEA (0,046 мл, 0,26 ммоль) и нагревали при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли с помощью EtOAc и H₂O. Фазы разделяли, и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2X). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с помощью дихлорметана и метанола (градиент 0-15%). Требуемые фракции объединяли и концентрировали, и остаток обрабатывали с помощью HCl в Et₂O с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (28 мг, 49%).

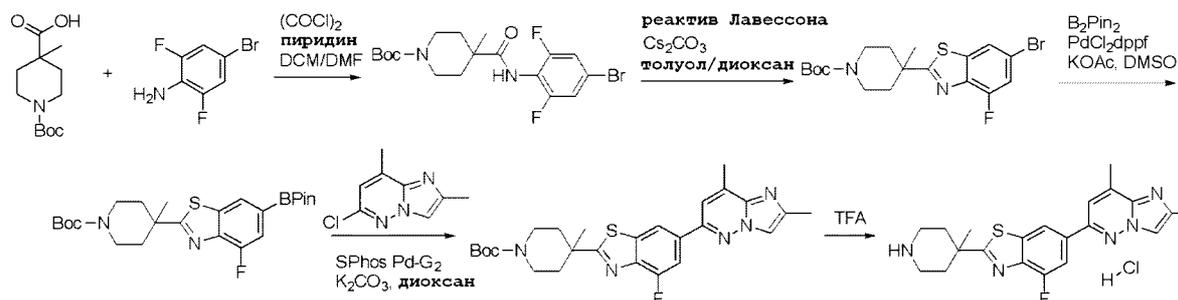
MS m/z 383,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,25-9,44 (м, 2H), 8,49 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,21-8,34 (м, 1H), 7,99-8,15 (м, 1H), 7,88-7,97 (м, 1H), 3,85-3,95 (м, 4H), 3,30 (уш.с, 4H), 2,68 (с, 3H), 2,45 (с, 3H).

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

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

Пример 19

Получение соединения 210



Стадия 1. К раствору 1-третбутоксикарбонил-4-метил-пиперидин-4-карбоновой кислоты (240 мг, 0,99 ммоль, 1,0 экв) в CH₂Cl₂ (8,0 мл) добавляли пиридин (320 мг, 0,32 мл, 3,9 ммоль, 4,0 экв), (COCl)₂ (130 мг, 0,088 мл, 0,99 ммоль, 1,0 экв), затем 2 капли DMF. После выдержки в течение 1 часа при комнатной температуре, добавляли 4-бром-2,6-дифторанилин (210 мг, 0,99 ммоль, 1,0 экв), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего добавляли CH₂Cl₂ и промывали водой и соевым раствором. Органические слои сушили, испаряли и очищали на силикагеле этилацетатом в

гексанах (градиент 5-50%) с получением третбутил 4-[(4-бром-2,6-дифторфенил)карбамоил]-4-метил-пиперидин-1-карбоксилата (350 мг, 82%).

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

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

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

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

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

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

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

обработки с помощью HCl.

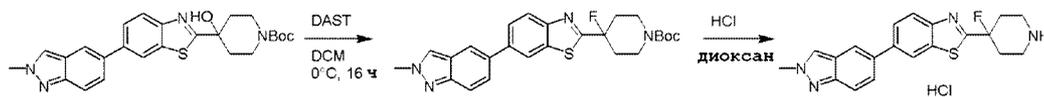
MS m/z 396,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 8,52 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,14-8,22 (м, 2H), 7,93 (дд, J=11,3, 1,3 Гц, 1H), 3,20-3,27 (м, 2H), 3,08-3,15 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,49 (д, J=0,6 Гц, 3H), 2,42-2,48 (м, 2H), 1,92-1,98 (м, 2H), 1,44 (с, 3H).

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

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

Пример 20

Получение соединения 41



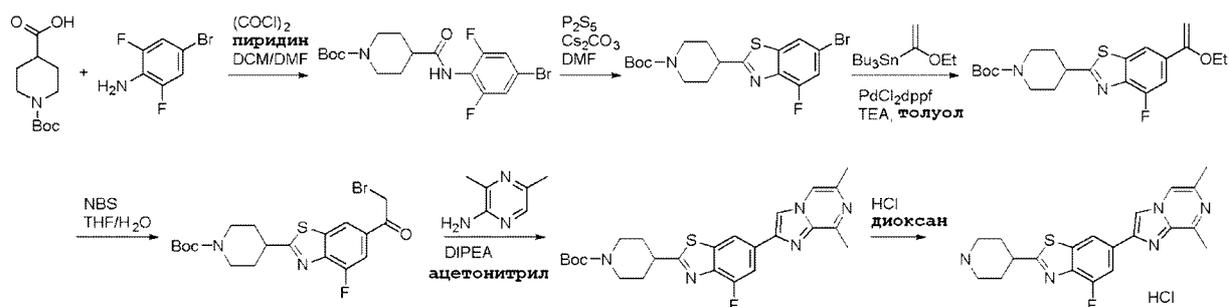
Стадия 1. К раствору третбутил 4-гидрокси-4-(6-(2-метил-2H-индазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (500 мг, полученного в соответствии с методикой в примере 8 стадия 2) в дихлорметане при 0°C добавляли DAST (2,0 экв), и температуру повышали до комнатной температуры и перемешивали в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

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

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

Пример 21

Получение соединения 229



Стадия 1. К раствору 1-третбутоксикарбонилпиперидин-4-карбоновой кислоты (2,29 г, 10,0 ммоль, 1,00 экв) в CH_2Cl_2 (100 мл) при комнатной температуре добавляли пиридин (3,19 г, 3,26 мл, 40,0 ммоль, 4,00 экв), затем $(\text{COCl})_2$ (1360 мг, 0,934 мл, 10,5 ммоль, 1,05 экв) и DMF (73 мг, 0,078 мл, 3 ммоль, 0,1 экв). Через 1 час, добавляли 4-бром-2,6-дифторанилин (2,29 г, 11,0 ммоль, 1,10 экв), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Смесь затем промывали водой и солевым раствором, и сушили и очищали на силикагеле этилацетатом в гексанах (градиент 5-50%) с получением третбутил 4-[(4-бром-2,6-дифтор-фенил)карбамоил]-пиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 48%). MS m/z 417,2, 419,2 [M-H]⁻.

Стадия 2. Суспензию пентасульфида фосфора (270 мг, 1,2 ммоль, 1,0 экв) в пиридине (4,0 мл) перемешивали при 85°C в течение 30 минут с получением прозрачного раствора, к которому добавляли третбутил 4-[(4-бром-2,6-дифторфенил)карбамоил]пиперидин-1-карбоксилат (500 мг, 1,2 ммоль, 1,0 экв). Смесь перемешивали при 85°C в течение ночи, и охлаждали, выливали в смесь насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и воды (1:1), перемешивали в течение 2 часов и затем фильтровали. Твердое вещество собирали и сушили, затем очищали на силикагеле этилацетатом и дихлорметаном (градиент 0-10%). Требуемые фракции объединяли и испаряли. К остатку добавляли DMF (1,0 мл), и смесь нагревали с Cs_2CO_3 (390 мг, 1,2 ммоль, 1,0 экв) при 100°C в течение 16 часов. Водный раствор отделяли, затем очищали этилацетатом и дихлорметаном (градиент 0-30%) с получением третбутил 4-(6-бром-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (118 мг, 24%).

¹H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,81 (дд, $J=1,7, 0,8$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=9,6, 1,7$ Гц, 1H), 4,19-4,32 (м, 2H), 3,26-3,35 (м, 1H), 2,85-2,98 (м, 2H), 2,14-2,22 (м, 2H), 1,80-1,90 (м, 2H), 1,50 (с, 9H).

Стадия 3. Смесь третбутил 4-(6-бром-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (118 мг, 0,284 ммоль, 1,00 экв), трибутил(1-этоксивинил)олова (212 мг, 0,198 ммоль, 2,00 экв), TEA (86,7 мг, 0,119 ммоль, 0,852 экв) и аддукта PdCl_2dppf с дихлорметаном (23,4 мг, 0,0284 ммоль, 0,100 экв) в толуоле (2,0 мл) нагревали при 110°C в течение ночи, охлаждали и затем очищали на щелочном оксиде алюминия этилацетатом и гексанами (градиент 0-25%) с получением третбутил 4-[6-(1-этоксивинил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (57 мг, 49%).

¹H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 8,15 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,55 (дд, $J=12,3, 1,3$ Гц, 1H), 4,90 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,41 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,15-4,28 (м, 2H), 4,00 (кв, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,35-3,46 (м,

1H), 2,90-3,11 (м, 2H), 2,15-2,23 (м, 2H), 1,75-1,87 (м, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,45 (т, J=7,1 Гц, 3H).

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

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

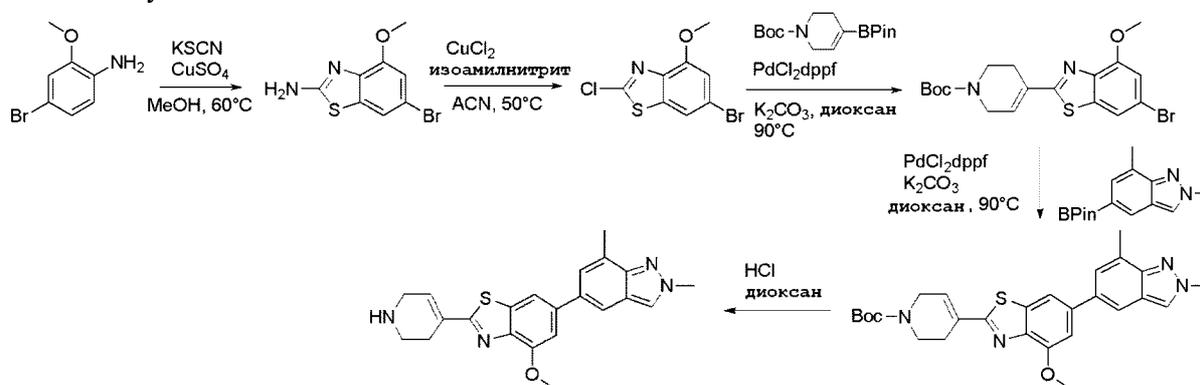
Стадия 5. Смесь третбутил 4-[6-(2-бромацетил)-4-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (62 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв), 3,5-диметилпиразин-2-амин (20 мг, 0,16 ммоль, 1,2 экв) и DIPEA (18 мг, 0,024 мл, 0,14 ммоль, 1,0 экв) в ацетонитриле (0,5 мл) нагревали при 90°C в течение 2 часов. Водный раствор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

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

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

Пример 22

Получение соединения 98



Стадия 1. Смесь 4-бром-2-метоксианилина (1 г, 4,94 ммоль), KSCN (1,46 г, 14,85

ммоль) и CuSO_4 (1,19 г, 7,42 ммоль) в 50 мл MeOH нагревали до 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, концентрировали и затем очищали на ISCO , элюируя с помощью EtOAc /гексаны (градиент 10-70%), с получением 6-бром-4-метокси-1,3-бензотиазол-2-амин (1,1 г, 86%) в виде темно-коричневого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии (~ 85% чистоты).

Стадия 2. К раствору 6-бром-4-метокси-1,3-бензотиазол-2-амин (1,1 г, 4,2 ммоль) в 200 мл ацетонитрила добавляли CuCl_2 (1,1 г, 8,5 ммоль) и изоамилнитрит (1,2 мл, 8,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем нагревали до 50°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc . Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали на ISCO , элюируя с градиентом EtOAc /гексаны (градиент 0-40%), с получением 6-бром-2-хлор-4-метокси-1,3-бензотиазола (675 мг, 57%) в виде белого твердого вещества.

