



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11)**2 675 818**⁽¹³⁾ **C2**

(51) МПК

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 471/04 (2018.08); *A61K 31/426* (2018.08); *A61K 31/437* (2018.08); *A61K 31/496* (2018.08); *A61K 31/5377* (2018.08); *A61K 31/541* (2018.08); *A61P 9/00* (2018.08); *A61P 11/00* (2018.08); *A61P 25/28* (2018.08); *A61P 29/00* (2018.08); *A61P 35/00* (2018.08); *A61P 37/00* (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2015143430, 07.03.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
07.03.2014

Дата регистрации:
25.12.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
14.03.2013 US 61/781,174

(43) Дата публикации заявки: 18.04.2017 Бюл. № 11

(45) Опубликовано: 25.12.2018 Бюл. № 36

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 14.10.2015

(86) Заявка РСТ:
EP 2014/054440 (07.03.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/139882 (18.09.2014)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ДЕРУА Николая (FR),
ЭКМАНН Бертран (FR),
БРИС Режиналь Кристоф Ксавье (BE),
ЖОНКУР Аньес (FR),
ПЕКСОТО Кристоф (FR),
БОК Ксавье (FR)

(73) Патентообладатель(и):
ГАЛАПАГО НВ (BE)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2012166415 A1, 06.12.2012. EA 201200938 A1, 28.02.2013. RU 2264402 C2, 20.11.2005.

(54) НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, ИХ СОДЕРЖАЩИЕ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

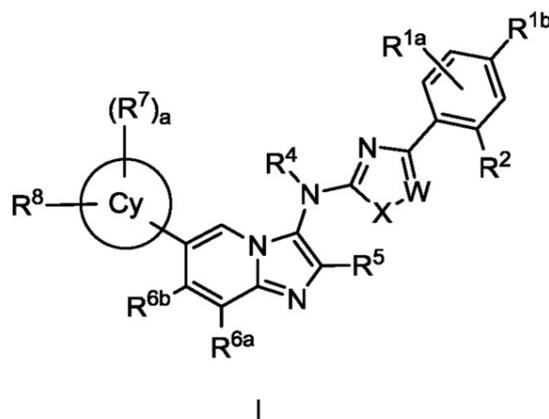
(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, а именно к гетероциклическому соединению формулы I, где R^{1a}: Н или галоген; R^{1b}: галоген, C₁₋₄-алкил (необязательно замещенный тремя галогенами),

C₁₋₄-алкоксигруппа (необязательно замещенная тремя галогенами); X: -S-, -O- или -N=CH-; W: N или CR³, когда W представляет собой N, R² представляет собой Н или -CN, когда W представляет собой CR³, один из R² или R³

представляет собой H, -CN, галоген, C₁₋₄-алкил (необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из OH или CN), -C(=O)CH₃, -C(=O)CF₃, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂, -NHC(=O)CH₃, и другой представляет собой H или C₁₋₄-алкил; R⁴: C₁₋₄-алкил; R⁵: C₁₋₄-алкил, необязательно замещенный одним или тремя заместителями, выбранными из CN, галогена или -C(=O)NH₂; один из R^{6a} или R^{6b} выбран из H, -CH₃ и галогена, и другой представляет собой H; Cy: 4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из O, N и S, или 5-6-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 двойную связь, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S; R⁷: OH, оксогруппа, галоген и C₁₋₄-алкил; нижний индекс a означает 0, 1 или 2; R⁸: -(L₁-W₁)_m-L₂-G₁, где L₁ отсутствует или представляет собой -C(=O)-, -NRⁱ, -NR^hC(=O)- или -SO₂-; W₁: C₁₋₄-алкилен; нижний индекс m означает 0 или 1; L₂ отсутствует или представляет собой -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)-C(=O)-, -C(=O)-C(=O)NR^a-, -NR^b-, -C(=O)NR^c-, -SO₂- или -SO₂NR^e-; G₁: H, -CN, C₁₋₄-алкил (необязательно замещенный одним или тремя заместителями, выбранными из -CN, OH, галогена или фенила), C₃₋₆-циклоалкил (необязательно замещенный -NH₂), 5-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 двойную связь, содержащий 2 гетероатома, независимо выбранных из O и N (необязательно замещен одним заместителем, выбранным из групп R⁹), 4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил,

содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из O и N (необязательно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбранными из групп R⁹), или 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S (необязательно замещенный одним заместителем, независимо выбранным из групп R¹⁰), R⁹: оксогруппа или R¹⁰; R¹⁰: -OH, галоген, -CN, C₁₋₄-алкил (необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из OH или фенила), C₃-циклоалкила, -SO₂CH₃, -C(=O)C₁₋₄-алкоксигруппы, -C(=O)C₁₋₄-алкила или -NR^gC(=O)C₁₋₄-алкила; и каждый R^a, R^b, R^c, R^e, R^g, R^h и Rⁱ независимо выбран из H и C₁₋₄-алкила. Также изобретение относится к конкретным соединениям, фармацевтической композиции на основе соединения формулы I и его применению. Технический результат: получены новые гетероциклические соединения, обладающие ингибирующей аутоаксин активностью. 4 н. и 11 з.п. ф-лы, 9 табл., 6 пр.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 471/04 (2018.08); *A61K 31/426* (2018.08); *A61K 31/437* (2018.08); *A61K 31/496* (2018.08); *A61K 31/5377* (2018.08); *A61K 31/541* (2018.08); *A61P 9/00* (2018.08); *A61P 11/00* (2018.08); *A61P 25/28* (2018.08); *A61P 29/00* (2018.08); *A61P 35/00* (2018.08); *A61P 37/00* (2018.08)

(21)(22) Application: 2015143430, 07.03.2014

(24) Effective date for property rights:
07.03.2014Registration date:
25.12.2018

Priority:

(30) Convention priority:
14.03.2013 US 61/781,174

(43) Application published: 18.04.2017 Bull. № 11

(45) Date of publication: 25.12.2018 Bull. № 36

(85) Commencement of national phase: 14.10.2015

(86) PCT application:
EP 2014/054440 (07.03.2014)(87) PCT publication:
WO 2014/139882 (18.09.2014)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, str. 3, OOO
"Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

DERUA Nikolya (FR),
EKMANN Bertran (FR),
BRIS Rezhinal Kristof Ksave (BE),
ZHONKUR Anes (FR),
PEKSOTO Kristof (FR),
BOK Ksave (FR)

(73) Proprietor(s):

GALAPAGO NV (BE)

(54) **NOVEL COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME FOR TREATMENT OF INFLAMMATORY DISORDERS**

(57) Abstract:

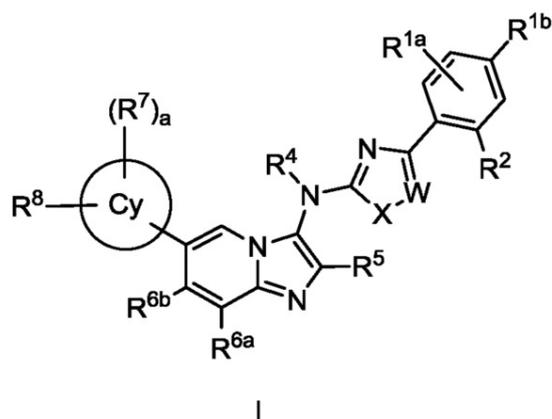
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to the field of organic chemistry, specifically to a heterocyclic compound of formula I, where R^{1a}: H or halogen; R^{1b}: halogen, C₁₋₄-alkyl (optionally substituted with three halogens), C₁₋₄-alkoxy group (optionally substituted with three halogens); X: -S-, -O- or -N=CH-; W: N or CR³, when W is N, R² is H or -CN, when W is CR³,

one of R² or R³ represents H, -CN, halogen, C₁₋₄-alkyl (optionally substituted with one substituent selected from OH or CN), -C(=O)CH₃, -C(=O)CF₃, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂, -NHC(=O)CH₃, and the other one is H or C₁₋₄-alkyl; R⁴: C₁₋₄-alkyl; R⁵: C₁₋₄-alkyl optionally substituted with one or three substituents selected from CN, halogen or -C(=O)NH₂; one of R^{6a}

or R^{6b} is selected from H, $-CH_3$ and halogen, and the other is H; Cy: 4–6 membered monocyclic heterocycloalkyl containing 1-2 heteroatoms selected from O, N and S, or 5-6 membered heterocycloalkenyl containing 1 double bond containing 1-2 heteroatoms independently selected from O, N and S; R^7 : OH, oxo, halogen and C_{1-4} -alkyl; the subscript a is 0, 1, or 2; R^8 : $-(L_1-W_1)_m-L_2-G_1$, where L_1 is absent or represents $-C(=O)-$, $-NR^i$, $-NR^hC(=O)-$ or $-SO_2-$; W_1 : C_{1-4} alkylene; the subscript m is 0 or 1; L_2 is absent or represents $-O-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)-C(=O)-$, $-C(=O)-C(=O)NR^a-$, $-NR^b-$, $-C(=O)NR^c-$, $-SO_2-$ or $-SO_2NR^e-$; G_1 : H, $-CN$, C_{1-4} -alkyl (optionally substituted with one or three substituents selected from $-CN$, OH, halogen or phenyl), C_{3-6} -cycloalkyl (optionally substituted with $-NH_2$), 5-membered heterocycloalkenyl containing 1 double bond, containing 2 heteroatoms independently selected from O and N (optionally substituted with one substituent selected from groups R^9), 4–6 membered monocyclic heterocycloalkyl containing 1-2 heteroatoms independently selected from O and N (optionally substituted with one or two substituents independently selected from the groups R^9), or a 5-membered heteroaryl containing 1–4 heteroatoms independently

selected from O, N, and S (optionally substituted with one substituent independently selected from the groups R^{10}), R^9 : oxo or R^{10} ; R^{10} : $-OH$, halogen, $-CN$, C_{1-4} -alkyl (optionally substituted with one substituent selected from OH or phenyl), C_3 -cycloalkyl, $-SO_2CH_3$, $-C(=O)C_{1-4}$ -alkoxy, $-C(=O)C_{1-4}$ -alkyl or $-NR^gC(=O)C_{1-4}$ -alkyl; and each R^a , R^b , R^c , R^e , R^g , R^h and R^i is independently selected from H and C_{1-4} -alkyl. Invention also relates to specific compounds, a pharmaceutical composition based on a compound of formula I and use thereof.



I.

EFFECT: obtaining novel heterocyclic compounds with autotaxin inhibitory activity.

15 cl, 9 tbl, 6 ex

R U 2 6 7 5 8 1 8 C 2

R U 2 6 7 5 8 1 8 C 2

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются ингибиторами аутотаксина, также известного как пирофосфатаза/фосфодиэстераза 2 эктонуклеотида (NPP2 или ENPP2), которая вовлечена в фиброзные заболевания, пролиферативные заболевания, воспалительные заболевания, аутоиммунные заболевания, респираторные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные заболевания, дерматологические расстройства и/или заболевания, ассоциированные с аномальным ангиогенезом. В настоящем изобретении также предлагаются способы получения соединения согласно изобретению, фармацевтические композиции, содержащие соединение согласно изобретению, способы профилактики и/или лечения заболеваний, включая фиброзные заболевания, пролиферативные заболевания, воспалительные заболевания, аутоиммунные заболевания, респираторные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные заболевания, дерматологические расстройства и/или заболевания, ассоциированные с аномальным ангиогенезом, посредством введения соединения согласно изобретению.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Аутотаксин (АТХ; также известный как ENPP2 (пирофосфатаза/фосфодиэстераза 2 эктонуклеотида) или лизофосфолипаза D) представляет собой белок приблизительно 120 кДа, который относится к семейству ферментов ENPP, которое состоит из семи представителей, из которых ENPP1 и ENPP3 являются наиболее близкими к АТХ. Тогда как ENPP1 и ENPP3 активны в превращении АТФ в пирофосфат (регулятор процессов минерализации и кальцификации в костях), АТХ является единственным ферментом ENPP с активностью лизофосфолипазы D (lysoPLD) и ответственен за гидролиз лизофосфатидилхолина (LPC) с получением биологически активного липида лизофосфатидиловой кислоты (LPA). Было получено несколько доказательств того, что АТХ является основным источником LPA в крови. Например, было показано, что уровни LPA и АТХ в крови у людей строго коррелировали. Кроме того, уровни LPA были снижены на 50% у мышей, несущих гетерозиготную нуль-мутацию АТХ (Tanaka et al., 2006).

[0003] Так как LPA имеет важное значение в качестве биологического медиатора, предполагается, что уровни биологически активной LPA строго контролируются в пространстве и во времени. Относительно короткое время полужизни циркулирующей LPA (приблизительно 3 минуты) у мышей соответствует такому предположению. В циркуляции, где уровни LPC очень высоки (100-200 мкМ, главным образом в связанном с альбумином состоянии), АТХ является значительно активным, но вновь продуцируемая LPA быстро распадается под действием связанных с мембранами фосфатаз, и поэтому поддерживаются низкие уровни LPA в плазме (в низком мкМ-диапазоне). Это подтверждается тем фактом, что в не содержащей клеток плазме *ex vivo* уровни LPA возрастают с равномерной скоростью. Кроме того, LPA в крови связана с сывороточным альбумином, что может дополнительно снижать уровни биологически активной LPA. Кроме такого первого уровня контроля уровней LPA пространственный контроль продукции LPA обеспечивается способностью АТХ связываться с молекулами на клеточной поверхности, такими как интегрины и гепарансульфат-протеогликан (HSP), что способствует высвобождению LPA вблизи соответствующих ей рецепторов. Некоторые доказательства подтверждают такую гипотезу. Во-первых, структурные исследования АТХ подтверждают тот факт, что структура АТХ совместима с таким процессом (Hausmann et al. 2011). Кроме того, в нескольких сообщениях показано, как АТХ вовлечен в хоминг лимфоцитов посредством взаимодействия с интегринными на

клеточной поверхности (Kanda et al. 2008). Например, было показано, что АТХ может индуцироваться на наружных эндотелиальных венах (HEV) в местах воспаления. Такой АТХ, экспрессированный в HEV, действует на HEV *in situ*, способствуя связыванию лимфоцитов с эндотелиальными клетками (Nakasaki et al. 2008). Как таковой, АТХ не только управляет образованием LPA, но благодаря таким клеточным взаимодействиям также обеспечивает специфичность передачи сигнала LPA.

[0004] АТХ широко экспрессируется, при этом наиболее высокие уровни мРНК выявляют в головном мозге, лимфатических узлах, почках и семенниках. Исходно открытый как «аутокринный фактор миграции» в клетках меланомы, АТХ оказался ключевым LPA-продуцирующим ферментом в плазме и тканях. К сожалению, эмбриональная гибель препятствовала исследованиям значения АТХ в жизни взрослого организма. Такая эмбриональная гибель отражает ключевую роль LPA в различных процессах в ходе развития, в частности, в образовании сосудов. Исследования нокаута рецепторов LPA были более информативными в отношении выяснения физиологической роли LPA. LPA действует по меньшей мере через шесть отдельных сопряженных (с G-белком) рецепторов (LPA1-6), находящихся на поверхности разных типов клеток, три из которых относятся к семейству edg-рецепторов, а три - к семейству не-edg-рецепторов. LPA взаимодействует со специфичными сопряженными с G-белком рецепторами (GPCR), а именно LPA1 (также известный как EDG2), LPA2 (также известный EDG4), LPA3 (также известный как EDG7), LPA4 (также известный как GPR23/p2y9), LPA5 (также известный как GPR92/93), LPA6 (также известный как p2y5). Также было описано, что LPA взаимодействует с тремя другими GPCR (GPR87, p2y10, GPR35). Кроме того, было показано предпочтение LPA-рецепторов конкретным видам LPA (Bandoh et al. 2000). По существу специфичность активностей LPA регулируется картиной экспрессии рецепторов и лежащего ниже пути передачи сигнала.