MS m/z 279,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 7,84 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 4,07 (с, 3H).

Стадия 3. В круглодонную колбу добавляли 6-бром-2-хлор-4-метокси-1,3-бензотиазол (298 мг, 1,07 ммоль), третбутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (331 мг, 1,07 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (80 мг, 0,1 ммоль) и K_2CO_3 (448 мг, 3,2 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью N_2 в течение 15 минут и добавляли диоксан (10 мл) и воду (2,5 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 3 часов. Анализ методом UPLC показывал присутствие 90% требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и затем очищали на ISCO с использованием силикагеля, элюируя с помощью EtOAc /гексаны (градиент 0% - 20%), с получением третбутил 4-(6-бром-4-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата (388 мг, 85,3%).

MS m/z 425,2, 427,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 7,79 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,72-6,82 (м, 1H), 4,12-4,24 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,80-2,84 (м, 2H), 2,75-2,79 (м, 2H), 1,50 (с, 9H).

Стадия 4. В круглодонную колбу добавляли третбутил 4-(6-бром-4-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (70 мг, 0,16 ммоль), 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол (54 мг, 0,19 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (12 мг, 0,016 ммоль) и K_2CO_3 (69 мг, 0,49 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью N_2 в течение 15 минут и добавляли диоксан (10 мл) и воду (2,5 мл), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и затем распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали на ISCO с использованием силикагеля, элюируя с помощью EtOAc /гексаны (0% -

100%), с получением третбутил 4-[6-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-4-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилата (80 мг, 99%). MS m/z 491,3 [M+H]⁺.

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

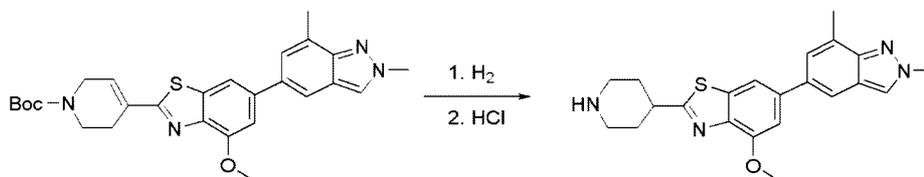
MS m/z 391,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8,94-9,14 (м, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,96 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,93 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,42-7,55 (м, 1H), 7,31-7,39 (м, 1H), 6,67-6,80 (м, 1H), 4,21 (с, 3H), 4,08 (с, 3H), 3,83-3,91 (м, 2H), 3,33-3,42 (м, 2H), 2,86-3,00 (м, 2H), 2,59 (с, 3H).

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

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

Пример 23

Получение соединения 99



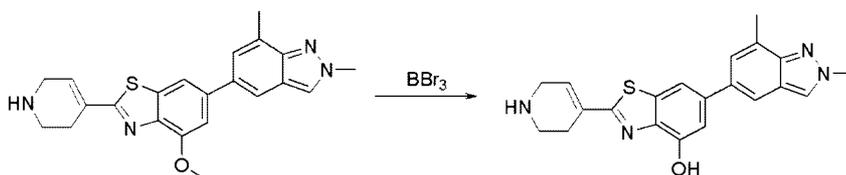
Третбутил 4-[6-(2,7-диметилиндазол-5-ил)-4-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (46 мг, 0,09 ммоль, полученный в примере 23, стадия 4) растворяли в 5 мл MeOH. Добавляли 10 мг Pd/C, и реакционную смесь гидрировали при давлении 0,483 МПа H₂ в шейкерном аппарате для гидрирования фирмы Parr в течение 48 часов, затем фильтровали и концентрировали с получением неочищенного третбутил 4-[6-

(2,7-диметилиндазол-5-ил)-4-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-1-карбоксилата (30 мг). Растворяли его в 0,5 мл MeOH и добавляли 4М HCl в 1,4-диоксане (30 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа до тех пор, пока анализ методом UPLC не показывал полного расходования исходного материала. Реакционную смесь затем концентрировали, растирали в Et₂O, и осадок фильтровали с получением 6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-4-метокси-2-(пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазола гидрохлорида (11 мг, 46,0%) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z 393,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,88-8,99 (м, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,77-7,89 (м, 1H), 7,42-7,55 (м, 1H), 7,31-7,39 (м, 1H), 6,67-6,80 (м, 1H), 4,27 (с, 3H), 4,18 (с, 3H), 3,45-3,52 (м, 2H), 3,25-3,34 (м, 2H), 3,15-3,20 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,41-2,48 (м, 2H), 2,18 - 2,24 (м, 2H).

Пример 24

Получение соединения 100

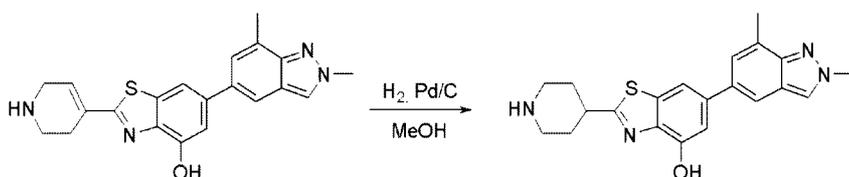


6-(2,7-Диметилиндазол-5-ил)-4-метокси-2-(1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)-1,3-бензотиазол (40 мг, 0,10 ммоль) растворяли в 2 мл CH₂Cl₂ и добавляли по каплям BBr₃ (1,0 М) в CH₂Cl₂ (0,51 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов до тех пор, пока анализ методом UPLC не показывал полного расходования исходного материала. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH, концентрировали досуха, растирали в CH₂Cl₂, и осадок фильтровали и сушили с получением 6-(2,7-диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-4-ола гидробромида (41 мг, 87,5%) в виде оранжевого твердого вещества.

MS m/z 377,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,84-9,00 (м, 1H), 8,29-8,46 (м, 1H), 7,80 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,14-7,26 (м, 1H), 6,64-6,78 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,85-3,94 (м, 2H), 3,36-3,46 (м, 2H), 2,83-3,00 (м, 2H), 2,57 (с, 3H).

Пример 25

Получение соединения 134



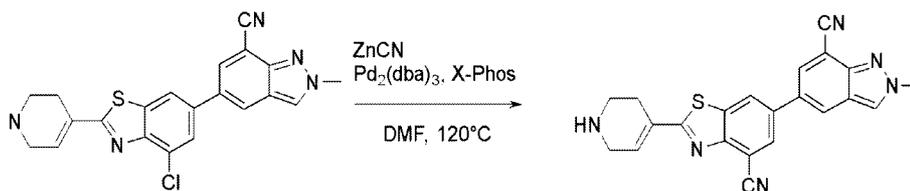
6-(2,7-Диметил-2H-индазол-5-ил)-2-(1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ил)бензо[d]тиазол-4-ол (30 мг, 0,07 ммоль) растворяли в 5 мл MeOH. Добавляли приблизительно 10 мг Pd/C, и реакционную смесь гидрировали при давлении 0,483 МПа H₂ в шейкерном аппарате для гидрирования фирмы Рагт в течение 48 часов. Реакционную

смесь затем фильтровали и концентрировали с получением требуемого продукта (~30 мг, ~ 80% чистоты по данным ^1H ЯМР). Продукт очищали на ISCO с использованием силикагеля, элюируя $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (градиент 0% - 30%), содержащим NH_4OH (2,5%), с получением 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-2-(пиперидин-4-ил)бензо[d]тиазол-4-ола (14 мг, 56,4%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

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

Пример 26

Получение соединения 172

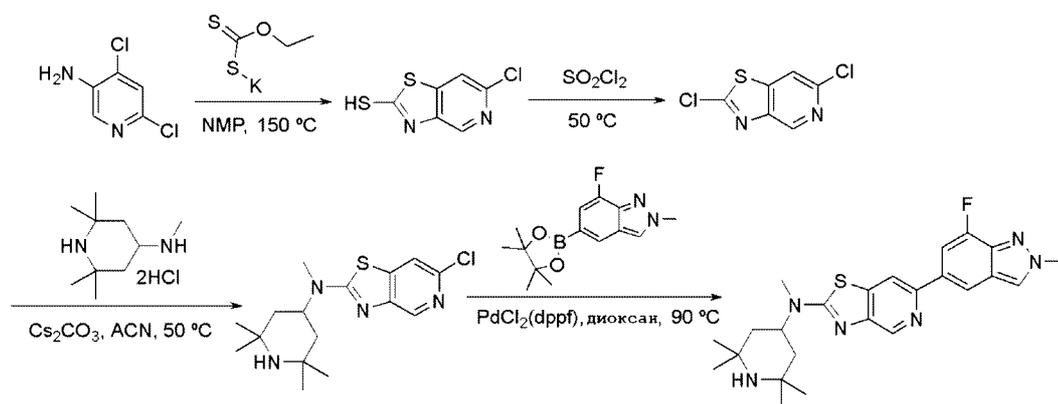


Третбутил 4-[4-хлор-6-(7-циано-2-метилиндазол-5-ил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат (40 мг, 0,08 ммоль, полученный в примере 23), ZnCN (9,5 мг, 0,08 ммоль), Pd_2dba_3 (4 мг, 0,004 ммоль) и X-Phos (3,8 мг, 0,008 ммоль) смешивали вместе в осушенном DMF (1,2 мл) при воздействии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

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

Пример 27

Получение соединения 86



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

Стадия 2. Полученный выше материал обрабатывали с помощью сульфурилдихлорида (50 мл) при 50°C в течение ночи, и затем добавляли его к перемешиваемой смеси лед- $\text{NaHCO}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (~ 1 л). Осадок удаляли фильтрацией, и фильтрат концентрировали. Остаток подвергали хроматографии (силикагель, этилацетат в гексанах, 0-40%) с получением 2,6-дихлортиазоло[4,5-с]пиридина (3,62 г, 28,8% за 2 стадии). LC-MS m/z 205,1, 207,1, 209,1 $[M+H]^+$, RT 1,27 мин.

Стадия 3. Смесь 2,6-дихлортиазоло[4,5-с]пиридина (3,62 г, 17,7 ммоль), N,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-амина дигидрохлорида (4,51 г, 18,5 ммоль), Cs_2CO_3 (25,9 г, 79,5 ммоль) и ацетонитрила (35 мл) перемешивали при 50°C в течение 24 часов. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и остаток подвергали хроматографии (силикагель, MeOH в CH_2Cl_2 0-20%) с получением 6-хлор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина (4,92 г, 82,2%) в виде желтовато-белого порошка.

LC-MS m/z 339,2, 341,3 $[M+H]^+$, RT 0,99 мин; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,54 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 4,42 (уш.с, 1H), 3,09 (с, 3H), 1,79 (дд, $J=12,6, 3,5$ Гц, 2H), 1,43-1,56 (м, 2H), 1,38 (с, 6H), 1,26 (уш.с, 6H).

Стадия 4. К смеси 6-хлор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина (0,169 г, 0,50 ммоль), 7-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индазола (0,166 г, 0,60 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,042 г, 0,050 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) в атмосфере аргона добавляли K_2CO_3 (0,63 мл, 1,3 ммоль, 2,0 M). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов и охлаждали, и разбавляли этилацетатом. Осадок удаляли фильтрацией, и фильтрат концентрировали. Остаток подвергали хроматографии (силикагель, MeOH в CH_2Cl_2 , 0-20%) с получением, после растирания с

этиловым эфиром, 6-(7-фтор-2-метилиндазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)тиазоло[4,5-с]-пиридин-2-амина (180 мг, 79,8%).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

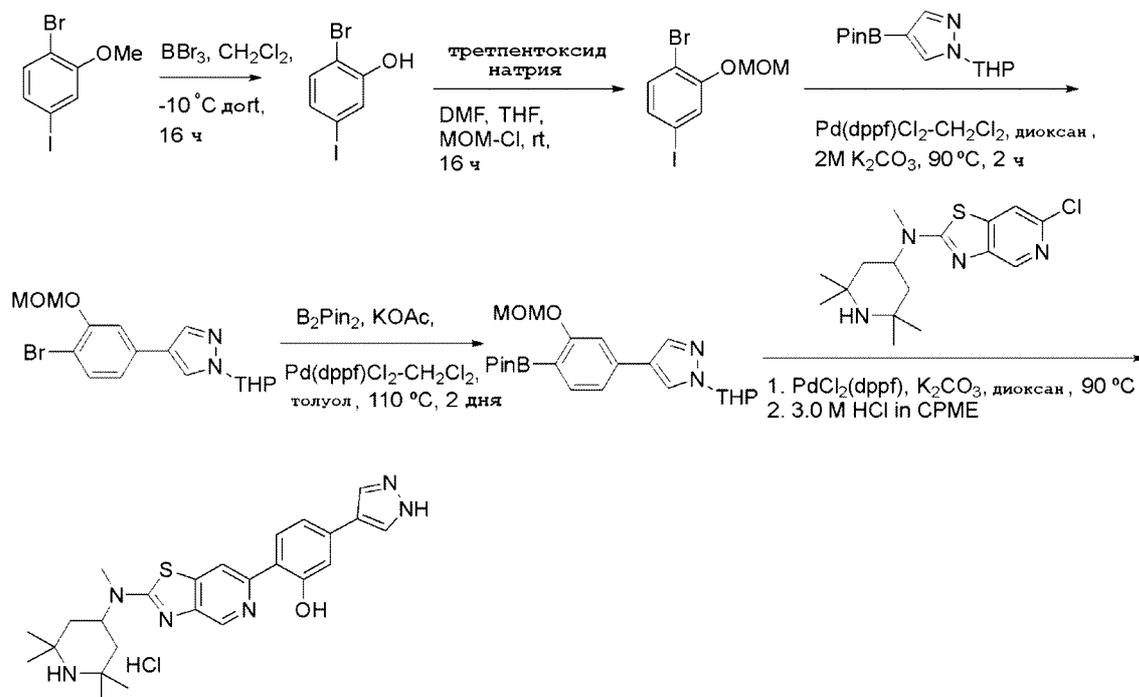
296	MS m/z [M+H] ⁺ 450,5; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,43-9,58 (м, 1H), 8,80 (д, J =0,63 Гц, 3H), 8,54-8,61 (м, 1H), 8,41-8,49 (м, 1H), 4,61-4,88 (м, 1H), 3,03-3,19 (м, 3H), 2,81-2,99 (м, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,06-2,18 (м, 2H), 1,82-1,92 (м, 2H), 1,44-1,60 (м, 12H).
297	MS m/z [M+H] ⁺ 449,5; ¹ H ЯМР (DMSO-d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

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

380	MS m/z [M+H] ⁺ 425,4; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,21 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,37-8,45 (м, 2H), 8,10 (уш.с, 1H), 4,63-4,74 (м, 1H), 3,66-3,75 (м, 1H), 3,23-3,61 (м, 2H), 3,14-3,22 (м, 3H), 2,96 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,00-2,37 (м, 4H), 1,48 (д, J =6,1 Гц, 3H).
-----	--

Пример 28

Получение соединения 137



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

¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ: 9,24 (уш.с, 1H), 7,38 (д, J=2 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,5 Гц, 2 Гц, 1H).

Стадия 2. 2-Бром-5-йодфенол (54,9 г, 184 ммоль), растворяли в DMF (240 мл) при $0^\circ C$. Затем добавляли по каплям третпентоксид натрия (2,5 M в THF, 90 мл, 230 ммоль). После завершения операции добавления, реакционную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 15 минут. Добавляли по каплям хлорметилметиловый эфир (18 мл, 225 ммоль) в течение 30 минут. Смесь подогревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 часов. Смесь разбавляли 1,5 л H_2O и экстрагировали в EtOAc (2×400 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (300 мл) и затем солевым

раствором. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали через слой силикагеля, используя CH_2Cl_2 в гексанах (0–10%), с получением 1-бром-4-йод-2-(метоксиметокси)бензола (61 г, 97%) в виде прозрачной жидкости.

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

Стадия 3. 1-Бром-4-йод-2-(метоксиметокси)бензол (49 г, 143 ммоль), 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (48,4 г, 174 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$ -дихлорметан (3,1 г, 3,6 ммоль), диоксан (500 мл) и водный раствор K_2CO_3 (350 мл, 350 ммоль, 1M) нагревали при $90^\circ C$ в течение 2 часов. Реакционную смесь затем распределяли между H_2O и $EtOAc$. Органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле ($EtOAc$ в гексанах, 20–50%), затем растирание с гексанами давали 4-(4-бром-3-(метоксиметокси)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол (40,4 г, 77%) в виде желтовато-белого твердого вещества.

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

Стадия 4. Ацетат калия (22 г, 224 ммоль) осушали досуха при $180^\circ C$ в течение 2 часов, и затем колбу заполняли аргоном. Добавляли 4-(4-бром-3-(метоксиметокси)фенил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол (20 г, 54,5 ммоль), аддукт $PdCl_2(dppf)$ -дихлорметан (1,22 г, 1,47 ммоль), бис(пинаколато)дибор (20,8 г, 81,9 ммоль) и осушенный толуол (200 мл). Эту смесь нагревали при $110^\circ C$ в течение 2 дней. Смесь фильтровали через целит, элюируя эфиром. Фильтрат концентрировали под вакуумом, повторно растворяли в эфире и снова фильтровали через целит для удаления твердых примесей. Очистка хроматографией на силикагеле ($EtOAc$ в гексанах, 20–50%) давала неочищенный продукт (12 г), который практически не содержал протодеборонированного побочного продукта. Неочищенный продукт растворяли в эфире (100 мл) и промывали водным раствором $NaHCO_3$ ($2 \times 1,5$ л), соевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением чистого продукта (7,05 г, 32%) в виде стеклообразного твердого вещества.

1H ЯМР (ацетон- d_6): δ : 8,24 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,65 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=8$ Гц, 1,5 Гц, 1H), 5,45 (дд, $J=10$ Гц, 2,5 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,01 (м, 1H), 3,69-3,74 (м, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,15-2,2 (м, 1H), 2,0-2,1 (м, 2H), 1,7-1,8 (м, 1H), 1,6-1,68 (м, 2H), 1,35 (с, 12H).

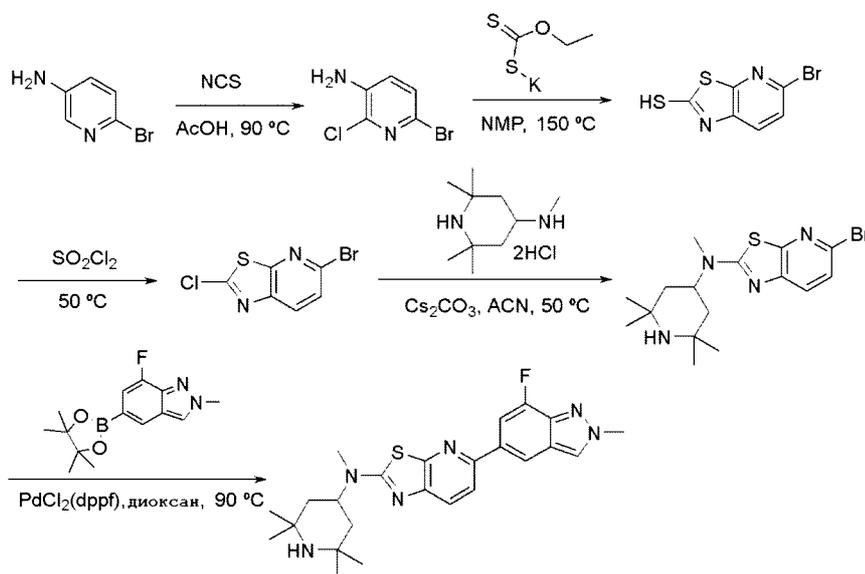
Стадия 5. К смеси 6-хлор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)тиазоло[4,5-с]пиридин-2-амина (169 мг, 0,50 ммоль), 3-[3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-тетрагидропиран-2-ил-пиразола (249 мг, 0,60 ммоль), $PdCl_2(dppf)$ (50 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) в атмосфере аргона добавляли

K_2CO_3 (0,63 мл, 1,3 ммоль, 2,0 М). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов, охлаждали и затем разбавляли с помощью EtOAc. Осадок удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали и проводили хроматографию (MeOH в CH_2Cl_2 , 0-20%) с получением продукта, который обрабатывали с помощью HCl (5 мл, 3 М в CPME) при комнатной температуре в течение ночи. Осадок собирали фильтрацией и сушили с получением 2-[2-[метил-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)амино]тиазоло[4,5-с]пиридин-6-ил]-5-(1H-пирозол-3-ил)фенола гидрохлорида (102 мг, 41%).

LC-MS 463,2 m/z $[M+H]^+$, RT 0,95 мин; 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,50 (уш.д, J=11,3 Гц, 1H), 8,73-8,88 (м, 2H), 8,44 (уш.д, J=12,0 Гц, 1H), 8,13 (с, 2H), 7,78 (уш.д, J=8,5 Гц, 1H), 7,21-7,31 (м, 2H), 4,65 (уш.с, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,12 (уш.т, J=12,8 Гц, 2H), 1,83-1,94 (м, 2H), 1,42-1,60 (м, 12H).

Пример 29

Получение соединения 128



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

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

Стадия 3. Полученный выше материал обрабатывали с помощью сульфурилхлорида (20 мл, 247,9 ммоль) и нагревали при 50°C в течение ночи, и смесь затем добавляли к льду и $NaHCO_3/CH_2Cl_2$ (~0,5 л). Осадок удаляли фильтрацией, и

фильтрат концентрировали. Остаток подвергали хроматографии (силикагель, этилацетат в гексанах, 0-40%) с получением 5-бром-2-хлортиазоло[5,4-b]пиридина (3,94 г, 63,5%). LC-MS m/z 251,0 [M+H]⁺, RT: 1,44 мин.

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

Стадия 5. К смеси 5-бром-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин (95,8 мг, 0,25 ммоль), 7-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индазола (82,8 мг, 0,30 ммоль) и PdCl₂(dppf) (21 мг, 0,025 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл) в атмосфере аргона добавляли K₂CO₃ (0,31 мл, 0,62 ммоль, 2,0 M). Смесь нагревали при 90°C в течение 2 часов и охлаждали, и разбавляли этилацетатом. Осадок удаляли фильтрацией, и фильтрат концентрировали и проводили хроматографию (силикагель, MeOH в CH₂Cl₂, 0-20%) с получением, после растирания с этиловым эфиром, 5-(7-фтор-2-метил-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)тиазоло[5,4-b]пиридин-2-амин (65 мг, 57,5%).