[0005] Основная часть ответов LPA опосредована тримерными G-белками, и такие ответы включают, но без ограничения, активацию активируемой митогенами протеинкиназы (МАРК), ингибирование/активацию аденилилциклазы (AC), активацию фосфолипазы C (PLC)/мобилизацию Ca^{2+} , высвобождение арахидоновой кислоты, активацию Akt/PKB и активацию небольших ГТФ-аз, Rho, ROCK, Rac и Ras. Другие пути, на которые влияет активация рецепторов LPA, включают белок цикла клеточного деления 42/ГТФ-связывающий белок (Cdc42), сериновую/треониновую протеинкиназу Raf протоонкогена (c-RAF), тирозиную протеинкиназу протоонкогена Src (c-src), регулируемую внеклеточными сигналами киназу (ERK), киназу фокальной адгезии (FAK), фактор обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF), киназу гликогенсинтазы 3b (GSK3b), аминоконцевую киназу c-jun (JNK), MEK, легкую цепь II миозина (MLC II), ядерный фактор kB (NF-kB), активацию рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), протеинкиназу А (PKA), протеинкиназу С (PKC) и gas-родственный субстрат 1 ботулинического токсина С3 (RAC). На фактический путь влияет тип клеток, уровень экспрессии рецептора или сигнального белка, использование рецептора и концентрация LPA (Tania et al. 2010). LPA имеет широкий диапазон физиологических действий и различные клеточные эффекты (например регуляция кровяного давления, активация тромбоцитов, сокращение гладкой мускулатуры, клеточный рост, округление клеток, ретракция нейрита, образование актиновых стресс-волокон и миграция клеток). Кроме того, было показано предпочтение рецепторов LPA по отношению к конкретным видам LPA (Bandoh et al. 2000). Исследования нокаута таких рецепторов выявило их роль в развитии костей (Gennero et al. 2011) и нейрогенезе (Matas-Rico et al. 2008), имплантации эмбрионов (Ye et al. 2005) и образовании

кровеносных и лимфатических сосудов (Sumida et al. 2010).

[0006] Что касается патофизиологии, то роль LPA и рецепторов LPA была описана в случае различных патофизиологических состояний, таких как пролиферативные заболевания, нейропатическая боль, воспаление, аутоиммунные заболевания, фиброз, направление лимфоцитов в лимфатические узлы, ожирение, диабет или образование кровеносных сосудов у эмбриона.

[0007] Роль LPA в легочном фиброзе хорошо описана в литературе, а также раскрыто вовлечение в астму. Однако авторы настоящего изобретения впервые сообщают о связи с хроническим обструктивным заболеванием легких COPD.

[0008] Несколько доказательств свидетельствуют о роли ATX в регулировании функции легких при заболевании посредством влияния на эпителиальные клетки легких, фибробласты и гладкомышечные клетки. В общем, воспалительные состояния в легких часто описывают как ассоциированные с повышенными уровнями ATX и LPA.

Инстилляцией LPC у мышей индуцирует, например, повышенные уровни ATX и LPA в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (BAL) (J. Zhao et al. 2011). Также у человека сегментарное введение LPC приводило к повышенным уровням LPA (Georas et al. 2007). В общем, роль LPA в активации эпителиальных легочных клеток, первой линии защиты от вдыхаемых вредных стимулов, в отношении повышенной продукции цитокинов и хемокинов и миграции всесторонне описана (Y. Zhao and Natarajan 2013). Экзогенная LPA стимулирует воспалительные ответы посредством регуляции экспрессии хемокинов, цитокинов и рецепторов цитокинов в эпителиальных клетках легких. Кроме модулирования воспалительных ответов LPA регулирует перестройку цитоскелета и обеспечивает защиту от повреждения легких за счет усиления целостности барьера в виде эпителиальных клеток легких и ремоделирования.

[0009] У пациента с астмой усилено высвобождение нормальных медиаторов репарации, включая LPA, или действие медиаторов репарации ненадлежащим образом продлено, что приводит к неподходящему ремоделированию дыхательных путей.

Главные структурные признаки ремоделированных дыхательных путей, наблюдаемых в случае астмы, включают утолщенную ретикулярную пластинку (структуру, подобную базальной мембране, непосредственно под эпителиальными клетками дыхательных путей), повышенное количество и активацию миофибробластов, утолщение гладкомышечного слоя, увеличенные количества слизистых желез и секреции слизи и изменения в соединительной ткани и капиллярном русле в стенках дыхательных путей.

ATX и/или LPA могут вносить вклад в такие структурные изменения дыхательных путей, например, ATX и/или LPA вовлечены в острую гиперчувствительность дыхательных путей при астме. Просвет ремоделированных дыхательных путей при астме уже из-за утолщения стенок дыхательных путей, что уменьшает поток. Кроме того, LPA вносит вклад в долговременное структурное ремоделирование и острую гиперчувствительность дыхательных путей при астме, например, LPA вносит вклад в гиперчувствительность, которая является основным признаком обострения при астме. В сообщениях, описывающих роль LPA при астме, сделаны разные выводы, от защитной роли (Y. Zhao et al. 2009) до отрицательной роли (Emo et al. 2012). Тестирование ингибиторов аутоаксина в моделях заболеваний дыхательных путей, которые описаны в настоящей публикации, позволяет выяснить эффективность такого фермента в качестве мишени лекарственных средств.

[0010] Пролиферация фибробластов и сокращение и секреция внеклеточного матрикса, стимулированные LPA, вносят вклад в фибропролиферативные признаки других заболеваний дыхательных путей, таких как перибронхиолярный фиброз, имеющий

место в случае хронического бронхита и интерстициальных заболеваний легких и тяжелой астмы. LPA играет роль в фибротических интерстициальных заболеваниях легких и облитерирующем бронхиолите, когда повышены уровни и коллагена и миофибробластов. Исследования, связанные с IPF (идиопатическим фиброзом легких), показали повышение уровней LPA в BAL-жидкости пациентов (Tager et al. 2008).
5 Дополнительные исследования нокаута LPA1 и ингибиторов выявили ключевую роль LPA в фибротических процессах в легком и были дополнены исследованиями с использованием мышей со специфичным для клеток нокаутом, у которых отсутствует АТХ в эпителиальных клетках бронхов и макрофагах. Было показано, что такие мыши
10 менее чувствительны к моделям фиброза легких (Oikonomou et al. 2012). Роль LPA в других фибротических заболеваниях (почек и кожи) основана на сходных типах наблюдений (Pradere et al. 2007), (Castelino et al. 2011). Роль LPA в ремоделировании легких связана с влиянием LPA как на фибробласты легких (через LPA1), так и на эпителиальных клетки легких (через LPA2) (M. Y. Xu et al. 2009), и было показано, что
15 LPA2 играет ключевую роль в активации TGF β в эпителиальных клетках при фибротических состояниях. Роль LPA в ремоделировании и фиброзе имеет значение при COPD, IPF и астме, заболеваниях, при которых ремоделирование легких в качестве отдаленного результата может ограничивать функцию легких. Наконец, что представляет интерес в случае заболеваний легких, у мышей АТХ является одним из
20 трех основных QTL, которые, по-видимому, ассоциированы с различиями в функции легких (Ganguly et al. 2007).

[0011] Одной областей исследований, представляющих значимый интерес, является роль передачи сигнала АТХ-LPA в случае злокачественной опухоли (Braddock 2010). Хотя специфичные для злокачественной опухоли мутации АТХ до настоящего времени
25 не идентифицированы, сверхэкспрессия АТХ или индивидуальных рецепторов LPA у мышей с ксенотрансплантатами и трансгенных мышей стимулирует образование опухолей, ангиогенез и метастазы. Наоборот, нокаут АТХ в клетках карциномы молочной железы снижает распространение их метастазов в кости. В нескольких злокачественных опухолях человека выявлены картины повышенной экспрессии АТХ
30 и/или аномальной экспрессии рецепторов LPA, которые обнаружены с использованием анализов на микроматрицах. Аутоаксин рассматривают как прометастатический фермент. Изначально он был выделен из кондиционированной среды клеток меланомы человека, которая стимулирует множество биологических активностей, включая ангиогенез и стимуляцию роста, миграции, жизнеспособности и дифференцировки
35 клеток за счет продуцирования LPA (M.-E. Lin, Herr and Chun 2010). LPA вносит вклад в образование опухолей за счет повышения подвижности и инвазивности клеток. В инициацию, прогрессирование и метастазирование злокачественной опухоли вовлечено несколько одновременных и последовательных процессов, включая пролиферацию и рост клеток, жизнеспособность и антиапоптоз, миграцию клеток, проникновение
40 чужеродных клеток в определенные ткани и/или органы и стимуляцию ангиогенеза.

[0012] Таким образом, регулирование каждого из таких процессов посредством передачи сигнала LPA при физиологических и патофизиологических состояниях подчеркивает потенциальную терапевтическую применимость модулирования путей
45 передачи сигнала LPA для лечения злокачественной опухоли. В частности, LPA вовлечена в инициацию или прогрессирование рака яичника, рака простаты, рака молочной железы, меланомы, рака головы и шеи, рака кишечника (рака прямой и ободочной кишки), рака щитовидной железы, глиобластомы, фолликулярной лимфомы и других злокачественных опухолей (Gardell, Dubin and Chun 2006; Murph et al. 2008; Kishi

et al. 2006).

[0013] Кроме того, аутоаксин вовлечен в процессы инвазии и метастазирования опухолевых клеток, так как эктопическая сверхэкспрессия аутоаксина часто наблюдается в тканях злокачественных опухолей, таких как злокачественная опухоль яичника (Vidot et al. 2010), рак молочной железы (Panupinthu, Lee and Mills 2010; Zhang et al. 2009), рак простаты (Nouh et al. 2009), рак почек, лимфома Ходжкина (Baumforth et al. 2005), гепатоклеточная карцинома (Wu et al. 2010), рак легкого (X. Xu и Prestwich 2010) и глиобластома (Kishi et al. 2006). Сверхэкспрессия аутоаксина также была обнаружена во множестве опухолей, таких как злокачественная меланома, тератокарцинома, нейробластома, немелкоклеточный рак легкого, почечноклеточная карцинома (Stassar et al. 2001).

[0014] Кроме того, экспрессия аутоаксина злокачественными клетками контролирует образование остеолитических метастазов в костях. В частности, LPA непосредственно стимулирует рост злокачественных опухолей и метастазы и дифференцировку остеокластов. Таким образом, также было обнаружено, что целенаправленное воздействие на путь передачи сигнала аутоаксина/LPA полезно для пациентов с метастазами в костях (David et al. 2010). Наконец, ингибирование аутоаксина, по-видимому, обеспечивает полезное дополнение к химиотерапии для предотвращения роста опухолей и метастазов у пациентов с высокой экспрессией аутоаксина в опухолях (Gaetano et al. 2009).

[0015] Повышающая регуляция пути передачи сигнала аутоаксина-LPA была выявлена при различных воспалительных состояниях. Например, провоспалительные эффекты LPA включают дегрануляцию тучных клеток, сокращение гладкомышечных клеток и высвобождение цитокинов из дендритных клеток. В качестве подтверждения общей роли в воспалении было показано, что активность LPA и аутоаксина индуцируется при инъекции карагинана в мышечной модели воздушного мешка, которую применяют при разработке противовоспалительных лекарственных средств, включая ингибиторы циклооксигеназ в случае артрита. Кроме того, снижение уровня LPA в плазме воздушном мешке наблюдали в такой модели воздушного мешка у крыс при использовании ингибитора аутоаксина, что подтверждает роль аутоаксина во время воспаления в качестве основного источника LPA (Gierse et al. 2010). Было обнаружено, что ингибиторы аутоаксина снижают уровни LPA и PGE2, а также уменьшают боль при воспалении.

[0016] В качестве подтверждения другой общей роли в воспалительных заболеваниях было показано, что LPA индуцирует хемотаксис Т-клеток. Было показано, что внутривенная инъекция ферментативно неактивного аутоаксина ослабляет хоминг Т-клеток в лимфоидные ткани, вероятно за счет конкуренции с эндогенным аутоаксином и проявления доминантно-негативного эффекта. В некоторых случаях аутоаксин способствует входу лимфоцитов в лимфоидные органы (Kanda et al. 2008). Таким образом, ингибитор аутоаксина может блокировать миграцию лимфоцитов во вторичные лимфоидные органы и может быть полезным при аутоиммунных заболеваниях.

[0017] В частности, при ревматоидном артрите была показана повышенная экспрессия АТХ в синовиальных фибробластах от пациентов с РА, и нарушение экспрессии АТХ в мезенхимальных клетках (включая синовиальные фибробласты) приводило к ослаблению симптомов в мышечных моделях ревматоидного артрита (Nikitopoulou et al. 2012). По существу, роль аутоаксина при ревматоидном артрите было строго установлена.

[0018] Несколько доказательств свидетельствуют о роли LPA в повреждении сосудов

и атеросклерозе. Такие доказательства относятся к роли LPA в модулировании функции эндотелиального барьера и фенотипе гладкомышечных клеток и к действию LPA в качестве слабого агониста тромбоцитов. Тромбоциты были идентифицированы как важные компоненты, в некоторых условиях участвующие в продукции LPA в циркуляции, главным образом, за счет обеспечения достаточных количеств LPC. Аутотаксин в плазме ассоциируется с тромбоцитами во время агрегации и концентрируется и активируется в артериальных тромбах, и активированные, но не находящиеся в состоянии покоя тромбоциты связывают рекомбинантный аутотаксин зависимым от интегринов образом. Экспериментальная индукция тромбоцитопении у крыс с использованием антитела против тромбоцитов снижает продукцию LPA в сыворотке почти на 50%, что свидетельствует о роли LPA во время тромбообразования. В некоторых случаях трансгенная сверхэкспрессия аутотаксина повышает уровни циркулирующей LPA и индуцирует геморрагический диатез и ослабляет тромбоз у мышей. Внутрисосудистое введение экзогенной LPA воспроизводит увеличенное время кровотечения, наблюдаемое у аутотаксин-Tg-мышей. Наконец, мыши, +/- по аутотаксину, которые имеют приблизительно 50% от нормальных уровней LPA в плазме, более склонны к тромбозу.

[0019] В дополнение к роли в свертывании крови LPA оказывает множественное воздействие на увеличение проницаемости эндотелиального монослоя и эндотелиальные клетки, в частности, в важных аспектах ангиогенеза, таких как стимуляция миграции клеток и инвазия. Кроме того, LPA также проявляет эффекты в отношении миграции и сокращения гладкомышечных клеток сосудов: опосредованная аутотаксином продукция LPA и последующая передача сигнала LPA вносят вклад в развитие сосудов за счет стимуляции миграции и инвазии эндотелиальных клеток, а также регуляции адгезионных взаимодействий с внеклеточным матриксом и гладкомышечными клетками. Например, были обнаружены сходные дефекты сосудов у дефицитных по аутотаксину мышей и у мышей, у которых отсутствуют гены, вовлеченные в миграцию и адгезию клеток (van Meeteren et al. 2006). Таким образом, ингибитор аутотаксина может быть полезным при некоторых заболеваниях, в которые вовлечена нарушенная регуляция ангиогенеза.

[0020] LPA индуцирует нейропатическую боль, а также демиелинизацию и связанные с болью изменения экспрессии белков посредством LPA1 (Inoue et al. 2008). У гетерозиготных по АТХ нокаутированных мышей обнаружено примерно 50% восстановление после индуцированной поражением нерва нейропатической боли по сравнению с мышами дикого типа. Известно, что лизофосфатидилхолин (LPC), также известный как лизолецитин, индуцирует нейропатическую боль. Обнаружено, что LPC-индуцированная нейропатическая боль частично уменьшается у гетерозиготных по нокауту АТХ мышей. Такие результаты подтверждают идею о том, что LPA продуцируется за счет аутотаксина, приводя к нейропатической боли (M.-E. Lin, Herr и Chun 2010).

[0021] Аутотаксин также вовлечен в метаболические заболевания, в частности, в ожирение и диабет (Federico et al. 2012). В некоторых случаях аутотаксин ответственен за активность лизо-PLD, высвобождаемого адипоцитами, и осуществляет паракринную регуляцию роста преадипоцитов посредством зависимого от LPA механизма. Кроме того, аутотаксин подвергается повышающей регуляции во время дифференцировки адипоцитов и при генетически обусловленном ожирении. В некоторых случаях мРНК аутотаксина подвергается повышающей регуляции в адипоцитах мышей db/db, что свидетельствует о том, что повышающая регуляция аутотаксина связана с тяжелым

фенотипом диабета типа 2 и резистентностью адипоцитов к инсулину. В некоторых случаях повышающая регуляция аутотаксина в адипоцитах ассоциирована с диабетом типа 2 у человека (Ferry et al. 2003). Биологическая взаимосвязь между адипоцитами и аутотаксином свидетельствует о применимости ингибитора аутотаксина для лечения

5 метаболических заболеваний.

[0022] Наконец, двумя другими состояниями, явно связанными с биологией аутотаксина, являются холестатический зуд (Kremer et al. 2010) и регуляция глазного давления (Iyer et al. 2012).

[0023] Современные способы терапии не удовлетворительны и поэтому сохраняется

10 необходимость в идентификации других соединений, которые могут быть применимы для лечения фибротических заболеваний, пролиферативных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, респираторных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, дерматологических расстройств, и/или заболеваний, ассоциированных с аномальным ангиогенезом. Таким образом, настоящее изобретение относится к соединениям,

15 способам их производства и фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению вместе с подходящим фармацевтическим носителем. Настоящее изобретение также относится к применению соединения согласно изобретению для приготовления лекарственного средства для лечения фибротических заболеваний,

20 пролиферативных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, респираторных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, дерматологических расстройств и/или заболеваний, ассоциированных с аномальным ангиогенезом.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0024] Настоящее изобретение основано на идентификации новых соединений и их способности действовать в качестве ингибиторов аутотаксина, и таких соединений, которые могут быть применимы для лечения фибротических заболеваний, пролиферативных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, респираторных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний,

30 нейродегенеративных заболеваний, дерматологических расстройств и/или заболеваний, ассоциированных с аномальным ангиогенезом. Настоящее изобретение также относится к способам получения таких соединений, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и способам профилактики и/или лечения фибротических заболеваний, пролиферативных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных

35 заболеваний, респираторных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, дерматологических расстройств и/или заболеваний, ассоциированных с аномальным ангиогенезом посредством введения соединений согласно изобретению.

[0025] Соответственно, в первом аспекте изобретения предлагаются соединения

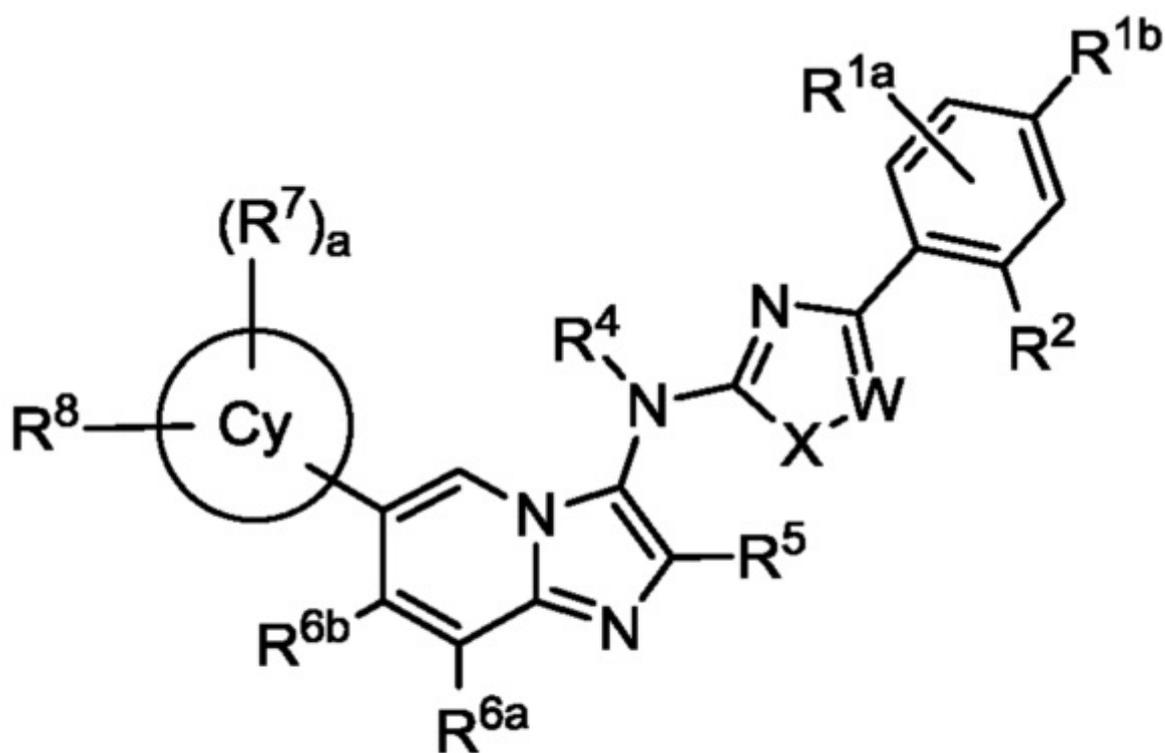
40 согласно изобретению формулы (I):

5

10

15

20



I

25

где

R^{1a} представляет собой H, галоген или C_{1-4} -алкил;

R^{1b} представляет собой:

- галоген,

30

- C_{1-4} -алкил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена), или

- C_{1-4} -алкоксигруппу (и такая алкоксигруппа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена);

X представляет собой -S-, -O-, -N=CH-, -CH=N- или -CH=CH-;

35

W представляет собой N или CR^3 ,

когда W представляет собой N, R^2 представляет собой:

- H,

- -CN,

40

- галоген,

- C_{1-4} -алкил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из OH или CN),

- $-C(=O)CH_3$,

- $-C(=O)CF_3$,

45

- $-C(=O)OCH_3$,

- $-C(=O)NH_2$ или

- $-NHC(=O)CH_3$, или

когда W представляет собой CR^3 , один из R^2 или R^3 представляет собой:

- H,
- -CN,
- галоген,
- 5 - C_{1-4} -алкил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями,

независимо выбранными из OH или CN),

- $-C(=O)CH_3$,
- $-C(=O)CF_3$,
- 10 - $-C(=O)OCH_3$,
- $-C(=O)NH_2$,
- $-NHC(=O)CH_3$,

и другой представляет собой H или C_{1-4} -алкил;

15 R^4 представляет собой C_{1-4} -алкил;

R^5 представляет собой C_{1-4} -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из CN, OH, галогена или $-C(=O)NH_2$;

20 один из R^{6a} и R^{6b} выбран из H, $-CH_3$ и галогена, и другой представляет собой H;

Su представляет собой:

- C_{4-10} -циклоалкил,
- 4-10-членный моно- или бициклический гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, или

25 - 4-7-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 двойную связь, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S;

каждый R^7 независимо выбран из:

- OH,
- оксогруппы,
- 30 - галогена и
- C_{1-4} -алкила (необязательно замещенного одним или несколькими заместителями,

независимо выбранными из OH или C_{1-4} -алкоксигруппы);

нижний индекс a означает 0, 1 или 2;

35 R^8 представляет собой $-(L_1-W_1)_m-L_2-G_1$,

где

- L_1 отсутствует или представляет собой -O-, $-C(=O)-$, $-NR^i$, $-NR^hC(=O)-$ или $-SO_2-$;
- W_1 представляет собой C_{1-4} -алкилен;

40 - нижний индекс m означает 0 или 1;

- L_2 отсутствует или представляет собой -O-, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)-C$

$(=O)-$, $-C(=O)-C(=O)NR^a$, $-NR^b$, $-C(=O)NR^c$, $-NR^dC(=O)-$, $-NR^jC(=O)O-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^e$ -

или $-NR^fSO_2-$;

45 G_1 представляет собой

- H,
- -CN,

- C₁₋₄-алкил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -CN, OH, галогена или фенила),

- C₃₋₇-циклоалкил (и такой циклоалкил необязательно замещен -NH²),

5 - 5-6-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 двойную связь, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S (и такой гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из групп R⁹),

10 - 4-10-членный моно-, би- или спироциклический гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S (и такой гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из групп R⁹), или

15 - 5-6-членный гетероарил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S (и такой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из групп R¹⁰),

каждый R⁹ представляет собой оксогруппу или R¹⁰;

каждый R¹⁰ представляет собой:

20 - -OH,

- галоген,

- -CN,

- C₁₋₄-алкил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из OH, галогена или фенила),

25 - C₁₋₄-алкоксигруппу,

- C₃₋₇-циклоалкил,

- фенил,

- -SO₂CH₃,

30 - -C(=O)C₁₋₄-алкоксигруппу,

- -C(=O)C₁₋₄-алкил, или

- NR^gC(=O)C₁₋₄-алкил, и

каждый R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ и R^j независимо выбран из H и C₁₋₄-алкила.

35 [0026] В одном аспекте соединения согласно изобретению являются ингибиторами аутоаксина. Кроме того, соединения согласно изобретению могут иметь низкий клиренс, что, вероятно, в результате обеспечивает низкие уровни терапевтических доз.

[0027] В более конкретном аспекте соединения согласно изобретению активны *in vivo* против IPF и/или COPD.

40 [0028] В конкретном аспекте предлагаются соединения согласно изобретению для применения с целью профилактики и/или лечения фибротических заболеваний, пролиферативных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, респираторных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, дерматологических расстройств и/или заболеваний, ассоциированных с аномальным ангиогенезом.

45 [0029] В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению и фармацевтический носитель, эксципиент или разбавитель. В конкретном аспекте фармацевтическая

композиция может дополнительно содержать другие терапевтически активные ингредиенты, подходящие для применения в сочетании с соединениями согласно изобретению. В более конкретном аспекте дополнительным терапевтически активным ингредиентом является средство для лечения фибротических заболеваний, пролиферативных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, респираторных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, дерматологических расстройств и/или заболеваний, ассоциированных с аномальным ангиогенезом.

[0030] Кроме того, соединения согласно изобретению, применимые в фармацевтических композициях и способах лечения, описанных в настоящей публикации, являются фармацевтически приемлемыми при приготовлении и применении.

[0031] В следующем аспекте изобретения настоящее изобретение относится к способу лечения млекопитающего, в частности, человека, пораженного состоянием, выбранным из состояний, перечисленных в настоящем описании, и в частности, фибротических заболеваний, пролиферативных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, респираторных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, дерматологических расстройств и/или заболеваний, ассоциированных с аномальным ангиогенезом, и такой способ включает в себя введение эффективного количества фармацевтической композиции или соединений согласно изобретению, которые описаны в настоящей публикации.

[0032] Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению и подходящий фармацевтический носитель, эксципиент или разбавитель для применения в медицине. В конкретном аспекте фармацевтическая композиция предназначена для применения с целью профилактики и/или лечения фибротических заболеваний, пролиферативных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, респираторных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, дерматологических расстройств и/или заболеваний, ассоциированных с аномальным ангиогенезом.

[0033] В дополнительных аспектах настоящее изобретение относится к способам синтеза соединений согласно изобретению с использованием соответствующих протоколов и путей синтеза, описанных в настоящем описании далее.

[0034] Другие цели и преимущества будут очевидны специалистам в данной области на основании рассмотрения последующего подробного описания.

[0035] Следует иметь в виду, что соединения согласно изобретению могут метаболизироваться с образованием биологически активных метаболитов.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0036] Подразумевается, что нижеследующие термины имеют значения, представленные ниже, и полезны для понимания описания и предполагаемого объема настоящего изобретения.

[0037] При описании изобретения, которое может включать описание соединений, фармацевтических композиций, содержащих такие соединения, и способов применения таких соединений и композиций, следующие термины, если они присутствуют, имеют следующие значения, если не указано иное. Следует также понимать, что в случае описания в настоящей публикации любой из компонентов, определенных ниже, может быть замещен различными заместителями, и что соответствующие определения предназначены для включения таких замещенных компонентов в объем изобретения,

который указан ниже. Если не указано иное, термин «замещенный» следует определять как указано ниже. Следует также понимать, что термины «группы» и «радикалы» можно считать взаимозаменяемыми при использовании в настоящем описании.

[0038] Формы единственного числа могут быть использованы в настоящем описании по отношению к одному или более чем одному (т.е. по меньшей мере одному) из грамматических объектов в настоящей публикации. В качестве примера «аналог» означает один аналог или более одного аналога.

[0039] В используемом в настоящем описании смысле термин «LPA» относится к лизофосфатидиловой кислоте, которая является представителем получаемых из мембран биологически активных липидных медиаторов, которые дополнительно включают сфингозин-1-фосфат (SIP), лизофосфатидилхолин (LPC) и сфингозилфосфорилхолин (SPC). LPA взаимодействует со специфичными сопряженными с G-белком рецепторами (GPCR), а именно LPA₁, LPA₂, LPA₃, LPA₄, LPA₅, LPA₆, LPA₇, LPA₈, аутокринным и паракринным образом, активируя внутриклеточные пути передачи сигналов, и в свою очередь вызывает различные биологические ответы.

[0040] «Алкил» означает линейный или разветвленный алифатический углеводород с указанным количеством атомов углерода. Конкретные алкильные группы имеют от 1 до 8 атомов углерода. Более конкретно группа представляет собой низший алкил, который имеет от 1 до 6 атомов углерода. Дополнительная конкретная группа имеет от 1 до 4 атомов углерода. Примеры групп с линейной цепью включают метил, этил, н-пропил и н-бутил. «Разветвленный» означает, что одна или несколько низших алкильных групп, таких как метил, этил, пропил или бутил, связаны с линейной цепью алкила, примеры групп с разветвленной цепью включают изопропил, изобутил, трет-бутил и изоамил.

[0041] «Алкоксигруппа» относится к группе -OR²⁶, где R²⁶ представляет собой алкил с указанным количеством атомов углерода. Конкретными алкоксигруппами являются метокси-, этокси-, н-пропокси-, изопропокси-, н-бутокси-, трет-бутокси-, втор-бутокси-, н-пентокси-, н-гексокси- и 1,2-диметилбутоксигруппа. Конкретными алкоксигруппами являются низкие алкоксигруппы, т.е. имеющие от 1 до 6 атомов углерода. Дополнительные конкретные алкоксигруппы имеют от 1 до 4 атомов углерода.