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

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

Соединение	Данные
25	MS m/z 435,0 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ: 8,42 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,99 (дд, J=9 Гц, 1,5 Гц, 1H), 7,91 (д, J=9 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8 Гц, 1H), 7,65 (д, J=9 Гц, 1H), 4,37 (уш.с, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 1,61-1,96 (м, 2H), 1,47-1,53 (м, 2H), 1,25 (с, 6H), 1,11 (с, 6H).
26	MS m/z 378,9 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ: 8,85-9,00 (м, 2H), 8,44 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,99 (дд, J=9 Гц, 1,5 Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8 Гц, 1H), 4,40-4,48 (м, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,37-3,42 (м, 2H), 3,10-3,18 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 2,08-2,20 (м, 2H), 1,90-1,95 (м, 2H).

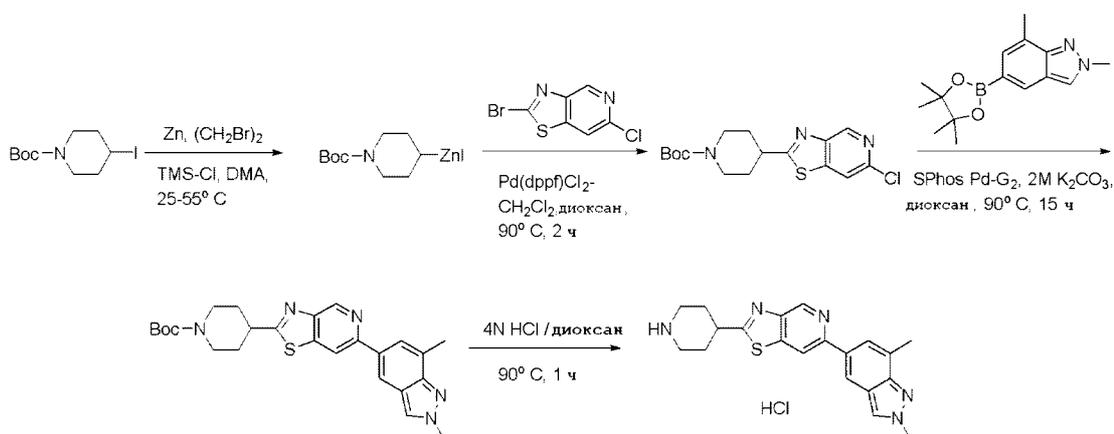
36	MS m/z 393,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆): δ: 8,97-9,12 (м, 2), 8,40 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,92 (д, J=9 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 4,44-4,53 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,35-3,45 (м, 2H), 3,10-3,18 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,12-2,21 (м, 2H), 1,90-1,95 (м, 2H).
129	LC-MS m/z 435,3 [M+H] ⁺ , RT 0,82 мин; ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,73-8,83 (м, 1H), 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=9,5, 1,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,56 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 4,52 (уш.с, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,47 (д, J=0,6 Гц, 3H), 1,82 (дд, J=12,5, 3,3 Гц, 2H), 1,28-1,73 (м, 14H).
148	LC-MS m/z 460,3 [M+H] ⁺ , RT 1,04 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,79 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,59 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,43 (уш.с, 1H), 4,26 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 0,99-1,80 (м, 16H).
149	LC-MS m/z 463,3 [M+H] ⁺ , RT 1,02 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,59 (уш.д, J=11,3 Гц, 1H), 8,47 (уш.д, J=11,7 Гц, 1H), 8,20 (с, 2H), 8,11 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,13-7,27 (м, 2H), 4,61 (уш.с, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,12 (уш.т, J=12,9 Гц, 2H), 1,85 (уш.дд, J=12,8, 3,0 Гц, 2H), 1,42-1,65 (м, 12H).
177	LC-MS m/z 453,2 [M+H] ⁺ , RT 0,87 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,09 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,85-7,92 (м, 2H), 7,81 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=12,9, 1,3 Гц, 1H), 4,36 (уш.с, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,36 (д, J=0,6 Гц, 3H), 1,62 (уш.дд, J=11,8, 3,0 Гц, 2H), 1,47 (уш.т, J=12,1 Гц, 2H), 1,23 (с, 6H), 1,09 (с, 6H).
178	LC-MS m/z 460,2 [M+H] ⁺ , RT 0,98 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,48 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,53 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,91-7,97 (м, 2H), 7,82 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,12-4,65 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,36-2,42 (м, 3H), 0,95-1,78 (м, 16H).
276	LC-MS m/z 430,4 [M+H] ⁺ , RT 0,84 мин; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 9,61 (д, J=1,6 Гц, 1H), 9,42 (уш.д, J=10,4 Гц, 1H), 8,93-9,02 (м, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,67 (уш.с, 1H), 4,12 (уш.с, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,45 (д, J=0,9 Гц, 3H), 2,28-2,37 (м, 2H), 1,94-2,14 (м, 4H), 1,82-1,91 (м, 2H).

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

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

Пример 30

Получение соединения 59



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

Стадия 2. Смесь 2-бром-6-хлортиазоло[4,5-с]пиридина (300 мг, 1,2 ммоль), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (50 мг, 0,06 ммоль) и диоксана (2,5 мл) перемешивали в атмосфере

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

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

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

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

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

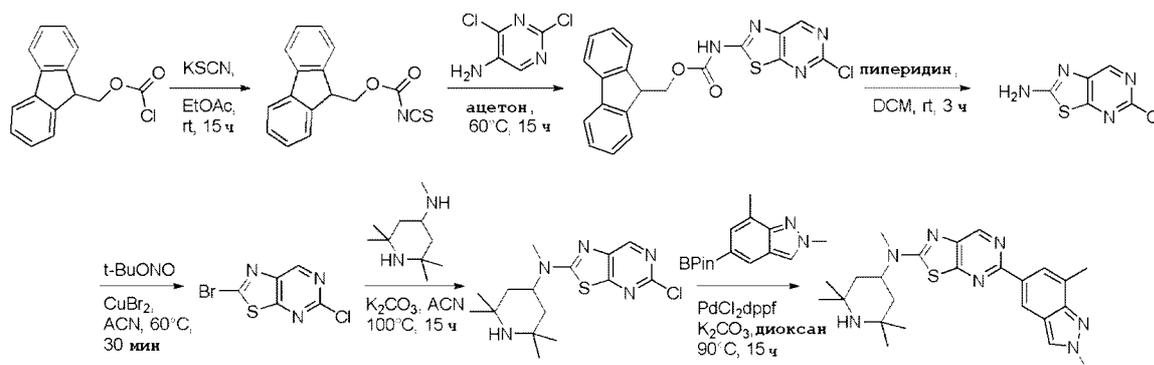
Используя методику, описанную для примера 30 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

Соединение	Данные
60	MS m/z 418,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,52 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 4,37 (с, 3H), 3,75-3,83 (м, 1H), 3,59-3,64 (м, 2H), 3,25-3,30 (м, 2H), 2,52-2,58 (м, 2H), 2,20-2,35 (м, 2H).

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

Пример 31

Получение соединения 122



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

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

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

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

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

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

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

¹H ЯМР (ацетон-d₆): δ: 9,29 (с, 1H).

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

^1H ЯМР (ацетон- d_6): δ : 8,55 (с, 1H), 4,40-4,70 (уш.с, 1H), 3,18 (с, 3H), 1,75 (дд, $J=12,5$ Гц, 3,5 Гц, 2H), 1,58 (т, $J=12,5$ Гц, 2H), 1,31 (с, 6H), 1,16 (с, 6H).

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

MS m/z 450,5 [M+H]⁺; ^1H ЯМР (DMSO- d_6): δ : 8,82 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 4,30-4,70 (уш.с, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,45-1,75 (м, 4H), 1,29 (уш.с, 6H), 1,17 (уш.с, 6H).

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

Соединение	Промежуточное соединение и данные
123	MS m/z 461,3 [M+H] ⁺ ; ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,09 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,75 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 4,3-4,7 (уш.с, 1H), 4,28 (с, 3H), 3,11 (с, 3H), 1,4-1,8 (м, 4H), 1,28 (уш.с, 6H), 1,15 (уш.с, 6H).
124	MS m/z 454,2 [M+H] ⁺ ; ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 8,83 (с, 1H), 8,62 (д, $J=3$ Гц, 1H), 8,60 (д, $J=1$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J=8,5$ Гц, 1Hz, 1H), 4,3-4,7 (уш.с, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,65 (м, 2H), 1,47-1,53 (м, 2H), 1,25 (уш.с, 6H), 1,11 (уш.с, 6H).
142	MS m/z 464,3 [M+H] ⁺ ; ^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,81 (с, 1H), 8,57-8,65 (м, 2H), 8,44-8,54 (м, 1H), 7,36 (с, 2H), 4,98-5,17 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,05-2,17 (м, 4H), 1,67 (с, 6H), 1,58 ppm (с, 6H).
170	MS m/z 461,4 [M+H] ⁺ ; ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ : 9,69 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,57 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 4,1-4,7 (уш.с, 1H), 3,09 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,63-1,67 (м, 2H), 1,45-1,55 (м, 2H), 1,25 (уш.с, 6H), 1,11 (уш.с, 6H).

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

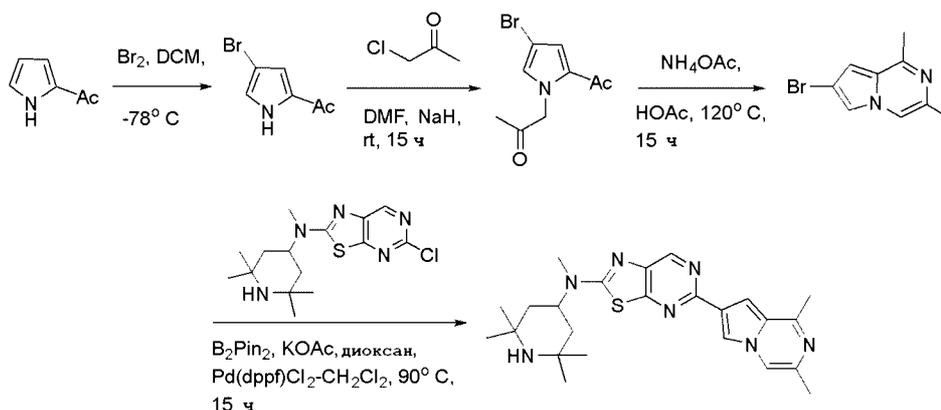
217	<p>Промежуточное соединение 3</p> <p>MS m/z 424,4 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 9,59 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,71 (д, J=11 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 5,01 (уш.с, 1H), 4,25 (уш.с, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,32-2,39 (м, 2H), 2,20-2,28 (м, 4H), 2,07-2,11 (м, 2H).</p>
218	<p>Промежуточное соединение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

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

304	Промежуточное соединение 3а MS m/z 480,3 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,21 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,97 (дд, J=12, 1,5 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 3,19 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,12 (м, 2H), 1,99 (м, 2H), 1,7-1,9 (м, 8H), 1,04 (т, J=7,5 Гц, 6H), СН метиновый протон (уширенный) и NH протон не обнаруживался.
324	Промежуточное соединение 7 MS m/z 479,6 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,98 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 5,47 (дд, J =32,7, 12,8 Гц, 1H), 5,03 (д, J =48,5 Гц, 1H), 3,34 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,47 (т, J =13,7 Гц, 1H), 2,09 (д, J =13,1 Гц, 1H), 1,74 (с, 3H), 1,74 (с, 3H), 1,64 (с, 3H), 1,59 (д, J =1,8 Гц, 3H), NH протон не обнаруживался.