[0042] «Алкилен» относится к дивалентным группам радикалов алкенов, имеющим указанное количество атомов углерода, в частности, имеющим от 1 до 6 атомов углерода и более конкретно от 1 до 4 атомов углерода, которые могут иметь линейную цепь или могут быть разветвленными. Примерами для такого термина являются такие группы, как метилен (-CH₂-), этилен (-CH₂-CH₂-) или -CH(CH₃)- и тому подобные.

[0043] «Алкенил» относится к моновалентным олефинно-(ненасыщенным) углеводородным группам с указанным количеством атомов углерода. Конкретный алкенил имеет от 2 до 8 атомов углерода, и более конкретно, от 2 до 6 атомов углерода, и может быть с линейной цепью или разветвленным и имеет, по меньшей мере, 1 и в частности, от 1 до 2 участков олефиновой ненасыщенности. Конкуренционные алкенильные группы включают этенил (-CH=CH₂), н-пропенил (-CH₂CH=CH₂), изопропенил (-C(CH₃)=CH₂) и тому подобные.

[0044] «Аминогруппа» относится к радикалу -NH₂.

[0045] «Арил» относится к моновалентной ароматической углеводородной группе, получаемой посредством удаления одного атома углерода из исходной ароматической циклической системы. В частности, арил относится к ароматической кольцевой структуре, моноциклической или полициклической, с указанным количеством атомов

в цикле. В частности, термин включает группы, которые содержат от 6 до 10 членов в цикле. В том случае, когда арильная группа представляет собой моноциклическую кольцевую систему, она предпочтительно содержит 6 атомов углерода. В частности, арильные группы включают фенил, нафтил, инденил и тетрагидронафтил.

5 [0046] «Циклоалкил» относится к неароматической кольцевой структуре углеводородного остатка, моноциклической или полициклической, с указанным количеством атомов в цикле. Циклоалкил может иметь от 3 до 10 атомов углерода, и в частности, от 3 до 7 атомов углерода. Такие циклоалкильные группы включают в качестве примера структуры с одним циклом, такие как циклопропил, циклобутил, 10 циклопентил, циклогексил и циклогептил.

[0047] «Цианогруппа» относится к радикалу -CN.

[0048] «Галоген» относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) и йоду (I). Конкретными галогеновыми группами являются либо фтор, либо хлор.

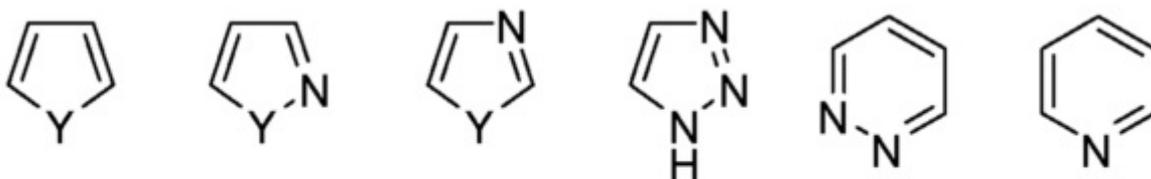
[0049] «Гетеро» при использовании для описания соединения или группы, 15 присутствующей в соединении, означает, что один или несколько атомов углерода в соединении или группе был заменен гетероатомом азота, кислорода или серы. Термин «гетеро» может быть применен по отношению к любой из углеводородных групп, описанных выше, таких как алкил, например, гетероалкил, циклоалкил, например, гетероциклоалкил, арил, например, гетероарил, и тому подобным, имеющим от 1 до 4, 20 и в частности от 1 до 3 гетероатомов, более типично 1 или 2 гетероатома, например один гетероатом.

[0050] «Гетероарил» означает ароматическую кольцевую структуру, моноциклическую или полициклическую, которая содержит один или несколько гетероатомов, независимо 25 выбранных из O, N и S, и указанное количество атомов в цикле. В частности, ароматическая кольцевая структура может иметь от 5 до 10 членов в цикле. Гетероарильная группа может представлять собой, например, пятичленную или шестичленную моноциклическую кольцевую или бициклическую структуру, образованную из конденсированных пяти- и шестичленных циклов или двух 30 конденсированных шестичленных циклов или, в качестве дополнительного примера, двух конденсированных пятичленных циклов. Каждый цикл может содержать до четырех гетероатомов, обычно выбранных из азота, серы и кислорода. Обычно гетероарильный цикл может содержать до 4 гетероатомов, более типично до 3 гетероатомов, обычно до 2, например, единственный гетероатом. В одном варианте гетероарильный цикл содержит, по меньшей мере, один атом азота в цикле. Атомы азота в гетероарильных 35 циклах могут иметь основные свойства, как в случае имидазола или пиридина, или по существу не основные свойства, как в случае азота индола или пиррола. В общем, количество атомов азота с основными свойствами, присутствующих в гетероарильной группе, включая любые аминогруппы в качестве заместителей в цикле, может быть меньше пяти. Примеры пятичленных моноциклических гетероарильных групп включают 40 без ограничения группы пиррола, фурана, тиофена, имидазола, фуразана, оксазола, оксадиазола, оксатриазола, изоксазола, тиазола, изотиазола, тиадиазола, пиразола, триазола и тетразола. Примеры шестичленных моноциклических гетероарильных групп включают без ограничения пиридин, пиразин, пиридазин, пиримидин и триазин. Конкретные примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих пятичленный 45 цикл, конденсированный с другим пятичленным циклом, включают без ограничения имидазотиазол и имидазоимидазол. Конкретные примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих шестичленный цикл, конденсированный с пятичленным циклом, включают без ограничения группы бензофурана, бензотиофена,

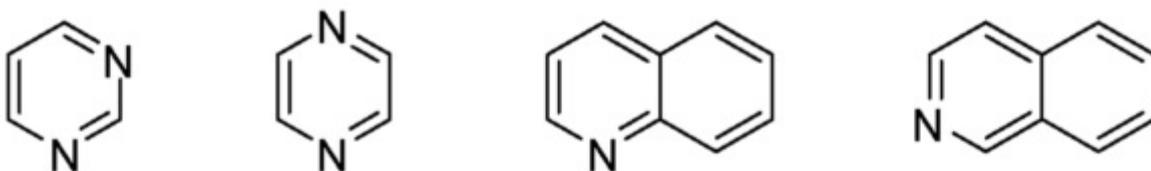
бензоимидазола, бензоксазола, изобензоксазола, бензизоксазола, бензтиазола, бензизотиазола, изобензофурана, индола, изоиндола, изоиндолона, индолизина, индолина, изоиндолина, пурина (например аденина, гуанина), индазола, имидазопиридинов, имидазопиримидинов, имидазопиразинов, пиазолопиримидина, триазолопиримидина, бензодиоксола и пиазолопиридина. Конкретные примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих два конденсированных шестичленных цикла, включают без ограничения группы хинолина, изохинолина, хромана, тиохромана, хромена, изохромена, хромана, изохромена, бензодиоксана, хинолизина, бензоксазина, бензодиазина, пиридопиридина, хиноксалина, хиназолина, циннолина, фталазина, нафтиридина и птеридина. Конкретными гетероарильными группами являются группы, полученные из тиофена, пиррола, бензотиофена, бензофурана, индола, пиридина, хинолина, имидазола, тиазола, оксазола и пиазина.

[0051] Примеры типичных гетероариллов включают следующие гетероариллы:

15

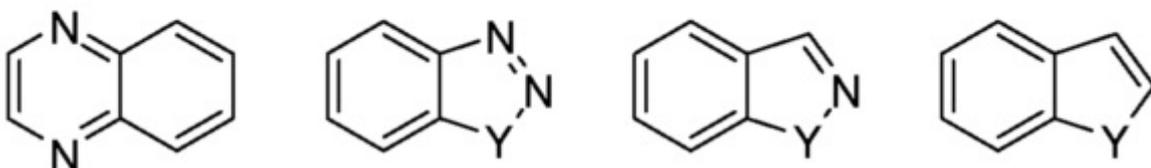


20



25

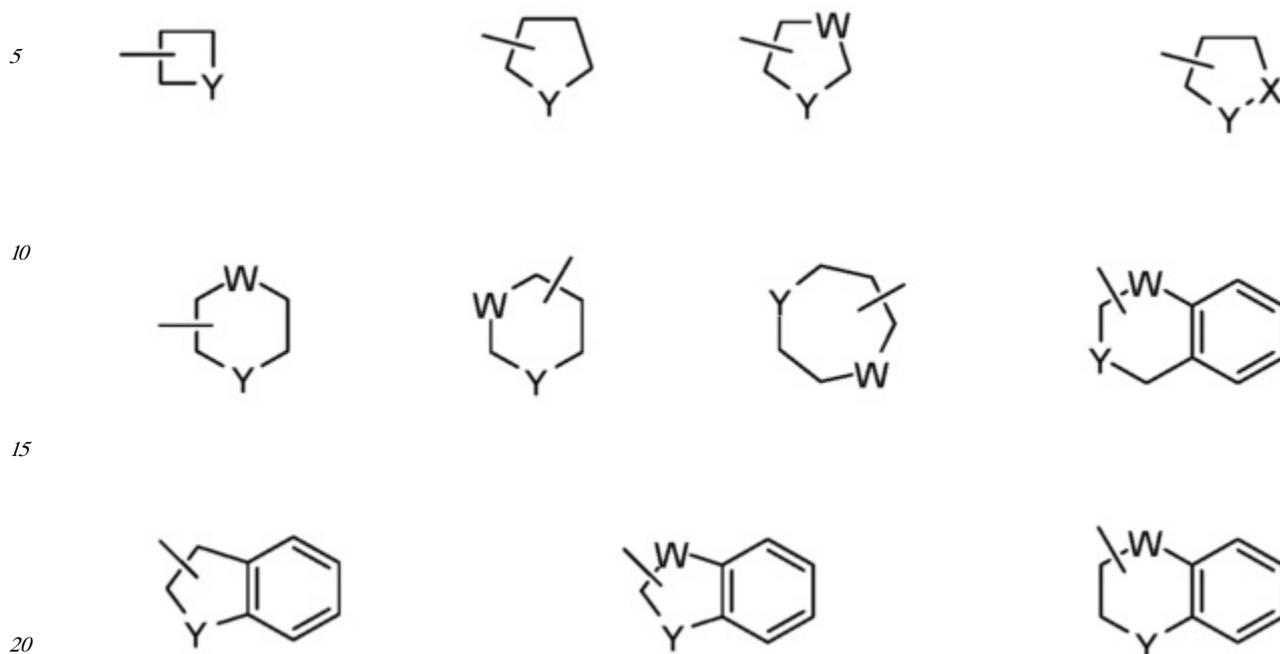
30



где каждый Y выбран из >C(=O), NH, O и S.

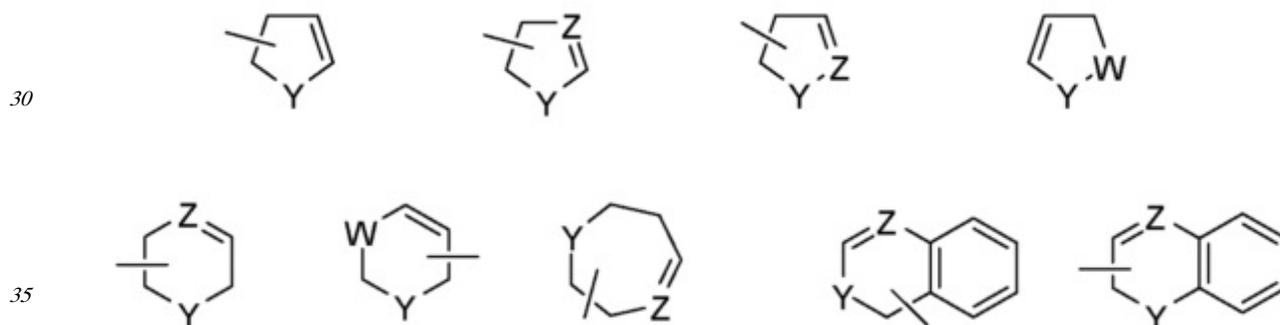
[0052] В используемом в настоящем описании смысле термин «гетероциклоалкил» означает стабильную неароматическую кольцевую структуру, моноциклическую или полициклическую, которая содержит один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, и указанное количество атомов в цикле. Неароматическая циклическая структура может иметь от 4 до 10 членов цикла, и в частности от 4 до 7 членов цикла. Конденсированная гетероциклическая кольцевая система может содержать карбоциклические кольца и нуждается в наличии только одного гетероциклического кольца. Примеры гетероциклических колец включают без ограничения морфолин, пиперидин (например 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил и 4-пиперидинил), пирролидин (например 1-пирролидинил, 2-пирролидинил и 3-пирролидинил), пирролидон, пиран, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, диоксан, тетрагидропиран (например 4-тетрагидропиранил), имидазолин, имидазолидинон, оксазолин, тиазолин, 2-пиазолин, пиазолидин, пиперазин и N-алкилпиперазины, такие как N-метилпиперазин. Дополнительные примеры включают тиоморфолин и его S-оксид и S,S-диоксид (в частности тиоморфолин). Дополнительные примеры включают азетидин,

пиперидон, пиперазон и N-алкилпиперидины, такие как N-метилпиперидин. Конкретные примеры гетероциклоалкильных групп показаны в следующих иллюстративных примерах:



где каждый W выбран из CH_2 , NH, O и S; и каждый Y выбран из NH, O, $\text{C}(=\text{O})$, SO_2 и S.

[0053] В используемом в настоящем описании смысле термин «гетероциклоалкенил» означает «гетероциклоалкил», который содержит по меньшей мере одну двойную связь. Конкретные примеры гетероциклоалкенильных групп показаны в следующих иллюстративных примерах:



где каждый W выбран из CH_2 , NH, O и S; каждый Y выбран из NH, O, $\text{C}(=\text{O})$, SO_2 и S; и каждый Z выбран из N или CH.

[0054] «Гидроксил» относится к радикалу -OH.

[0055] «Оксогруппа» относится к радикалу =O.

[0056] «Замещенный» относится к группе, в которой один или несколько атомов водорода, каждый независимо, замещены одним и тем же или разными заместителями.

[0057] «Сульфо-» или «сульфовая кислота» относится к такому радикалу, как $-\text{SO}_3\text{H}$.

[0058] «Тиол» относится к группе -SH.

[0059] В используемом в настоящем описании смысле термин «замещенный одним или несколькими» относится к одному-четырем заместителям. В одном варианте термин относится к одному-трем заместителям. В следующих вариантах термин относится к

одному или двум заместителям. В еще одном варианте термин относится к одному заместителю.

[0060] «Тиоалкоксигруппа» относится к группе $-SR^{26}$, где R^{26} представляет собой алкил с указанным количеством атомов углерода. Конкретными тиоалкоксигруппами являются тиометокси-, тиоэтокси-, н-тиопропокси, изотиопропокси-, н-тиобутокси-, трет-тиобутокси-, втор-тиобутокси-, н-тиопентокси-, н-тиогексокси- и 1,2-диметилтиобутоксигруппа. Более конкретные тиоалкоксигруппы включают низшую тиоалкоксигруппу, т.е. группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. Дополнительные конкретные алкоксигруппы имеют от 1 до 4 атомов углерода.

[0061] Специалисту в области органического синтеза будет понятно, что максимальное количество гетероатомов в стабильном химически возможном гетероциклическом кольце, ароматическом или неароматическом, определяется размером цикла, степенью ненасыщенности и валентностью гетероатомов. В общем, гетероциклическое кольцо может иметь от одного до четырех гетероатомов, при условии, что гетероароматический цикл химически возможен и стабилен.

[0062] «Фармацевтически приемлемый» означает одобренный или может быть одобрен регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или соответствующим органом не в США, а в других странах, или указана в Фармакопее США или других общеизвестных фармакопеех для применения на животных, и более конкретно на человеке.

[0063] «Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения согласно изобретению, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает требуемой фармакологической активностью исходного соединения. В частности, такие соли являются нетоксичными, могут представлять собой неорганические или органические кислотнo-аддитивные соли и основно-аддитивные соли. В частности, такие соли включают: (1) кислотнo-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобные; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, капроновая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная, трет-Бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота, и тому подобные; или (2) соли, образуемые в том случае, когда протон кислоты, присутствующий в исходном соединении, либо заменяется ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом аммония; либо координирует с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, N-метилглюкамин и тому подобные. Соли дополнительно содержат, только в качестве примера, натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний и тому подобное; и в том случае, когда соединение содержит основную функциональную группу, соли нетоксичных

органических или неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и тому подобные. Термин «фармацевтически приемлемый катион» относится к приемлемому катионному противоиону кислотной функциональной группы. Примерами таких катионов являются катионы натрия, калия, кальция, магния, аммония, тетраалкиламмония и тому подобные.

[0064] «Фармацевтически приемлемый наполнитель» относится к разбавителю, адьюванту, эксципиенту или носителю, с которым вводят соединение согласно изобретению.

[0065] Термин «пролекарства» относится к соединениям, включая производные соединений согласно изобретению, которые имеют отщепляемые группы и в результате сольволиза или в физиологических условиях становятся соединениями согласно изобретению, которые являются фармацевтически активными *in vivo*. Такие примеры включают без ограничения производные в виде сложных холиновых эфиров и тому подобные, сложные эфиры N-алкилморфолина и тому подобные.

[0066] «Сольват» относится к формам соединения, которые ассоциированы с растворителем, обычно в результате реакции сольволиза. Такая физическая ассоциация включает образование водородных связей. Обычные растворители включают воду, этанол, уксусную кислоту и тому подобное. Соединения согласно изобретению могут быть получены, например, в кристаллической форме и могут быть сольватированы или гидратированы. Подходящие сольваты включают фармацевтически приемлемые сольваты, такие как гидраты, и дополнительно включают как стехиометрические сольваты и нестехиометрические сольваты. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Термин «сольват» охватывает как сольваты в водной фазе, так и изолируемые сольваты. Типичные сольваты включают гидраты, этанолаты и метанолаты.

[0067] Термин «субъект» включает человека. Термины «человек», «пациент» и «субъект» используют в настоящем описании взаимозаменяемо.

[0068] «Эффективное количество» означает количество соединения согласно изобретению, которое при введении субъекту для лечения заболевания достаточно для осуществления лечения заболевания. «Эффективное количество» может варьировать в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, и возраста, массы и т.д. субъекта, подвергаемого лечению.

[0069] «Предотвращение» относится к снижению риска возникновения или развития заболевания или расстройства (т.е. приведению к такому результату, чтобы по меньшей мере один из клинических симптомов заболевания не развивался у субъекта, который может быть подвергнут воздействию агента, вызывающего заболевание, или который предрасположен к заболеванию до возникновения заболевания).

[0070] Термин «профилактика» является родственным термину «предотвращение», и относится к определенным мерам или способу, целью которого является предотвращение, а не лечение заболевания или излечение от заболевания. Не ограничивающие примеры профилактических мер могут включать введение вакцин; введение низкомолекулярного гепарина госпитализированным пациентам, подвергаемым риску тромбоза вследствие, например, потери подвижности; и введение противомаларийного средства, такого как хлорохин, перед посещением географической области, в которой малярия является эндемичной или в которой высок риск контакта с малярией.

[0071] «Процесс лечения» или «лечение» любого заболевания или расстройства

относится в одном варианте к ослаблению заболевания или расстройства (т.е. задержке заболевания или уменьшению проявления, степени или тяжести по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте «процесс лечения» или «лечение» относится к ослаблению по меньшей мере одного физического параметра, который может не ощущаться субъектом. В следующем варианте «процесс лечения» или «лечение» относится к модулированию заболевания или расстройства, либо физически (например стабилизация ощущаемого симптома), физиологически (например стабилизация физического параметра) или и физически и физиологически. В следующем варианте «процесс лечения» или «лечение» относится к замедлению прогрессирования заболевания.

[0072] В используемом в настоящем описании смысле термин «фибротические заболевания» относится к заболеваниям, характеризующимся избыточным рубцеванием вследствие избыточной продукции, отложения и уплотнения внеклеточного матрикса, которые ассоциированы с аномальным накоплением клеток и/или фибронектина, и/или коллагена, и/или повышенного привлечения фибробластов, и термин охватывает без ограничения фиброз отдельных органов или тканей, таких как сердце, почка, печень, суставы, легкое, ткань плевры, ткань брюшины, кожа, роговица, сетчатка, мышцы и скелетные кости и пищеварительный тракт. В частности, термин фибротические заболевания относится к идиопатическому легочному фиброзу (IPF); кистозному фиброзу, другим диффузным паренхиматозным заболеваниям легких разной этиологии, включая ятрогенный индуцированный лекарственными средствами фиброз, профессиональный и/или индуцированный факторами окружающей среды фиброз, гранулематозные заболевания (саркоидоз, аллергический альвеолит), коллагеноз сосудов, альвеолярный протеиноз, гранулематоз из клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматоз, наследственные болезни (синдром Германского-Пудлака, туберозный склероз, нейрофиброматоз, метаболические расстройства накопления, семейное интерстициальное легочное заболевание); индуцированному излучением фиброзу; хроническому обструктивному легочному заболеванию (COPD); склеродермии; индуцированному блеомицином легочному фиброзу; хронической астме; силикозу; индуцированному асбестозом легочному фиброзу; острому респираторному дистресс-синдрому (ARDS); фиброзу почек; тубулоинтерстициальному фиброзу; гломерулярному нефриту; фокально-сегментарному гломерулосклерозу; IgA-нефропатии; гипертензии; синдрому Альпорта; фиброзу кишки; фиброзу печени; циррозу; индуцированному алкоголем фиброзу печени; токсическому/индуцированному лекарственными средствами фиброзу печени; гемохроматозу; неалкогольному стеатогепатиту (NASH); поражению желчных протоков; первичному билиарному циррозу; индуцированному инфекцией фиброзу печени; индуцированному вирусами фиброзу печени; и аутоиммунному гепатиту; рубцеванию роговицы; гипертрофическому рубцу; болезни Дюпюитрена, келоидам, кожному фиброзу; кожной склеродермии; системному склерозу, поражению спинного мозга/фиброзу; миелофиброзу; рестенозу сосудов; атеросклерозу; артериосклерозу; гранулематозу Вегенера; болезни Пейрони или хроническому лимфоцитарному заболеванию. Более конкретно термин «фибротические заболевания» относится к идиопатическому легочному фиброзу (IPF).

[0073] В используемом в настоящем описании смысле термин «пролиферативное заболевание(я)» относится к таким состояниям, как злокачественная опухоль (например лейкомыосаркома матки или рак простаты), миелолиферативные расстройства (например истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и миелофиброз), лейкоз (например острый миелоидный лейкоз, острый и хронический лимфобластный

лейкоз), множественная миелома, псориаз, рестеноз, склеродермия или фиброз. В частности, термин относится к злокачественной опухоли, лейкозу, множественной миеломе и псориазу.

[0074] В используемом в настоящем описании смысле термин «злокачественная опухоль» относится к злокачественному или доброкачественному росту клеток в коже или в органах тела, например, но без ограничения, молочной железе, простате, легком, почке, поджелудочной железе, желудке или кишечнике. Злокачественная опухоль имеет тенденцию к инфильтрации в соседнюю ткань и распространению (метастазированию) в отдаленные органы, например в кость, печень, легкое или головной мозг. В используемом в настоящем описании смысле термин злокачественная опухоль включает как метастазирующие типы опухолевых клеток (такие как, без ограничения, меланома, лимфома, лейкоз, фибросаркома, рабдомиосаркома и мастоцитомы), так и типы тканевой карциномы (такие как, без ограничения, рак прямой и ободочной кишки, рак простаты, мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря, рак почек, рак желудка, глиобластома, первичный рак печени, рак яичника, рак простаты и лейомиосаркому матки). В частности, термин «злокачественная опухоль» относится к острому лимфобластному лейкозу, острому миелоидному лейкозу, карциноме коры надпочечников, раку анального канала, раку аппендикса, астроцитомам, атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, базальноклеточной карциноме, раку желчных протоков, раку мочевого пузыря, раку костей (остеосаркоме и злокачественной фиброзной гистиоцитоме), глиоме створа головного мозга, опухолям головного мозга, опухолям головного и спинного мозга, раку молочной железы, опухолям бронхов, лимфоме Беркитта, раку шейки матки, хроническому лимфоцитарному лейкозу, хроническому миелогенному лейкозу, раку ободочной кишки, раку прямой и ободочной кишки, краниофарингиоме, кожной Т-клеточной лимфоме, эмбриональным опухолям, раку эндометрия, эпендимобластоме, эпендимоме, раку пищевода, семейству опухолей саркомы Юинга, раку глаз, ретинобластоме, раку желчного пузыря, раку желудка, карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), опухоли желудочно-кишечного тракта из клеток стромы, опухоли из зародышевых клеток, глиоме, лейкозу ворсистых клеток, раку головы и шеи, гепатоклеточному раку (печени), лимфоме Ходжкина, гипофарингеальному раку, внутриглазной меланоме, карциноме островковых клеток (эндокринная поджелудочная железа), саркоме Капоши, раку почек, лангергансоклеточному гистиоцитозу, раку гортани, лейкозу, острому лимфобластоидному лейкозу, острому миелоидному лейкозу, хроническому лимфоцитарному лейкозу, хроническому миелогенному лейкозу, лейкозу ворсистых клеток, раку печени, немелкоклеточному раку легкого, мелкоклеточному раку легкого, лимфоме Беркитта, кожной Т-клеточной лимфоме, лимфоме Ходжкина, неходжкинской лимфоме, лимфоме, макроглобулинемии Вальденстрема, медуллобластоме, медуллоэпителиоме, меланоме, мезотелиоме, раку ротовой полости, хроническому миелогенному лейкозу, миелоидному лейкозу, множественной меланоме, раку носоглотки, нейробластоме, немелкоклеточному раку легкого, раку ротовой полости, раку ротовой полости и глотки, остеосаркоме, злокачественной фиброзной гистиоцитоме кости, раку яичника, эпителиальному раку яичника, герминогенной опухоли яичника, потенциально низкоклеточной опухоли яичника, раку поджелудочной железы, папилломатозу, раку парашитовидной железы, раку полового члена, раку глотки, паренхиматозным опухолям шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластоме и супратенториальным примитивным

нейроэктодермальным опухолям, опухоли гипофиза, неоплазме из плазматических клеток/множественной миеломе, плевроролечной бластоме, первичной лимфоме центральной нервной системы, раку простаты, раку прямой кишки, почечноклеточному раку (почек), ретинобластоме, рабдомиосаркоме, раку слюнных желез, саркоме, 5 семейству опухолей саркомы Юинга, саркоме Капоши, синдрому Сезари, раку кожи, мелкоклеточному раку легкого, раку тонкого кишечника, саркоме мягких тканей, плоскоклеточной карциноме, раку желудка, супратенториальным примитивным нейроэктодермальным опухолям, Т-клеточной лимфоме, раку семенников, раку горла, тимоме и карциноме тимуса, раку щитовидной железы, раку мочеиспускательного 10 канала, раку матки, саркоме матки, вагинальному раку, раку вульвы, макроглобулинемии Вальденстрема и опухоли Вильмса.

[0075] В используемом в настоящем описании смысле термин «лейкоз» относится к неопластическим заболеваниям крови и кровеобразующих органов. Такие заболевания могут вызывать нарушение функции костного мозга и иммунной системы, что делает 15 хозяина высоко чувствительным к инфекции и кровотечению. В частности, термин «лейкоз» относится к острому миелоидному лейкозу (AML) и острому лимфобластному лейкозу (ALL) и хроническому лимфобластному лейкозу (CLL).

[0076] В используемом в настоящем описании смысле термин «воспалительные заболевания» относится к группе состояний, включающих ревматоидный артрит, 20 остеоартрит, ювенильный идиопатический артрит, псориаз, псориазический артрит, аллергическое заболевание дыхательных путей (например астму, ринит), хроническое обструктивное легочное заболевание (COPD), воспалительные заболевания кишечника (например болезнь Крона, язвенный колит), вызываемые эндотоксинами патологические состояния (например осложнения после шунтирования или хронические вызванные 25 эндотоксинами состояние, которые вносят, например, вклад в хроническую сердечную недостаточность) и родственные заболевания, в которые вовлечены хрящи, такие как хрящи суставов. В частности, термин относится к ревматоидному артриту, остеоартриту, аллергическому заболеванию дыхательных путей (например астме), хроническому обструктивному легочному заболеванию (COPD) и воспалительным заболеваниям 30 кишечника (например болезни Крона и язвенному колиту). Более конкретно термин относится к ревматоидному артриту и хроническому обструктивному легочному заболеванию (COPD).

[0077] В используемом в настоящем описании смысле термин «аутоиммунное заболевание(я)» относится к группе заболеваний, включающих обструктивное 35 заболевание дыхательных путей, включая такие состояния, как COPD, астма (например эндогенная астма, экзогенная астма, вызываемую пылью астму, астму у детей), в частности, хроническая или трудноизлечимая астма (например поздняя астма и гиперчувствительность дыхательных путей), бронхит, включая бронхиальную астму, системную красную волчанку (SLE), кожную красную волчанку, волчаночный нефрит, 40 дерматомиозит, синдром Шегрена, рассеянный склероз, псориаз, болезнь сухих глаз, сахарный диабет типа I и ассоциированные с ним осложнения, атопическую экзему (атопический дерматит), тиреоидит (тиреоидит Хашимото и аутоиммунные тиреоидит), контактный дерматит и экзематозный дерматит, воспалительное заболевание кишечника (например болезнь Крона и язвенный колит), атеросклероз и боковой амиотрофический 45 склероз. В частности, термин относится к COPD, астме, системной красной волчанке, сахарному диабету типа I и воспалительному заболеванию кишечника.

[0078] В используемом в настоящем описании смысле термин «респираторное заболевание» относится к заболеваниям, влияющим на органы, которые вовлечены в

дыхание, такие как нос, горло, гортань, евстахиева труба, трахея, бронхи, легкие, связанные с дыханием мышцы (например диафрагма и межреберные мышцы) и нервы. В частности, примеры респираторных заболеваний включают астму, респираторный дистресс-синдром взрослых и аллергическую (экзогенную) астму, неаллергическую (эндогенную) астму, острую тяжелую астму, хроническую астму, клиническую астму, ночную астму, индуцированную аллергенами астму, аспириновую астму, астму физического усилия, изокапническую гипервентиляцию, холодовую астму, астму у взрослых, кашлевую астму, профессиональную астму, стероид-резистентную астму, сезонную астму, сезонный аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит, хроническое обструктивное легочное заболевание, включая хронический бронхит или эмфизему, легочную гипертензию, интерстициальный легочный фиброз и/или воспаление дыхательных путей, кистозный фиброз и гипоксию.