Пример 32

Получение соединения 265



Стадия 1. 1-(1H-пиррол-2-ил)этан-1-он (1,09 г, 10 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (50 мл) при -78°C. Добавляли с помощью шприца раствор Br₂ (0,62 мл, 12,1 ммоль) в CH₂Cl₂ (12 мл). После завершения операции добавления, смесь выливали на лед. Двойной слой разделяли, и затем органический слой промывали водным раствором 1N NaOH для удаления дибромированного побочного продукта. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 1-(4-бром-1H-пиррол-2-ил)этан-1-она (1,42 г, 76%) в виде сероватого твердого вещества.

¹H ЯМР (ацетон-d₆) δ: 11,08 (уш.с, 1H), 7,19 (т, J=1,5 Гц, 1H), 7,02 (т, J=1,5 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H).

Стадия 2. 1-(4-Бром-1H-пиррол-2-ил)этан-1-он (1,36 г, 7,23 ммоль) растворяли в DMF (15 мл) при 0°C. Добавляли NaH (60%, 316 мг, 7,9 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли по каплям хлорацетон (0,6 мл, 7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов, затем распределяли между EtOAc и H₂O. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на

силикагеле (30% EtOAc в гексанах) давала 1-(2-ацетил-4-бром-1Н-пиррол-1-ил)пропан-2-он (1,2 г, 68%) в виде белого твердого вещества.

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

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

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

Стадия 4. 7-Бром-1,3-диметилпирроло[1,2-а]пиазин (32 мг, 0,14 ммоль), KOAc (46 мг, 0,47 ммоль), бис(пинаколато)дибор (46 мг, 0,18 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (8 мг, 0,016 ммоль) и диоксан (0,6 мл) нагревали при 90°C в течение 1 часа, затем охлаждали. Добавляли 5-хлор-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)-тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-амин (40 мг, 0,12 ммоль, полученный в примере 32, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (8 мг, 0,016 ммоль) и 2М K_2CO_3 (0,2 мл, 0,4 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 15 часов. Смесь распределяли между CH_2Cl_2 и H_2O . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (5% MeOH в CH_2Cl_2 , затем 9/1/0,1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$), после чего растирание в эфире, давали названное соединение (16 мг, 30%) в виде белого твердого вещества.

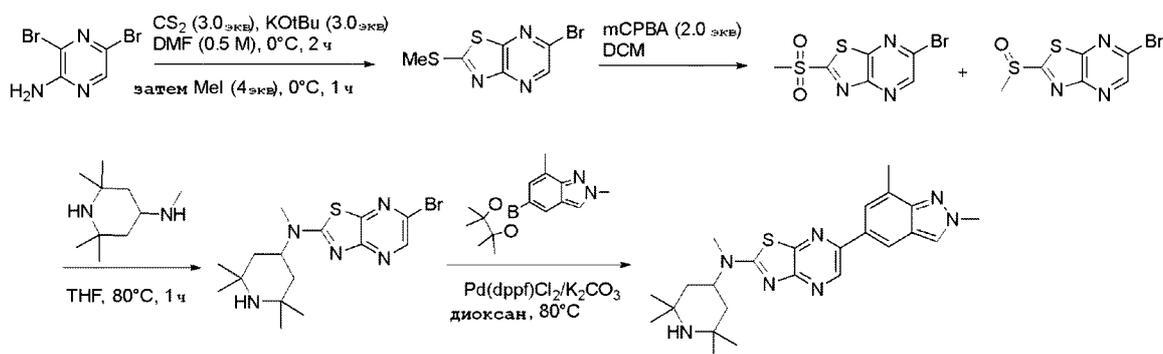
MS m/z 450,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,68 (с, 1H), 8,15 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 4,2-4,4 (уш.с, 1H), 3,19 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 1,87-1,93 (м, 2H), 1,68-1,78 (м, 2H), 1,47 (уш.с, 6H), 1,35 (с, 6H).

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

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

Пример 33

Получение соединения 131



Стадия 1. 3,5-Дибромпиразин-2-амин (1,0 г, 4 ммоль) растворяли в DMF (8,0 мл) и добавляли CS_2 (0,5 мл, 8 ммоль, 2 экв). Раствор охлаждали и перемешивали при 0°C , и к холодному раствору добавляли $t\text{-BuOK}$ (1М раствор, 8 мл, 2 экв) в THF. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 0°C , и добавляли дополнительное количество CS_2 (0,25 мл, 4 ммоль, 1 экв) и $t\text{BuOK}$ (4 мл, 1 экв) в THF. Раствор перемешивали в течение еще одного часа, и анализ методом UPLC обнаруживал исчезновение SM. Добавляли MeI (1 мл, 4 экв), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили ледяной водой. Полученный осадок фильтровали, промывали гексанами и сушили с получением 6-бром-2-(метилтио)тиазоло[4,5-*b*]пиразина (0,84 г, 81%). MS m/z 262,1, 264,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. 6-Бром-2-(метилтио)тиазоло[4,5-*b*]пиразин (0,5 г, 1,9 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 , и раствор охлаждали до 0°C . К раствору добавляли $m\text{CPBA}$ (0,95 г, 3,8 ммоль, 70% чистоты, 2 экв). Раствор затем перемешивали при 0°C в течение 1 часа и затем медленно подогревали до комнатной температуры. Реакционную смесь затем гасили с помощью NaHCO_3 , и смесь экстрагировали, используя CH_2Cl_2 . Органический слой сушили и испаряли с получением смеси 6-бром-2-(метилсульфонил)тиазоло[4,5-*b*]пиразина и 6-бром-2-(метил-сульфинил)тиазоло[4,5-*b*]пиразина (600 мг), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

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

Стадия 4. 6-Бром- N -метил- N -(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)тиазоло[4,5-*b*]пиразин-2-амин смешивали с 2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазолом (50 мг, 0,13 ммоль), комплексом [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (10 мг, 0,013 ммоль), 1,4-диоксаном (2 мл) и водным раствором 1 М K_2CO_3 (0,4 мл). Смесь нагревали при 80°C в течение 8 часов в атмосфере Ar, затем охлаждали и распределяли между EtOAc и H_2O . Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и затем концентрировали. Остаток

подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 10-100% EtOAc в гексанах, с получением 6-(2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-N-метил-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)гиаоло[4,5-b]пиразин-2-амин (35 мг, 60%).

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

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

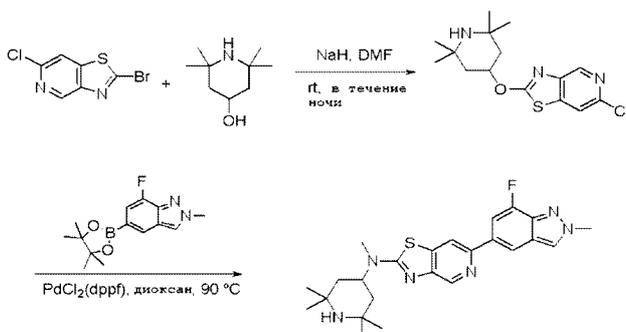
Соединение	Данные
130	MS m/z 464,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄): δ: 9,09 (с, 1H), 8,36 (уш.с, 2H), 8,02 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,2, 1,9 Гц, 1H), 7,25 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,99-5,19 (м, 1H), 3,24 (с, 3H), 2,00-2,15 (м, 4H), 1,65 (с, 6H), 1,55 (с, 6H).
140	MS m/z 461,2 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d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

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

157	MS m/z 454,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,96 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,76-7,86 (м, 2H), 5,08-5,44 (м, 1H), 3,19-3,26 (м, 3H), 2,47 (д, J=0,6 Гц, 3H), 1,79-1,90 (м, 2H), 1,62-1,74 (м, 2H), 1,41 (уш.с, 6H), 1,28 (уш.с, 6H).
158	MS m/z 461,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 8,68 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,55 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,03-5,31 (м, 1H), 4,32 (с, 3H), 3,23 (с, 3H), 2,09 (уш.с, 4H), 1,64 (с, 6H), 1,52 (с, 6H).
288	MS m/z 394,4 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (метанол-d ₄) δ: 9,31 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 3,61 (д, J =15,3 Гц, 2H), 3,27 (м, 6H), 2,74 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,27 (тд, J =13,3, 11,1 Гц, 2H), 2,17 (д, J =15,1 Гц, 2H), NH протон не обнаруживался.

Пример 34

Получение соединения 312



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

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

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

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

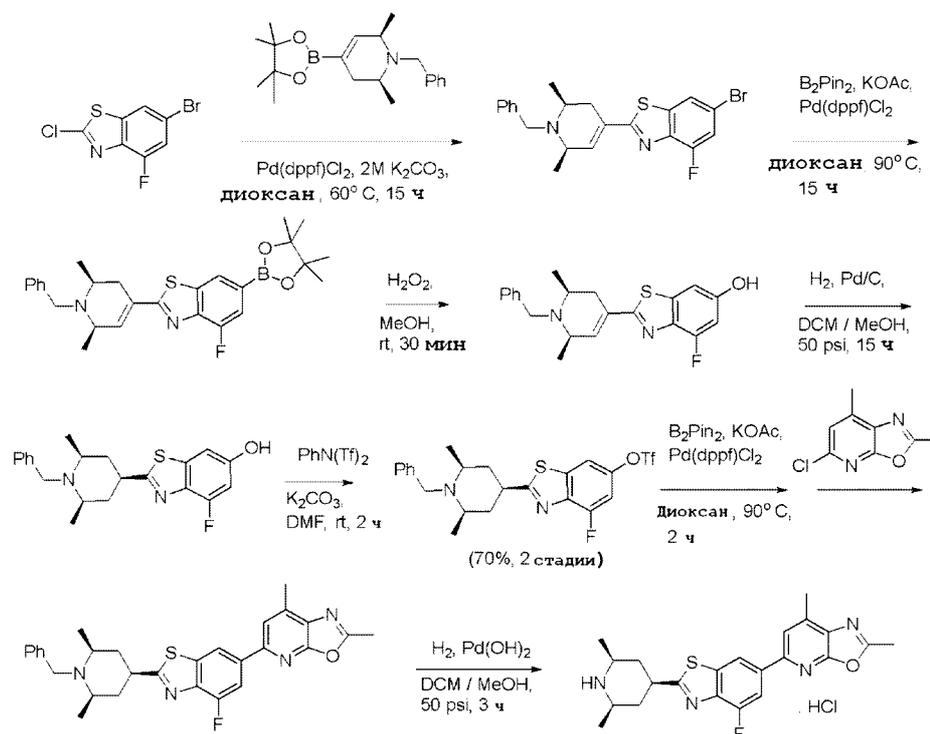
Используя методику, описанную для примера 34 выше, получали дополнительные описанные в изобретении соединения путем соответствующей замены исходного материала, реагентов и условий реакции, получая соединения, выбранные из следующих соединений:

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

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

Пример 35

Получение соединения 359



Стадия 1. 6-Бром-2-хлор-4-фторбензо[d]тиазол (800 мг, 3,0 ммоль), (2S,6R)-1-бензил-2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин (1,0 г, 2,75 ммоль, 90% чистоты), $\text{Pd(dppf)Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100 мг, 0,12 ммоль), диоксан (12 мл) и 2М водный раствор K_2CO_3 (6 мл, 12 ммоль) нагревали при 60°C в течение 15 часов. После охлаждения, реакционную смесь распределяли между H_2O и CH_2Cl_2 . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и затем концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (10% EtOAc в гексанах) давала 2-((2S,6R)-1-бензил-2,6-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-6-бром-4-фторбензо[d]тиазол (833 мг, 70%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 7,97 (с, 1H), 7,40-7,47 (м, 3H), 7,30-7,35 (м, 2H), 7,20-7,26 (м, 1H), 6,69 (с, 1H), 4,00 (д, $J=15,5$ Гц, 1H), 3,90 (д, $J=15,5$ Гц, 1H), 3,50-3,54 (м, 1H), 3,05-3,11 (м, 1H), 2,80-2,86 (м, 1H), 2,48-2,55 (м, 1H), 1,33 (д, $J=7$ Гц, 3H), 1,26 (д, $J=7$ Гц, 3H).

Стадия 2. Ацетат калия (1,25 г, 12,7 ммоль) сушили в токе аргона при 180°C в течение 15 минут и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 2-((2S,6R)-1-бензил-2,6-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-6-бром-4-фторбензо[d]тиазол (900 мг, 2,09 ммоль), $\text{Pd(dppf)Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100 мг, 0,12 ммоль), бис(пинаколато-дибор) (800 мг, 3,15 ммоль) и диоксан (7 мл). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 15 часов, охлаждали и затем разбавляли в EtOAc, и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (10-20% EtOAc в CH_2Cl_2), и затем продукт растворяли в эфире и фильтровали для удаления красных твердых примесей. Фильтрат концентрировали с получением 2-((2S,6R)-1-бензил-2,6-диметил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-4-фтор-6-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола (970 мг, 90% чистоты, 87% выход) в виде желтовато-коричневого масла.

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

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

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

Стадия 4. 2-((2S,6R)-1-Бензил-2,6-диметил-1,2,3,6-тетра-гидропиридин-4-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-ол (490 мг, 1,26 ммоль), CH₂Cl₂ (5 мл), MeOH (5 мл) и 10% палладий на угле (240 мг) смешивали и гидрировали при давлении водорода 0,345 МПа в течение 15 часов. Смесь фильтровали через целит, используя MeOH/CH₂Cl₂ для промывки слоя фильтра. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (95:5:0,5 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) давала неочищенный 2-((2S,4r,6R)-1-бензил-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-ол (425 мг, приблизительно 5:1 цис-/транс-).

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

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

Стадия 6. 2-((2S,4r,6R)-1-Бензил-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-ила трифторметансульфонат (100 мг, 0,2 ммоль), ацетат калия (70 мг, 0,71 ммоль), бис(пинаколатодибор) (61 мг, 0,24 ммоль), Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (15 мг, 0,018 ммоль) и диоксан (0,8 мл) нагревали при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь

затем разбавляли с помощью EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат затем концентрировали под вакуумом. Продукт повторно растворяли в CH_2Cl_2 и фильтровали через целит для удаления черных нерастворимых материалов. Фильтрат концентрировали с получением 160 мг неочищенной бороновой кислоты. К этой бороновой кислоте добавляли 5-хлор-2,7-диметилксазоло[5,4-b]пиридин (87 мг, 0,2 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10 мг, 0,012 ммоль), диоксан (0,7 мл) и 2М водный раствор K_2CO_3 (0,35 мл, 0,7 ммоль). Эту смесь нагревали при 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем распределяли между CH_2Cl_2 и H_2O . Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очистка хроматографией на силикагеле (20-30% EtOAc в CH_2Cl_2), затем растирание в смеси эфир/гексаны давали 5-(2-((2S,4r,6R)-1-бензил-2,6-диметил-пиперидин-4-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-ил)-2,7-диметилксазоло-[5,4-b]пиридин (63 мг, 60%).

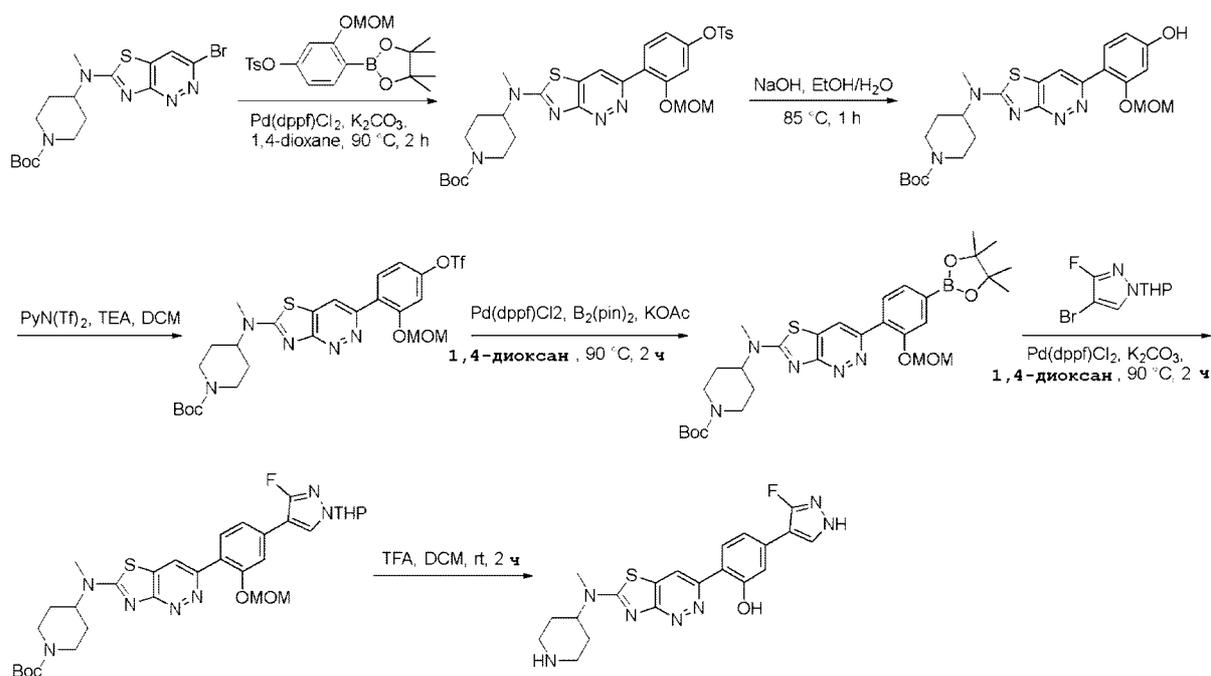
^1H ЯМР (ацетон- d_6) δ : 8,63 (с, 1H), 8,06 (д, $J=12,5$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,31 (м, 2H), 7,19 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,32-3,40 (м, 1H), 2,80 (м, 2H, перекрывался пиком H_2O), 2,69 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,16-2,20 (м, 2H), 1,75 (кв, $J=12$ Гц, 2H), 1,14 (д, $J=6$ Гц, 6H).

Стадия 7. 5-(2-((2S,4r,6R)-1-Бензил-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-4-фторбензо[d]тиазол-6-ил)-2,7-диметилксазоло[5,4-b]пиридин (61 мг, 0,12 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (1 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ на C, 200 мг). Смесь гидрировали при давлении водорода 0,345 МПа в течение 3 часов, в процессе гидрирования образовывался HCl в результате каталитического восстановления дихлорметана. Смесь фильтровали через целит и споласкивали смесью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$. Фильтрат концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (5-10% MeOH в CH_2Cl_2). Растирание со смесью 9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ давало названный продукт (28 мг, 49% выход) в виде желтовато-белого твердого вещества.

MS m/z 411,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (метанол- d_4) δ : 8,52 (с, 1H), 8,01 (д, $J=12$ Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,45 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,50 (м, 2H), 1,85 (кв, $J=13$ Гц, 2H), 1,45 (д, $J=6,5$ Гц, 6H).

Пример 36

Получение соединения 329



Стадия 1. Смесь третбутил 4-((3-бромтиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (427 мг, 1 ммоль), полученного в соответствии с описанной в примере 34 методикой, исходя из 2-амино-6-бромпиридазина, 3-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенила 4-метилбензолсульфоната (434 мг, 1 ммоль), Pd (dppf)Cl₂ (73 мг, 0,1 ммоль) и K₂CO₃ (345 мг, 2,5 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (4 мл) и воды (1 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N₂ в течение 2 часов. Раствор концентрировали, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя с помощью 5% MeOH в CH₂Cl₂, с получением требуемого соединения третбутил 4-((3-(2-(метоксиметокси)-4-(тозилокси)-фенил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (393 мг, 60% выход). MS m/z: 656 [M+H]⁺.

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

Стадия 3. К смеси третбутил 4-((3-(4-гидрокси-2-(метоксиметокси)фенил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)(метил)амино)-пиперидин-1-карбоксилата (269 мг, 0,54 ммоль) и Et₃N (227 мкл, 1,63 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) добавляли PhNTf₂ (289 мг, 0,81 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Раствор концентрировали, и остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя с помощью 5% MeOH в CH₂Cl₂, с получением требуемого

соединения третбутил 4-((3-(2-(метокси-метокси)-4-((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)тиазоло[4,5-с]-пиридазин-6-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (214 мг, 65% выход) в виде белого твердого вещества. MS m/z: 634 [M+H]⁺.

Стадия 4. Смесь третбутил 4-((3-(2-(метоксиметокси)-4-((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (214 мг, 0,34 ммоль), В₂(pin)₂ (104 мг, 0,41 ммоль), Pd (dppf)Cl₂ (25 мг, 0,034 ммоль) и KOAc (100 мг, 1,02 ммоль) в диоксане (3 мл) перемешивали при 95°C в атмосфере N₂ в течение 2 часов с получением смеси, содержащей третбутил 4-((3-(2-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)(метил)-амино)пиперидин-1-карбоксилат, который использовали на следующей стадии без выделения из смеси. MS m/z: 612 [M+H]⁺.

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

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

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

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

Соединение	Данные
------------	--------

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

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

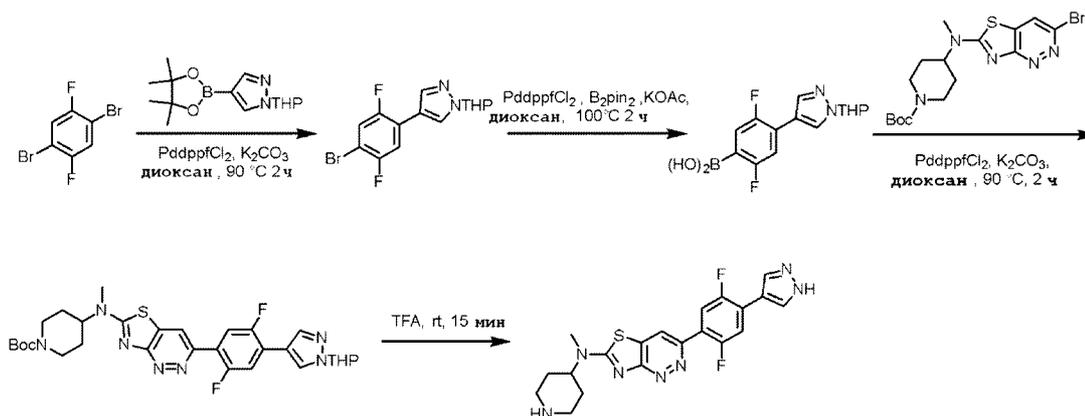
357	MS m/z 394,1 [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,82 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,14 (уш.с, 2H), 7,86 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28-7,21 (м, 2H), 4,14 (уш.с, 1H), 3,28-3,14 (м, 2H), 3,00-2,84 (м, 2H), 2,20-2,15 (м, 2H), 1,75-1,56 (м, 2H), 2 NH протоны не обнаруживались.
358	MS m/z 426,0; [M+H] ⁺ ; ¹ H ЯМР (DMSO-d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

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

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

Пример 37

Получение соединения 328



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

пиразола в виде светло-желтого твердого вещества (470 мг, 37% выход). MS m/z: 343, 345 [M+H]⁺.