[0079] В используемом в настоящем описании смысле термин «аллергия» относится к группе состояний, характеризующихся расстройством иммунной системы в виде гиперчувствительности, включая аллергическое заболевание дыхательных путей (например астму, ринит), синусит, экзему и крапивницу, а также пищевые аллергии или аллергии к яду насекомых.

[0080] В используемом в настоящем описании смысле термин «астма» относится к любому расстройству легких, характеризующемуся колебаниями потока газа в легких, ассоциированными с сужением дыхательных путей независимо от причины (эндогенной, экзогенной или и того и другого; аллергической или неаллергической). Термин астма можно использовать с одним или несколькими определениями, указывающими причину.

[0081] В используемом в настоящем описании смысле термин «сердечно-сосудистое заболевание» относится к заболеваниям, поражающим сердце или кровеносные сосуды или и то и другое. В частности, сердечно-сосудистое заболевание включает аритмию (предсердную или желудочковую или обе); атеросклероз и его осложнения; стенокардию; нарушения сердечного ритма; ишемию миокарда; инфаркт миокарда; сердечную или сосудистую аневризму; васкулит, инсульт; периферическую обструктивную артериопатию конечности, органа или ткани; реперфузионное повреждение после ишемии головного мозга, сердца, почки или другого органа или ткани; эндотоксический, послеоперационный или травматический шок; гипертензию, порок сердечного клапана, сердечную недостаточность, аномальное кровяное давление, сужение сосудов (включая сужение сосудов, ассоциированное с мигренью); сосудистые нарушения, воспаление, недостаточность, ограниченные одним органом или тканью.

[0082] В используемом в настоящем описании смысле термин «нейродегенеративные заболевания» относится к расстройствам, которые ассоциированы с атрофией пораженных центральных или периферических структур нервной системы. В частности, термин «нейродегенеративные заболевания» относится к таким заболеваниям, как болезнь Альцгеймера и другие деменции, дегенеративные заболевания нервов, энцефалит, эпилепсия, генетические расстройства головного мозга, мальформации головы и головного мозга, гидроцефалию, инсульт, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз (ALS или болезнь Лу Герига), болезнь Хантингтона и прионные болезни.

[0083] В используемом в настоящем описании смысле термин «дерматологическое расстройство» относится к кожному расстройству. В частности, дерматологические расстройства включают пролиферативные или воспалительные расстройства кожи, такие как атопический дерматит, буллезные расстройства, коллагенозы, псориаз, псориазические поражения, дерматит, контактный дерматит, экзему, зуд, крапивницу,

розацею, склеродермию, заживление ран, рубцевание, гипертрофические рубцы, келоиды, болезнь Кавасаки, розацею, синдром Шегрена-Ларссона или крапивницу.

[0084] В используемом в настоящем описании смысле термин «заболевание, ассоциированное с аномальным ангиогенез» относится к заболеваниям, вызываемым нарушением регуляции процессов, опосредующих ангиогенез. В частности, заболевание, ассоциированное с аномальным ангиогенезом, относится к атеросклерозу, гипертензии, росту опухолей, воспалению, ревматоидному артриту, влажной форме макулярной дегенерации, хориоидальной неоваскуляризации, неоваскуляризации сетчатки и диабетической ретинопатии.

[0085] «Соединение(ия) согласно изобретению» и эквивалентные выражения включают соединения формулы (формул), которые описаны в настоящей публикации, и такое выражение включает фармацевтически приемлемые соли и сольваты, например гидраты, и сольваты фармацевтически приемлемых солей, в том случае, если это позволяет контекст. Подобным образом подразумевается, что указание промежуточных соединений, независимо от того, были ли они сами заявлены или нет, охватывает их соли и сольваты, если это позволяет контекст.

[0086] Когда в настоящем описании указаны диапазоны, например, но без ограничения, C₁₋₈-алкил, указание диапазона следует рассматривать как представление каждого члена в указанном диапазоне.

[0087] Другие производные соединений согласно настоящему изобретению обладают активностью как в их кислотной форме, так и в форме производного кислоты, но в чувствительной к кислотам форме часто обладают преимуществами в отношении растворимости, совместимости с тканями или замедленного высвобождения в организме млекопитающего (Bundgard, H., 1985). Пролекарства включают производные кислот, хорошо известные специалистам в данной области, такие как, например, сложные эфиры, получаемые при взаимодействии исходной кислоты с подходящим спиртом, или амиды, получаемые в результате взаимодействия исходного соединения кислоты с замещенным или незамещенным амином, или ангидриды кислот или смешанные ангидриды. Простые алифатические или сложные ароматические эфиры, амиды и ангидриды, получаемые благодаря кислотным группам, висящим на соединениях согласно настоящему изобретению, являются особенно применимыми пролекарствами. В некоторых случаях требуется получение пролекарств типа двойных сложных эфиров, таких как сложные (ацилокси)алкиловые эфиры или сложные ((алкоксикарбонил)окси)алкиловые эфиры. В частности, такими пролекарствами являются сложные C₁₋₈-алкиловые, C₂₋₈-алкениловые, необязательно замещенные C₆₋₁₀-арилловые и (C₆₋₁₀-арил)-(C₁₋₄-алкиловые) эфиры соединений согласно изобретению.

[0088] В используемом в настоящем описании смысле термин «изотопный вариант» относится к соединению, которое содержит неприродные соотношения изотопов одного или нескольких атомов, которые составляют такое соединение. Например, «изотопный вариант» соединения может содержать один или несколько радиоактивных изотопов, таких как, например, дейтерий (²H или D), углерод-13 (¹³C), азот-15 (¹⁵N) или тому подобные. Будет понятно, что в соединении, в котором осуществлена такая изотопная замена, следующие атомы, если они присутствуют, могут варьировать, так что, например, любой атом водорода может быть ²H/D, любой атом углерода может быть ¹³C или любой атом азота может быть ¹⁵N, и что присутствие и замена таких атомов могут быть определены специалистом в данной области. Подобным образом, изобретение может охватывать получение изотопных вариантов с радиоактивными

изотопами в том случае, например, когда получаемые в результате соединения могут быть использованы для исследования распределения в тканях лекарственного средства и/или субстрата. Радиоактивные изотопы трития, т.е. ^3H , и углерода-14, т.е. ^{14}C , особенно применимы для такой цели с точки зрения простоты их включения и простых способов регистрации. Кроме того, могут быть получены соединения, которые замещены позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , и могут быть применимы в исследованиях с использованием позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения степени занятости рецептора субстратом.

[0089] Подразумевается, что все изотопные варианты соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, либо радиоактивные, либо нерадиоактивные, включены в объем изобретения.

[0090] Также следует понимать, что соединения, которые имеют одну и ту же молекулярную формулу, но отличаются по природе или последовательности связывания своих атомов или распределению своих атомов в пространстве, называют «изомерами». Изомеры, которые отличаются по распределению своих атомов в пространстве, называют «стереоизомерами».

[0091] Стереоизомеры, которые не являются зеркальными изображениями друг друга, называют «диастереомерами», а те, которые являются не налагающимися зеркальными изображениями друг друга, называют «энантиомерами». Когда соединение имеет асимметричный центр, например, имеется связь с четырьмя разными группами, возможна пара энантиомеров. Энантиомер может быть охарактеризован абсолютной конфигурацией его асимметричного центра и описан согласно правилам последовательности конфигураций R и S Кана и Прелога или в зависимости от того, каким образом молекула вращает плоскость поляризации света, и может быть назван правовращающим или левовращающим (т.е. (+) или (-)-изомером, соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде отдельного энантиомера, либо в виде их смеси. Смесь, содержащую равные доли энантиомеров, называют «рацемической смесью».

[0092] Термин «таутомеры» относится к соединениям, которые являются взаимозаменяемыми формами конкретной структуры соединения, и которые изменяются за счет перемещения атомов водорода и электронов. Таким образом, две структуры могут быть в равновесии благодаря движению π -электронов и атома (обычно H). Например, енолы и кетоны являются таутомерами, так как они легко превращаются друг в друга при обработке либо кислотой, либо основанием. Другим примером таутомерии являются аци- и нитро-формы фенилнитрометана, которые также образуются при обработке кислотой или основанием.

[0093] Таутомерные формы могут иметь отношение к достижению оптимальной химической реакционной способности и биологической активности представляющего интерес соединения.

[0094] Соединения согласно изобретению могут иметь один или несколько асимметричных центров; поэтому такие соединения могут быть получены в виде отдельных (R)- или (S)-стереоизомеров или в виде их смесей.

[0095] Если не указано иное, подразумевается, что описание или наименование конкретного соединения в описании и формуле изобретения включает оба индивидуальных энантиомера и их смеси, рацемические или иные. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области.

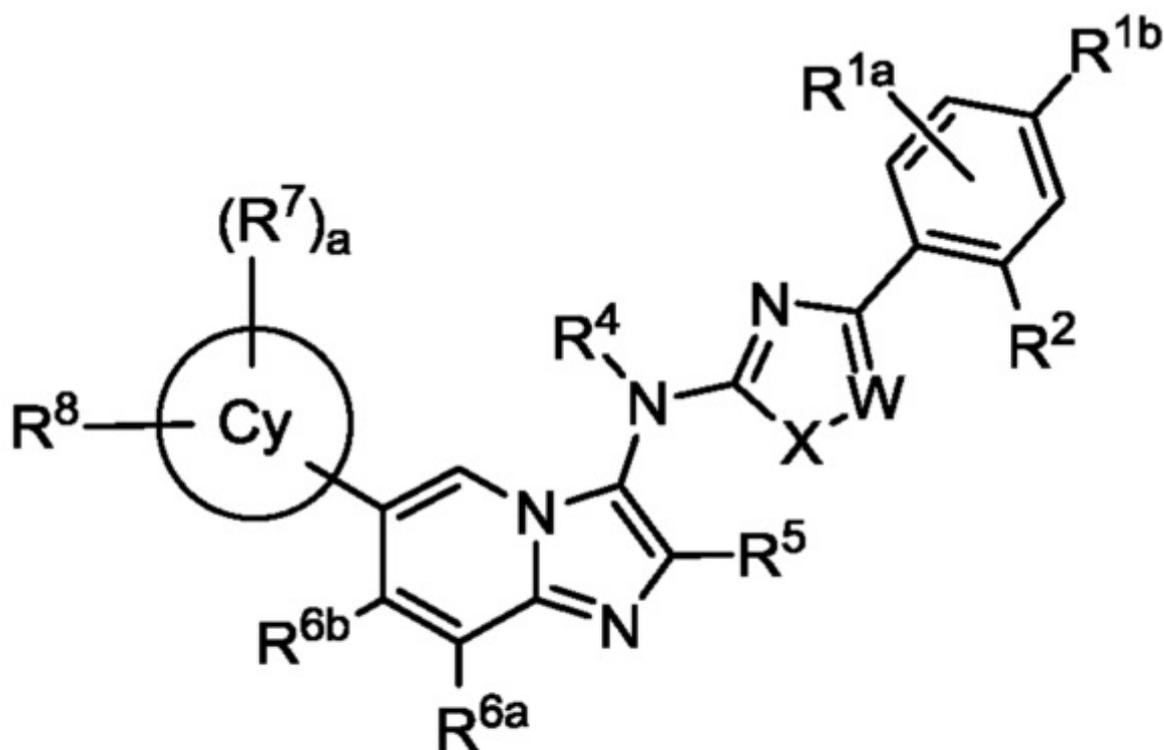
[0096] Будет понятно, что соединения согласно изобретению могут метаболизироваться с образованием биологически активных метаболитов.

ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0097] Настоящее изобретение основано на идентификации новых соединений и их способности действовать в качестве ингибиторов аутотаксина, и они могут быть применимы для лечения фибротических заболеваний, пролиферативных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, респираторных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, дерматологических расстройств и/или заболеваний, ассоциированных с аномальным ангиогенезом.

[0098] Настоящее изобретение также относится к способам получения таких соединений, фармацевтических композиций, содержащих такие соединения, и способам лечения фибротических заболеваний, пролиферативных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, респираторных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, дерматологических расстройств и/или заболеваний, ассоциированных с аномальным ангиогенезом посредством введения соединений согласно изобретению.

[0099] Соответственно, в первом аспекте изобретения предлагаются соединения согласно изобретению формулы (I):



I

где

R^{1a} представляет собой H, галоген или C_{1-4} -алкил;

R^{1b} представляет собой:

- галоген,

- C_{1-4} -алкил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями,

независимо выбранными из галогена), или

- C₁₋₄-алкоксигруппу (и такая алкоксигруппа обязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена);

X представляет собой -S-, -O-, -N=CH-, -CH=N- или -CH=CH-;

W представляет собой N или CR³,

когда W представляет собой N, R² представляет собой:

- H,

- CN,

- галоген,

- C₁₋₄-алкил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из OH или CN),

- C(=O)CH₃,

- C(=O)CF₃,

- C(=O)OCH₃,

- C(=O)NH₂ или

- NHC(=O)CH₃, или

когда W представляет собой CR³, один из R² или R³ представляет собой:

- H,

- CN,

- галоген,

- C₁₋₄-алкил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из OH или CN),

- C(=O)CH₃,

- C(=O)CF₃,

- C(=O)OCH₃,

- C(=O)NH₂ или

- NHC(=O)CH₃,

и другой представляет собой H или C₁₋₄-алкил;

R⁴ представляет собой C₁₋₄ алкил;

R⁵ представляет собой C₁₋₄-алкил, обязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из CN, OH, галогена или -C(=O)NH₂;

один из R^{6a} или R^{6b} выбран из H, -CH₃ и галогена, и другой представляет собой H;

Su представляет собой:

- C₄₋₁₀ циклоалкил,

- 4-10-членный моно- или бициклический гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, или

- 4-7-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 двойную связь, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S;

каждый R⁷ независимо выбран из:

- OH,

- оксогруппы,

- галогена и

- C₁₋₄-алкила (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из ОН или C₁₋₄-алкоксигруппы);

нижний индекс a означает 0, 1 или 2;

5 R⁸ представляет собой -(L₁-W₁)_m-L₂-G₁,

где

- L₁ отсутствует или представляет собой -O-, -C(=O)-, -NRⁱ, -NR^hC(=O)- или -SO₂-;

- W₁ представляет собой C₁₋₄-алкилен;

10 - нижний индекс m означает 0 или 1;

- L₂ отсутствует или представляет собой -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)-C(=O)-, -C(=O)-C(=O)NR^a-, -NR^b-, -C(=O)NR^c-, -NR^dC(=O)-, -NR^jC(=O)O-, -SO₂-, -SO₂NR^e- или -NR^fSO₂-;

15 - G₁ представляет собой

- H,

- -CN,

- C₁₋₄-алкил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -CN, ОН, галогена или фенила),

20 - C₃₋₇-циклоалкил (и такой циклоалкил необязательно замещен -NH₂),

- 5-6-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 двойную связь, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из О, N и S (и такой гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или несколькими заместителями,

25 независимо выбранными из групп R⁹),

- 4-10-членный моно, би- или спироциклический гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из О, N и S (и такой гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями,

30 независимо выбранными из групп R⁹), или

- 5-6-членный гетероарил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из О, N и S (и такой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из групп R¹⁰),

каждый R⁹ представляет собой оксогруппу или R¹⁰;

35 каждый R¹⁰ представляет собой:

- -ОН,

- галоген,

- -CN,

40 - C₁₋₄-алкил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из ОН, галогена или фенила),

- C₁₋₄-алкоксигруппу,

- C₃₋₇-циклоалкил,

- фенил,

45 - -SO₂CH₃,

- -C(=O)C₁₋₄-алкоксигруппу,

- -C(=O)C₁₋₄-алкил, или

- $\text{-NR}^g\text{C(=O)C}_{1-4}$ -алкил; и

каждый $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^i,$ и R^j независимо выбран из H и C_{1-4} -алкила.