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

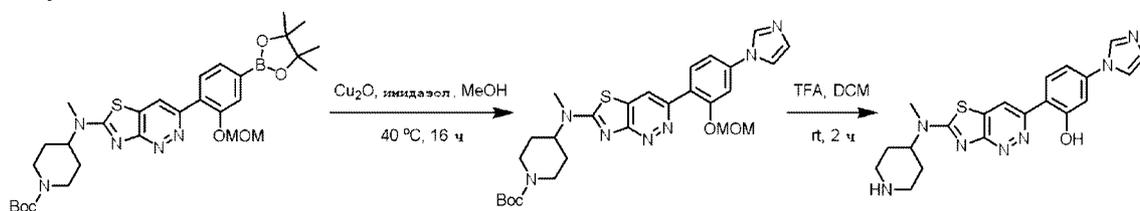
Стадия 3. Реакционную смесь со стадии 2 и третбутил 4-((3-бромтиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (139 мг, 0,32 ммоль), Pd (dppf)Cl₂ (24 мг, 0,03 ммоль) и K₂CO₃ (88 мг, 0,64 ммоль) в смеси диоксан-H₂O (5 мл, 9/3, по объему) перемешивали при 90°C в атмосфере N₂ в течение 2 часов. Раствор концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя с помощью 20%-30% EtOAc в петролейном эфире, с получением третбутил 4-((3-(2,5-дифтор-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)-(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества (50 мг, 35% выход). MS m/z: 612 [M+H]⁺.

Стадия 4. Третбутил 4-((3-(2,5-дифтор-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)-(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (80 мг, 0,13 ммоль) растворяли в TFA (1 мл). Через 15 минут, летучие компоненты удаляли. К полученному выше остатку добавляли NH₃-MeOH (15 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Летучие компоненты затем снова удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC с получением 3-(2,5-дифтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)-тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-амин в виде белого твердого вещества (22 мг, 39% выход).

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

Пример 38

Получение соединения 327



Стадия 1. Смесь третбутил 4-((3-(2-(метоксиметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,15 ммоль), полученного в соответствии с методикой, описанной в примере 37, имидазола (20 мг, 0,3 ммоль) и на воздухе в течение 16 часов. Раствор концентрировали, и остаток очищали препаративной TLC, элюируя с помощью 7% MeOH

в CH_2Cl_2 , с получением третбутил 4-((3-(4-(1H-имидазол-1-ил)-2-(метоксиметокси)фенил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (49 мг, 60% выход). MS m/z: 552 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. К раствору третбутил 4-((3-(4-(1H-имидазол-1-ил)-2-(метоксиметокси)фенил)тиазоло[4,5-с]пиридазин-6-ил)(метил)-амино)пиперидин-1-карбоксилата (49 мг, 0,09 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) добавляли TFA (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Раствор концентрировали, и остаток подщелачивали избытком NH_3 в MeOH. Летучие компоненты удаляли, и остаток очищали препаративной HPLC с получением 5-(1H-имидазол-1-ил)-2-(6-(метил(пиперидин-4-ил)амино)тиазоло[4,5-с]пиридазин-3-ил)фенола (15 мг, 42% выход).

MS m/z: 408,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 9,02 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,06 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,42-7,26 (м, 2H), 7,13 (с, 1H), 3,27 (д, $J=11,3$ Гц, 3H), 3,16 (с, 3H), 2,99-2,87 (м, 2H), 2,03-1,79 (м, 4H), 1NH протон не обнаруживался.

ПРИМЕРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

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

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

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

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

Пример 1

Анализ эндогенного белка хантингтина

На 96-луночные или 384-луночные планшеты фирмы Meso Scale Discovery (MSD) наносили в течение ночи при 4°C слой моноклонального антитела MW1 (для распознавания расширенного полиглутамина) или моноклонального антитела MAB2166 (для захвата) в концентрации 1 мкг/мл в PBS (30 мкл на лунку). Затем планшеты промывали три раза с

помощью 300 мкл промывочного буфера (0,05% Tween-20 в PBS) и блокировали (с помощью 100 мкл блокирующего буфера, 5% BSA в PBS) в течение 4-5 часов при комнатной температуре при ротационном встряхивании и затем промывали три раза с помощью промывочного буфера.

Образцы (25 мкл) переносили в планшет фирмы MSD, покрытый слоем антител, и инкубировали в течение ночи при 4°C. После удаления лизатов, планшет промывали три раза промывочным буфером, и добавляли в каждую лунку 25 мкл вторичных антител # 5656S (Cell signaling, кроличьи моноклональные антитела) (разведенных до 0,25 мкг/мл в 0,05% Tween-20 в блокирующем буфере) и инкубировали при встряхивании в течение 1 часа при комнатной температуре. После инкубации с вторичным антителом, лунки промывали промывочным буфером, после чего добавляли в каждую лунку 25 мкл козьего антитела против кроличьего SULFO TAG для вторичного детектирования (обязательный аспект системы MSD) (разбавленного до 0,25 мкг/мл в 0,05% Tween-20 в блокирующем буфере) и инкубировали при встряхивании в течение 1 часа при комнатной температуре. После промывки три раза промывочным буфером, в каждую пустую лунку добавляли 150 мкл буфера для считывания T с поверхностно-активным веществом (MSD), и планшет отображали на устройстве формирования изображения SI 6000 (MSD) в соответствии с инструкциями фирмы-производителя, прилагаемыми для 96-луночных или 384-луночных планшетов. Полученные величины IC₅₀ (мкМ) для испытуемых соединений представлены в таблице 1.

Как показано в таблице 1, испытуемые описанные в изобретении соединения имели следующие величины IC₅₀, величина IC₅₀ в диапазоне между > 3 мкМ и ≤ 9 мкМ обозначена одной звездочкой (*), величина IC₅₀ в диапазоне между > 1 мкМ и ≤ 3 мкМ обозначена двумя звездочками (**), величина IC₅₀ в диапазоне между > 0,5 мкМ и ≤ 1 мкМ обозначена тремя звездочками (***), величина IC₅₀ в диапазоне между > 0,1 мкМ и ≤ 0,5 мкМ обозначена четырьмя звездочками (****) и величина IC₅₀ ≤ 0,1 мкМ обозначена пятью звездочками (*****).

Таблица 1

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

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

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

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

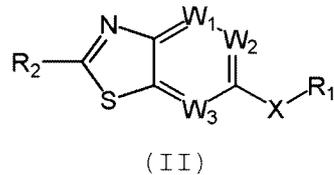
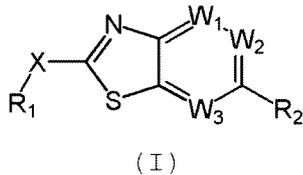
103	*****		236	*****		372	*****
104	*****		237	*****		373	*****
105	*****		238	*****		374	*****
106	*****		239	*****		375	*****
107	*****		240	*****		376	*****
108	***		241	*****		377	*****
109	*****		242	*****		378	*****
110	*****		243	*****		379	*****
111	*****		244	**		380	*****
112	*****		245	**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

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

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или формулы (II):



или их формы, где

W_1 , W_2 и W_3 представляют собой независимо C- R_a или N;

R_a в каждом конкретном случае, независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, циано, галогена, гидроксид, C₁₋₆-алкила, галоген-C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкил-карбонила, C₁₋₆-алкокси, галоген-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси-карбонила, amino, C₁₋₆-алкил-amino, (C₁₋₆-алкил)₂-amino, amino-C₁₋₆-алкила и гидроксид-C₁₋₆-алкила;

X выбирают из группы, состоящей из N- R_b , O и химической связи;

R_b выбирают из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆-алкила;

R_1 выбирают из группы, состоящей из C₃₋₁₀-циклоалкила и гетероциклила,

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7 членную моноциклическую, 6-10 членную бициклическую или 13-16 членную полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S, и

где, в каждом конкретном случае, C₃₋₁₀-циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R_3 и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_4 , или,

где, в качестве варианта, в каждом конкретном случае, C₃₋₁₀-циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен с помощью одного, двух, трех, четырех или пяти заместителей R_3 ;

R_2 выбирают из группы, состоящей из фенила и гетероарила,

где гетероарил представляет собой 3-7 членную моноциклическую или 6-10 членную бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S,

где, в каждом конкретном случае, фенил и гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух или трех заместителей R_5 и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R_6 , или,

где, в качестве варианта, в каждом конкретном случае, фенил и гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R_5 ;

R_3 в каждом конкретном случае, независимо выбирают из группы, состоящей из циано, галогена, гидроксид, C₁₋₆-алкила, галоген-C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкил-карбонила, C₁₋₆-алкокси, галоген-C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси-карбонила, amino, C₁₋₆-алкил-amino, (C₁₋₆-алкил)₂-amino, amino-C₁₋₆-алкила и гидроксид-C₁₋₆-алкила;

R₄ выбирают из группы, состоящей из C₃₋₁₀циклоалкила, фенила, гетероциклила и гетероарила;

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7 членную моноциклическую, 6-10 членную бициклическую или 13-16 членную полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S,

где гетероарил представляет собой 3-7 членную моноциклическую или 6-10 членную бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S, и

где, в каждом конкретном случае, C₃₋₁₀циклоалкил, фенил, гетероциклил и гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух или трех заместителей R₇;

R₅ в каждом конкретном случае, независимо выбирают из группы, состоящей из циано, галогена, гидрокси, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкил-карбонила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси-карбонила, C₁₋₆алкокси-карбонил-C₁₋₆алкила, карбоксила, C₁₋₆алкил-карбоксила, amino, C₁₋₆алкил-amino, (C₁₋₆алкил)₂-amino, amino-C₁₋₆алкила, amino-карбонила и гидрокси-C₁₋₆алкила;

R₆ выбирают из группы, состоящей из C₃₋₁₀циклоалкила, фенила, фенил-C₁₋₆алкокси, фенил-окси, гетероциклила и гетероарила;

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 3-7 членную моноциклическую, 6-10 членную бициклическую или 13-16 членную полициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S,

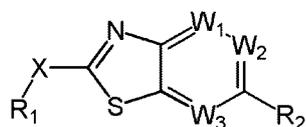
где гетероарил представляет собой 3-7 членную моноциклическую или 6-10 членную бициклическую кольцевую систему, имеющую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O или S, и

где, в каждом конкретном случае, C₃₋₁₀циклоалкил, фенил, гетероциклил и гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух или трех заместителей R₇; и

R₇ в каждом конкретном случае, независимо выбирают из группы, состоящей из циано, галогена, гидрокси, C₁₋₆алкила, галоген-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкил-карбонила, C₁₋₆алкокси, галоген-C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси-карбонила, amino, C₁₋₆алкил-amino, (C₁₋₆алкил)₂-amino, amino-C₁₋₆алкила и гидрокси-C₁₋₆алкила;

где форму соединения выбирают из группы, состоящей из его солевой, гидратной, сольватной, рацематной, энантиомерной, диастереомерной, стереоизомерной и таутомерной формы.

2. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формулы (I):



(I)

или его форма.

3. Соединение по п. 1 или его форма, где R₁ представляет собой гетероциклил, выбранный из группы, состоящей из азетидинила, тетрагидрофуранила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, 1Н-азепинила, 2,3,6,7-тетрагидро-1Н-азепинила, азепанила, 1,4-дiazепанила, 1,2,5,6-тетрагидропиридинила, 1,2,3,6-тетрагидропиридинила, октагидроиндолизинила, октагидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридинила, (3aS,7aR)-октагидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридинила, 1-азабицикло-[2,2,2]октила, 3-азабицикло[3,1,0]гексила, (1R,5S)-3-азабицикло-[3,1,0]гексила, 3-азабицикло[3,2,1]октила, 8-азабицикло[3,2,1]-октила, (1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октила, 8-азабицикло[3,2,1]-окт-2-ен-ила, (1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]окт-2-ен-ила, 9-аза-бицикло[3,3,1]нонила, (1R,5S)-9-азабицикло[3,3,1]нонила, 2,5-дiazабицикло[2,2,1]гептила, (1S,4S)-2,5-дiazабицикло[2,2,1]-гептила, 1,4-дiazабицикло[3,1,1]гептила, 3,6-дiazабицикло-[3,2,0]гептила, 2,5-дiazабицикло[2,2,2]октила, 1,4-дiazа-бицикло[3,2,1]октила, 3,8-дiazабицикло[3,2,1]октила, (1R,5S)-3,8-дiazабицикло[3,2,1]октила, 1,4-дiazабицикло[3,2,2]-нонила, 3,8-дiazабицикло[4,2,0]октила, (1S,6R)-3,8-дiazабицикло-[4,2,0]октила, (1R,6S)-3,8-дiazабицикло[4,2,0]октила, 2-аза-спиро[3,3]гептила, 4,7-дiazаспиро[2,5]октила, 2,6-дiazаспиро-[3,3]гептила, 2,6-дiazаспиро[3,4]октила, 1,6-дiazаспиро-[3,5]нонила, 1,7-дiazаспиро[3,5]нонила, 2,6-дiazаспиро-[3,5]нонила, 2,7-дiazаспиро[3,5]нонила, 5,8-дiazаспиро[3,5]-нонила, 1,7-дiazаспиро[4,4]-нонила, 2,7-дiazаспиро[4,4]нонила, 2,7-дiazаспиро[4,5]децила и 6,9-дiazаспиро[4,5]децила, где гетероциклил необязательно замещен с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R₃ и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R₄, или, в качестве варианта, где гетероциклил необязательно замещен с помощью одного, двух, трех, четырех или пяти заместителей R₃.

4. Соединение по п. 1 или его форма, где R₂ представляет собой гетероарил, выбранный из группы, состоящей из фуранила, 1Н-пиразолила, 1Н-имидазолила, 1Н-1,2,3-триазолила, 4Н-1,2,4-триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, 1,3,4-окса-дiazолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, 1Н-индолила, 2Н-индолила, 1Н-индазолила, 2Н-индазолила, индолизинила, бензофуранила, 1Н-бензимидазолила, 1,3-бензоксазолила, фуро[2,3-*b*]пиридинила, фуро[2,3-*c*]пиридинила, фуро[3,2-*b*]-пиридинила, фуро[3,2-*c*]пиридинила, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридинила, 1Н-пирроло[2,3-*c*]пиридинила, пирроло[1,2-*a*]пиримидинила, пирроло[1,2-*a*]пиразинила, пирроло[1,2-*b*]-пиридазинила, пиразоло[1,5-*a*]пиридинила, 1Н-пиразоло[4,3-*b*]-пиридинила, 2Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридинила, 2Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридинила, пиразоло[1,5-*a*]пиразинила, пиразоло[1,5-*a*]пиримидинила, имидазо[1,2-*a*]пиридинила, имидазо[1,2-*a*]пиримидинила, имидазо[1,2-*a*]пиразинила, имидазо[1,2-*b*]пиридазинила, имидазо[1,2-*c*]пиримидинила, имидазо[1,5-*a*]-пиридинила, имидазо[2,1-*b*][1,3]тиазолила, имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиа-дiazолила, [1,3]оксазоло[4,5-*b*]пиридинила, [1,2,4]триазоло-[1,5-*a*]пиридинила, [1,2,4]триазоло[1,5-*b*]пиридазинила и хинолинила, где гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух или трех заместителей R₅ и, необязательно, с помощью одного дополнительного заместителя R₆,

или, в качестве варианта, где гетероарил необязательно замещен с помощью одного, двух, трех или четырех заместителей R₅.

5. Соединение по п. 1, где форма соединения представляет собой соль, выбранную из группы, состоящей из гидрохлоридных, гидробромидных, трифторацетатных, формиатных и дигидрохлоридных солей.

6. Способ лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-5.

7. Способ по п. 6, где эффективное количество соединения или его формы находится в диапазоне от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 500 мг/кг/сутки.

8. Применение соединения или его формы по любому из п.п. 1-5 для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту эффективного количества соединения или его формы.

9. Применение по п. 8, где эффективное количество соединения или его формы находится в диапазоне от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 500 мг/кг/сутки.

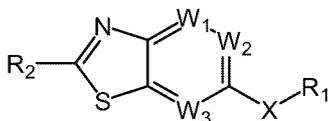
10. Применение соединения или его формы по любому из п.п. 1-5 для получения лекарственного средства для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом.

11. Применение соединения или его формы по любому из п.п. 1-5 в смеси с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами в фармацевтической композиции для лечения или облегчения болезни Гентингтона у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение эффективного количества фармацевтической композиции пациенту.

12. Применение по п. 11, где эффективное количество соединения или его формы в фармацевтической композиции находится в диапазоне от приблизительно 0,001 мг/кг/сутки до приблизительно 500 мг/кг/сутки.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его форму по любому одному из п.п. 1-5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

14. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой соединение формулы (II):



(II)

или его форма.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 1368-92 PCT	FOR FURTHER ACTION		see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US2019/038895	International filing date (<i>day/month/year</i>) 25 June 2019 (25-06-2019)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 27 June 2018 (27-06-2018)	
Applicant PTC THERAPEUTICS, INC.			

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed
 a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

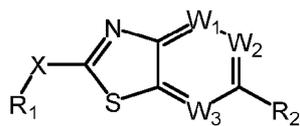
- the text is approved as submitted by the applicant
 the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

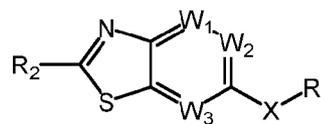
- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
 as suggested by the applicant
 as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
 as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. none of the figures is to be published with the abstract

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present description relates to compounds, forms, and pharmaceutical compositions thereof and methods of using such compounds, forms, or compositions thereof for treating or ameliorating Huntington's disease.



(I)



(II)

In particular, the present description relates to substituted benzothiazole compounds of Formula (I) or (II), forms and pharmaceutical compositions thereof and methods of using such compounds, forms, or compositions thereof for treating or ameliorating Huntington's disease.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/038895

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	C07D417/14	C07D471/04	C07D487/04	C07D513/04	C07D519/00
	A61P25/00	A61P25/14	A61P25/28	A61K31/4439	A61K31/454
	A61K31/496	A61K31/55	A61K31/5025	A61K31/519	A61K31/46

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/175068 A1 (MANKIND PHARMA LTD [IN]) 12 October 2017 (2017-10-12) claim 14; compound 1077	1-5
X	WO 2009/114874 A2 (INTELLIKINE INC [US]; REN PINGDA [US] ET AL.) 17 September 2009 (2009-09-17) page 93; compounds 14, 15 claims 1, 29, 31	1,2,5
X	WO 2010/071819 A1 (SCHERING CORP [US]; PALANI ANANDAN [US] ET AL.) 24 June 2010 (2010-06-24) claims 1, 31, 32, 34 compounds 4-7, 9, 70, 77-80, 85, 86, etc.	1-5

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 1 August 2019	Date of mailing of the international search report 14/08/2019
---	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Brandstetter, T
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/038895

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009/163464 A1 (BLACK LAWRENCE A [US] ET AL) 25 June 2009 (2009-06-25) claims 1, 19, 20, 23 reference example 4 examples 1, 2, etc. -----	1-5
X	WO 2009/126635 A1 (ABBOTT LAB [US]; SWANN STEVEN L [US]; VASUDEVAN ANIL [US]) 15 October 2009 (2009-10-15) claims 1, 19 examples 32, 33, 43, 61, 63, 64, 104-110, 112-118, 121, 122 page 41, line 30 -----	1-5,8-16
X	EP 2 560 008 A2 (KOREA INST SCI & TECH [KR]) 20 February 2013 (2013-02-20) claims 8, 11-13, 17 examples 5-31, 5-38, 5-52, 5-55 -----	1,3,5, 8-16
A	WO 2017/100726 A1 (PTC THERAPEUTICS INC [US]) 15 June 2017 (2017-06-15) claims 1, 4, 12-17 -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/038895

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2017175068	A1	12-10-2017	AR 108101 A1 18-07-2018
			AU 2017246996 A1 01-11-2018
			BR 112018070727 A2 06-03-2019
			CA 3020478 A1 12-10-2017
			CN 109415381 A 01-03-2019
			EP 3440087 A1 13-02-2019
			JP 2019513834 A 30-05-2019
			TW 201741318 A 01-12-2017
			US 2017291910 A1 12-10-2017
			WO 2017175068 A1 12-10-2017
WO 2009114874	A2	17-09-2009	US 2011124641 A1 26-05-2011
			US 2015225407 A1 13-08-2015
			WO 2009114874 A2 17-09-2009
WO 2010071819	A1	24-06-2010	EP 2379564 A1 26-10-2011
			US 2011319434 A1 29-12-2011
			WO 2010071819 A1 24-06-2010
US 2009163464	A1	25-06-2009	AU 2008343115 A1 09-07-2009
			BR PI0821285 A2 13-06-2017
			CA 2709961 A1 09-07-2009
			CN 101951904 A 19-01-2011
			EP 2237779 A1 13-10-2010
			JP 2011507884 A 10-03-2011
			KR 20100103630 A 27-09-2010
			NZ 586301 A 26-10-2012
			RU 2010130175 A 27-01-2012
			US 2009163464 A1 25-06-2009
			US 2012164070 A1 28-06-2012
			WO 2009085945 A1 09-07-2009
			ZA 201004689 B 30-03-2011
WO 2009126635	A1	15-10-2009	TW 200946521 A 16-11-2009
			US 2009258907 A1 15-10-2009
			WO 2009126635 A1 15-10-2009
EP 2560008	A2	20-02-2013	EP 2560008 A2 20-02-2013
			JP 5589037 B2 10-09-2014
			JP 2013040945 A 28-02-2013
			US 2013046093 A1 21-02-2013
			US 2014142089 A1 22-05-2014
WO 2017100726	A1	15-06-2017	AU 2016366694 A1 28-06-2018
			CA 3007412 A1 15-06-2017
			CN 108697709 A 23-10-2018
			EA 201800367 A1 28-02-2019
			EP 3386511 A1 17-10-2018
			JP 2019500352 A 10-01-2019
			KR 20180103045 A 18-09-2018
			PH 12018501226 A1 04-02-2019
			SG 11201804915R A 30-07-2018
			US 2019000844 A1 03-01-2019
			WO 2017100726 A1 15-06-2017