[0100] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, где R^{1a} представляет собой H.

[0101] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, где R^{1a} представляет собой галоген. В конкретном варианте R^{1a} представляет собой F, Cl или Br. В более конкретном варианте R^{1a} представляет собой F или Cl. В наиболее конкретном варианте R^{1a} представляет собой F.

[0102] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, где R^{1a} представляет собой C_{1-4} -алкил. В конкретном варианте R^{1a} представляет собой $\text{-CH}_3, \text{-CH}_2\text{-CH}_3, \text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3, \text{-CH(CH}_3)_2$. В более конкретном варианте R^{1a} представляет собой -CH_3 или $\text{-CH}_2\text{-CH}_3$.

[0103] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, где R^{1b} представляет собой галоген. В конкретном варианте R^{1b} представляет собой F, Cl или Br. В более конкретном варианте R^{1b} представляет собой F или Cl. В наиболее конкретном варианте R^{1b} представляет собой F.

[0104] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, где R^{1b} представляет собой C_{1-4} -алкил. В конкретном варианте R^{1b} представляет собой $\text{-CH}_3, \text{-CH}_2\text{-CH}_3, \text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3, \text{-CH(CH}_3)_2$. В более конкретном варианте R^{1b} представляет собой -CH_3 или $\text{-CH}_2\text{-CH}_3$.

[0105] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, где R^{1b} представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена. В конкретном варианте R^{1b} представляет собой -CF_3 или $\text{-CH}_2\text{-CF}_3$. В более конкретном варианте R^{1b} представляет собой -CF_3 .

[0106] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, где R^{1b} представляет собой C_{1-4} -алкоксигруппу. В конкретном варианте R^{1b} представляет собой $\text{-OCH}_3, \text{-OCH}_2\text{-CH}_3, \text{-OCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3, \text{-OCH(CH}_3)_2$. В более конкретном варианте R^{1b} представляет собой -OCH_3 или $\text{-OCH}_2\text{-CH}_3$. В наиболее конкретном варианте R^{1b} представляет собой -OCH_3 .

[0107] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, где R^{1b} представляет собой C_{1-4} -алкоксигруппу, замещенную одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена. В более конкретном варианте R^{1b} представляет собой $\text{-OCF}_3, \text{-OCH}_2\text{-CHF}_2$ или $\text{-OCH}_2\text{-CF}_3$. В наиболее конкретном варианте R^{1b} представляет собой -OCF_3 .

[0108] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, где X представляет собой $\text{-S-}, \text{-O-}, \text{-N=CH-}, \text{-CH=N-}$ или -CH=CH- . В

конкретном варианте X представляет собой -S- или -O-. В другом конкретном варианте X представляет собой -N=CH-.

[0109] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, где W представляет собой N, и R² имеет значение, которое определено ранее. В конкретном варианте R² представляет собой H, -CN, -C(=O)CH₃, -C(=O)CF₃, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂ или -NHC(=O)CH₃. В более конкретном варианте R² представляет собой -CN.

[0110] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, где W представляет собой N, и R² имеет значение, которое определено ранее. В конкретном варианте R² представляет собой галоген. В более конкретном варианте R² представляет собой F, Cl или Br. В наиболее конкретном варианте R² представляет собой F или Cl.

[0111] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, где W представляет собой N, и R² имеет значение, которое определено ранее. В конкретном варианте R² представляет собой C₁₋₄-алкил. В другом конкретном варианте R² представляет собой C₁₋₄-алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из OH и CN. В еще одном конкретном варианте R² представляет собой C₁₋₄-алкил, замещенный одним из OH или CN. В более конкретном варианте R² представляет собой -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH₂-OH или -CH₂-CN. В наиболее конкретном варианте R² представляет собой -CH₂-OH или -CH₂-CN.

[0112] В другом варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, где W представляет собой CR³, и R² и R³ имеют значения, которые определены ранее. В конкретном варианте R² представляет собой H, -CN, -C(=O)CH₃, -C(=O)CF₃, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂ или -NHC(=O)CH₃, и R³ представляет собой H или C₁₋₄-алкил. В другом конкретном варианте R² представляет собой H или C₁₋₄-алкил, и R³ представляет собой H, -CN, -C(=O)CH₃, -C(=O)CF₃, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂ или -NHC(=O)CH₃. В более конкретном варианте R² представляет собой H, -CN, -C(=O)CH₃, -C(=O)CF₃, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂ или -NHC(=O)CH₃, и R³ представляет собой H, -CH₃ или -CH₂-CH₃. В другом более конкретном варианте R² представляет собой H, -CH₃ или -CH₂-CH₃, и R³ представляет собой H, -CN, -C(=O)CH₃, -C(=O)CF₃, -C(=O)OCH₃, -C(=O)NH₂ или -NHC(=O)CH₃. В наиболее конкретном варианте R² представляет собой -CN, и R³ представляет собой H, -CH₃ или -CH₂-CH₃. В другом наиболее конкретном варианте R² представляет собой H, -CH₃ или -CH₂-CH₃, и R³ представляет собой -CN.

[0113] В другом варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, где W представляет собой CR³, и R² и R³ имеют значения, которые определены ранее. В конкретном варианте R² представляет собой галоген, и R³

представляет собой H или C₁₋₄-алкил. В другом конкретном варианте R² представляет собой H или C₁₋₄-алкил, и R³ представляет собой галоген. В более конкретном варианте R² представляет собой F, Cl, или Br, и R³ представляет собой H, -CH₃ или -CH₂-CH₃. В другом более конкретном варианте R² представляет собой H, -CH₃ или -CH₂-CH₃, и R³ представляет собой F, Cl или Br. В наиболее конкретном варианте R² представляет собой F или Cl, и R³ представляет собой H, -CH₃ или -CH₂-CH₃. В другом наиболее конкретном варианте R² представляет собой H, -CH₃ или -CH₂-CH₃, и R³ представляет собой F или Cl.

[0114] В другом варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, где W представляет собой CR³, и R² и R³ имеют значения, которые определены ранее. В конкретном варианте R² представляет собой C₁₋₄ алкил, и R³ представляет собой H, или C₁₋₄ алкил. В другом конкретном варианте R² представляет собой H или C₁₋₄ алкил, и R³ представляет собой C₁₋₄ алкил. В более конкретном варианте R² представляет собой -CH₃ или -CH₂-CH₃, и R³ представляет собой H, -CH₃ или -CH₂-CH₃. В другом более конкретном варианте R² представляет собой H, -CH₃ или -CH₂-CH₃, и R³ представляет собой -CH₃ или -CH₂-CH₃.

[0115] В другом варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, где W представляет собой CR³, и R² и R³ имеют значения, которые определены ранее. В конкретном варианте R² представляет собой C₁₋₄-алкил, замещенный OH или CN, и R³ представляет собой H или C₁₋₄-алкил. В другом конкретном варианте R² представляет собой H или C₁₋₄-алкил, и R³ представляет собой C₁₋₄-алкил, замещенный OH или CN. В более конкретном варианте R² представляет собой -CH₂-OH или -CH₂-CN, и R³ представляет собой H, -CH₃ или -CH₂-CH₃. В другом более конкретном варианте R² представляет собой H, -CH₃ или -CH₂-CH₃, и R³ представляет собой -CH₂-OH или -CH₂-CN.

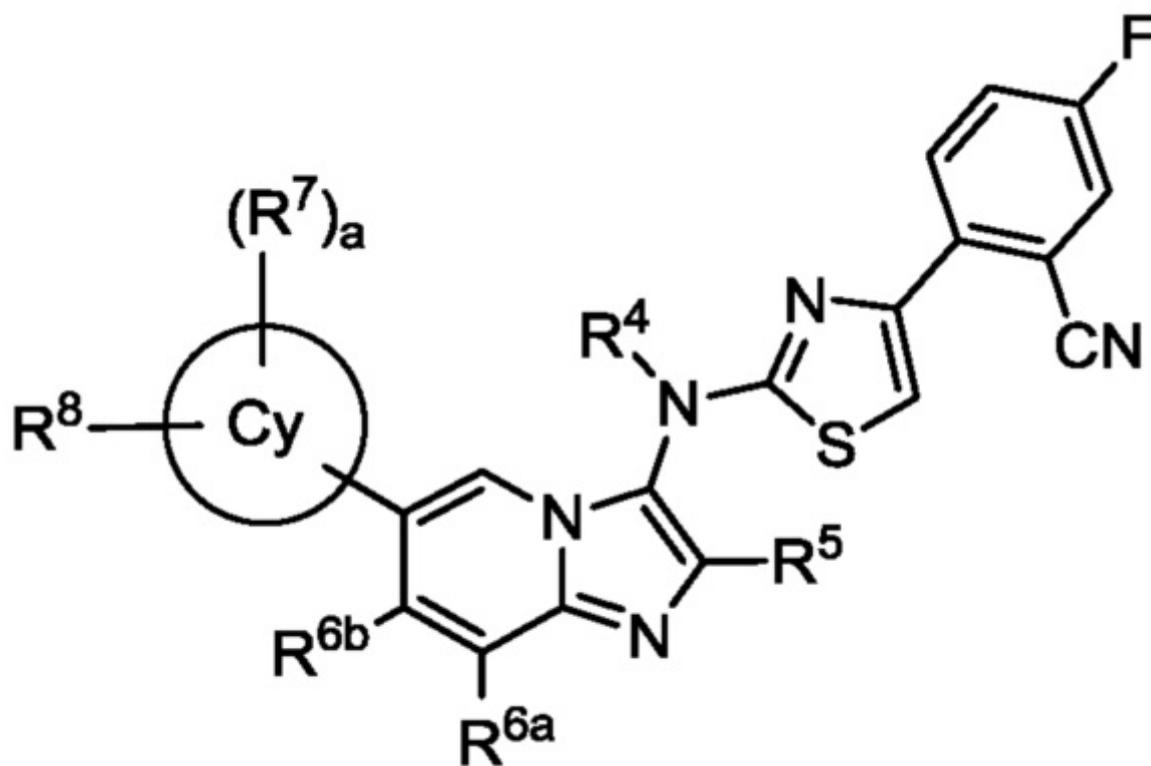
[0116] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы II:

5

10

15

20



II

25

где нижний индекс a, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R⁷ и R⁸ имеют значения, которые описаны выше.
[0117] В другом варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы III:

30

35

40

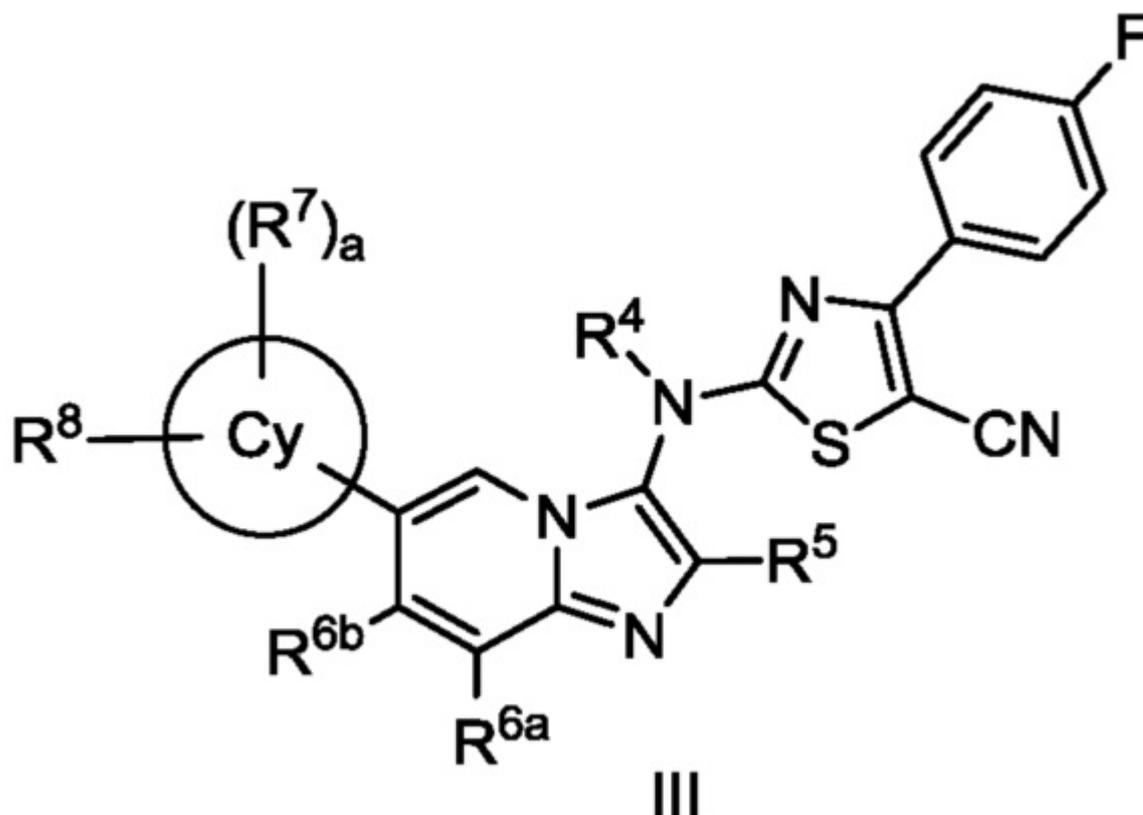
45

5

10

15

20



где нижний индекс a , R^4 , R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 и R^8 имеют значения, которые описаны выше.
 [0118] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, II или III, где R^4 представляет собой C_{1-4} -алкил. В конкретном варианте R^4 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2-CH_3$. В более конкретном варианте R^4 представляет собой $-CH_3$.

[0119] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, II или III, где R^5 представляет собой C_{1-4} -алкил. В конкретном варианте R^5 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ или $-CH_2-CH_2-CH_3$. В более конкретном варианте R^5 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2-CH_3$. В наиболее конкретном варианте R^5 представляет собой $-CH_2-CH_3$.

[0120] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, II или III, где R^5 представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из CN, OH, галогена и $-C(=O)NH_2$. В конкретном варианте R^5 представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный одним CN, OH, галогеном или $-C(=O)NH_2$. В более конкретном варианте R^5 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ или $-CH_2-CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен одним CN, OH, галогеном или $-C(=O)NH_2$. В другом более конкретном варианте R^5 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$ или $-CH_2-CH(CH_3)_2$, каждый из которых означает замещен одним

-CN, OH, F или $-C(=O)NH_2$. В наиболее конкретном варианте R^5 представляет собой $-CH_2-CH_2-CN$, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CF_3$ или $-CH_2-CH_2-C(=O)NH_2$.

5 [0121] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, II или III, где Су представляет собой C_{3-10} -циклоалкил. В конкретном варианте Су представляет собой циклобутил, циклопентил или циклогексил. В более конкретном варианте Су представляет собой циклогексил.

10 [0122] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, II или III, где Су представляет собой 4-10-членный моно- или бициклический гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S. В конкретном варианте, Су представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тиоморфолинил. В более конкретном варианте Су представляет собой пиперидинил. В другом более конкретном варианте Су представляет собой пиперазинил.

15 [0123] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, II или III, где Су представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 двойную связь, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S. В конкретном варианте, Су представляет собой дигидрофуранил, дигидротиазолил, дигидрооксазолил, дигидропиранил, тетрагидропиридинил или дигидротиопиранил. В более конкретном варианте Су представляет собой дигидрооксазолил.

20 [0124] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, II или III, в которой нижний индекс а означает 1 или 2, и R^7 представляет собой OH, оксогруппу или галоген. В конкретном варианте R^7 представляет собой OH, оксогруппу, F или Cl.

25 [0125] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, II или III, в которой нижний индекс а означает 1 или 2, и R^7 представляет собой C_{1-4} -алкил. В конкретном варианте R^7 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$. В более конкретном варианте R^7 представляет собой $-CH_3$.

30 [0126] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, II или III, в которой нижний индекс а означает 1 или 2, и R^7 представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный OH или C_{1-4} -алкоксигруппу. В конкретном варианте R^7 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен OH или C_{1-4} -алкоксигруппой. В более конкретном варианте R^7 представляет собой $-CH_2-OH$ или $-CH_2-OCH_3$.

35 [0127] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I, II или III, в которой нижний индекс а означает 0.

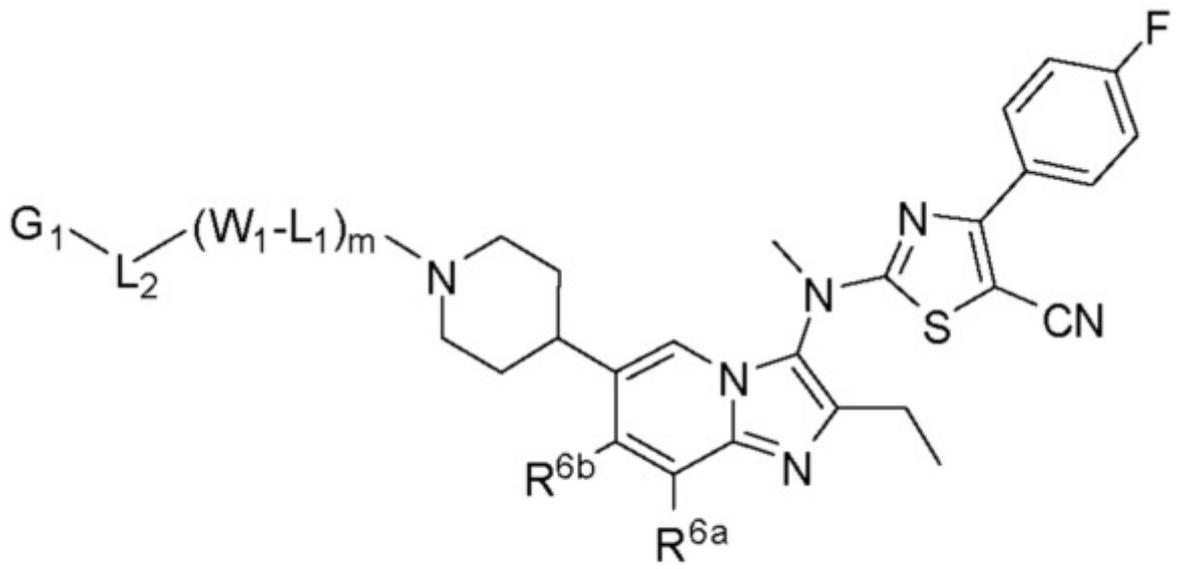
40 [0128] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы IVa, IVb, IVc или IVd:

45

5

10

15



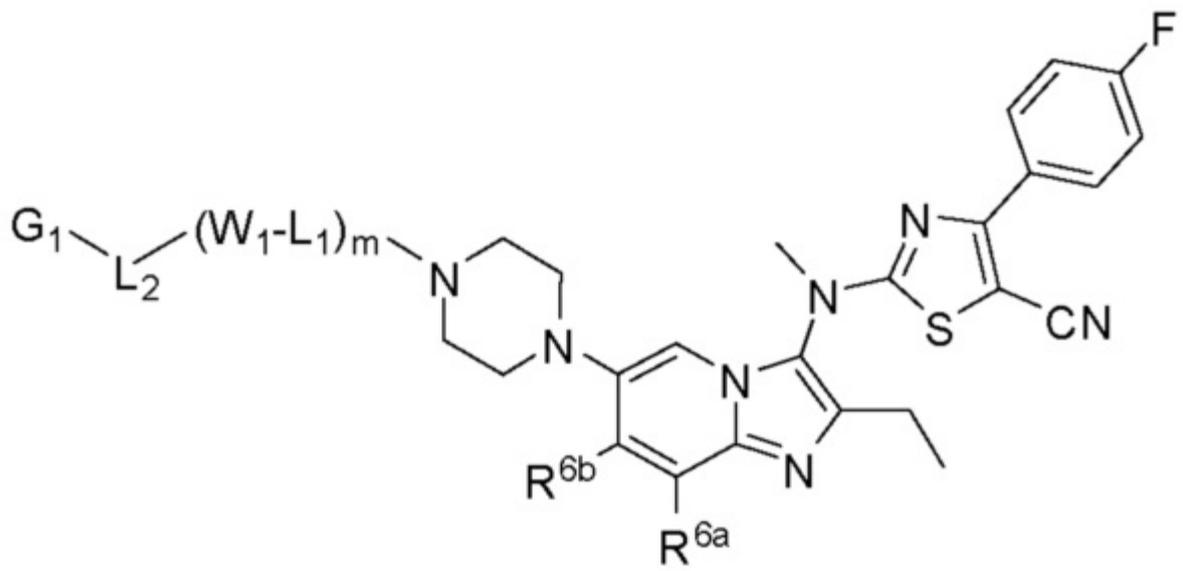
IVa

20

25

30

35



IVb

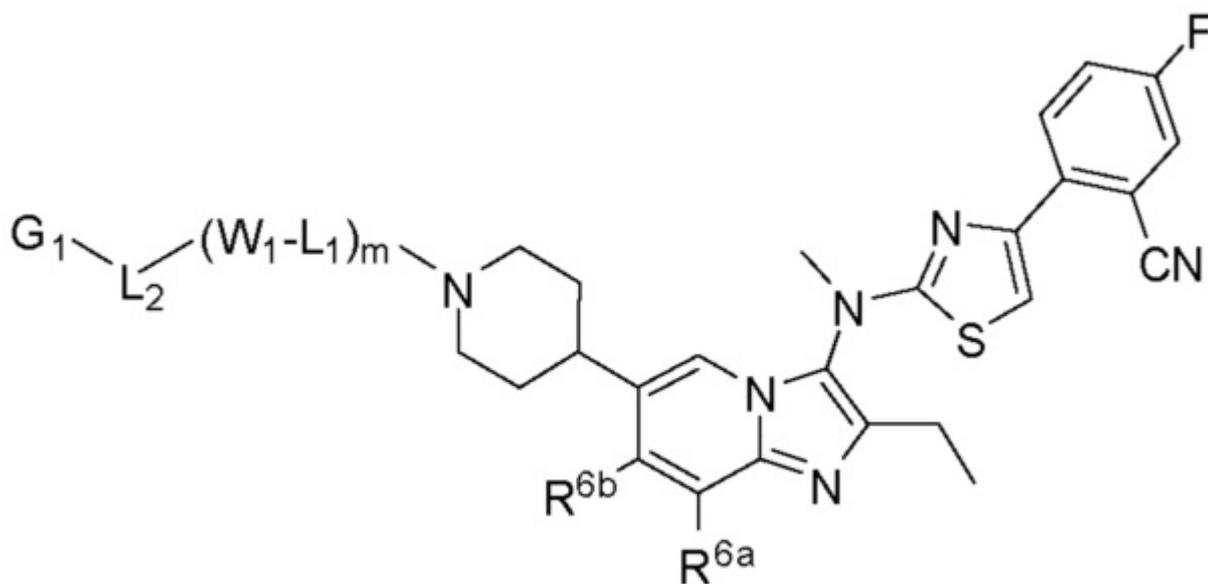
40

45

5

10

15



IVc

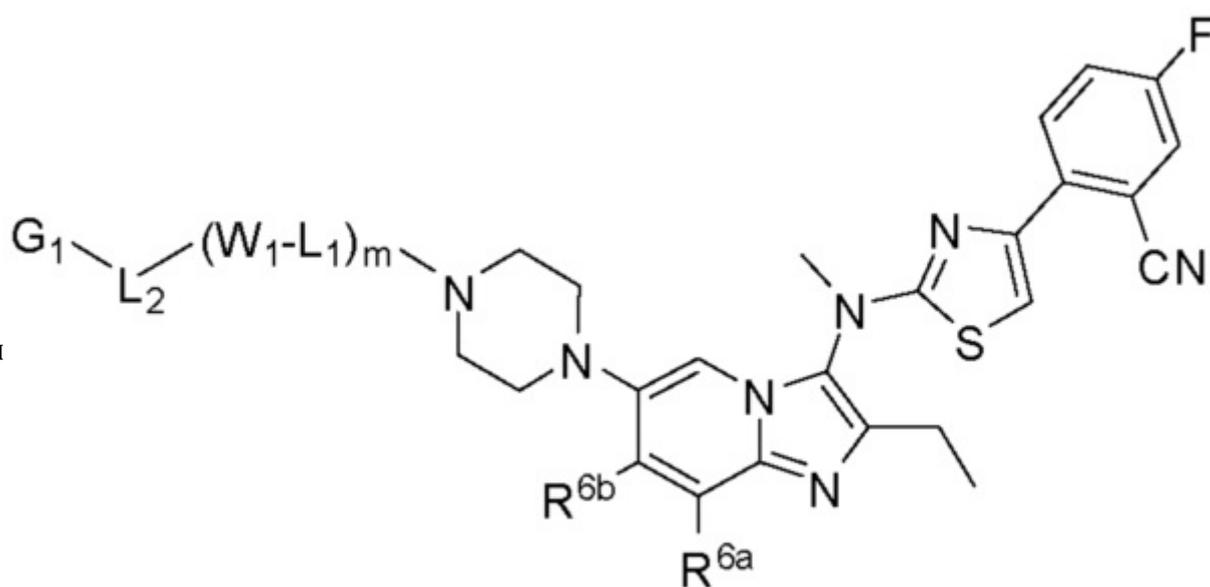
20

25

И

30

35



IVd

где R^{6a} , R^{6b} , L_1 , W_1 , L_2 , G_1 и нижний индекс m имеют значения, описанные ранее.

[0129] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой нижний индекс m означает 1, и L_1 отсутствует.

[0130] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой нижний индекс m означает 1, L_1 представляет собой $-NR^i$, и R^i имеет значение, описанное ранее. В конкретном варианте R^i представляет собой H. В другом конкретном варианте R^i представляет собой $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$.

[0131] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением

формулы I-IVd, в которой нижний индекс m означает 1, L_1 представляет собой $-NR^hC(=O)-$, и R^h имеет значение, описанное ранее. В конкретном варианте R^h представляет собой H. В другом конкретном варианте R^h представляет собой $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$.

[0132] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой нижний индекс m означает 1, и L_1 представляет собой $-C(=O)-$ или $-SO_2-$.

[0133] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой нижний индекс m означает 1, и W_1 представляет собой C_{1-4} -алкилен. В конкретном варианте W_1 представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)H-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ или $-CH_2-C(CH_3)H-$. В более конкретном варианте W_1 представляет собой $-CH_2-$ или $-C(CH_3)H-$.

[0134] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой нижний индекс m означает 0.

[0135] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой L_2 отсутствует.

[0136] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой L_2 представляет собой $-O-$.

[0137] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой L_2 представляет собой $-O-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)-C(=O)-$ или $-SO_2-$.

[0138] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой L_2 представляет собой $-C(=O)-C(=O)NR^a-$, и R^a имеет значение, описанное ранее. В конкретном варианте R^a представляет собой H. В другом конкретном варианте R^a представляет собой $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$.

[0139] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой L_2 представляет собой $-NR^b-$, и R^b имеет значение, описанное ранее. В конкретном варианте R^b представляет собой H. В другом конкретном варианте R^b представляет собой $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$.

[0140] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой L_2 представляет собой $-C(=O)NR^c-$, и R^c имеет значение, описанное ранее. В конкретном варианте R^c представляет собой H. В другом конкретном варианте R^c представляет собой $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$.

[0141] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой L_2 представляет собой $-NR^dC(=O)-$, и R^d имеет значение, описанное ранее. В конкретном варианте R^d представляет собой H. В другом конкретном варианте R^d представляет собой $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$.

[0142] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением

формулы I-IVd, в которой L_2 представляет собой $-NR^jC(=O)O-$, и R^j имеет значение, описанное ранее. В конкретном варианте R^j представляет собой H. В другом конкретном варианте R^j представляет собой $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$.

[0143] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой L_2 представляет собой $-SO_2NR^e-$, и R^e имеет значение, описанное ранее. В конкретном варианте R^e представляет собой H. В другом конкретном варианте R^e представляет собой $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, или $-CH(CH_3)_2$.

[0144] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой L_2 представляет собой $-NR^fSO_2-$, и R^f имеет значение, описанное ранее. В конкретном варианте R^f представляет собой H. В другом конкретном варианте R^f представляет собой $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$.

[0145] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой G_1 представляет собой H или CN.

[0146] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой G_1 представляет собой C_{1-4} -алкил. В конкретном варианте, G_1 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2-CH_3$.

[0147] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой G_1 представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный $-CN$, OH , галогеном или фенилом. В конкретном варианте G_1 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен $-CN$, OH , галогеном или фенилом. В более конкретном варианте G_1 представляет собой $-CF_3$, $-CH_2-Cl$, $-CH_2-CN$, $-CH_2-OH$ или $-CH_2-Ph$.

[0148] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой G_1 представляет собой C_{3-7} циклоалкил. В конкретном варианте G_1 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопропил или циклогексил.

[0149] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой G_1 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, замещенный $-NH_2$. В конкретном варианте G_1 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопропил или циклогексил, каждый из которых представляет собой замещенный $-NH_2$.

[0150] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой G_1 представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 двойную связь, содержащий от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S. В конкретном варианте G_1 представляет собой дигидрофуранил, дигидротиазолил, дигидрооксазолил, дигидропиранил или дигидротииопиранил.

[0151] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой G_1 представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 двойную связь, содержащий от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными R^9 , и R^9 имеет значение, которое определено ранее. В другом варианте

G_1 представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 двойную связь, содержащий от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, замещенный одним или двумя независимо выбранными R^9 , и R^9 имеет значение, которое определено ранее. В конкретном варианте G_1 представляет собой дигидрофуранил, дигидротиазолил, дигидрооксазолил, дигидропиранил или дигидротииопиранил, каждый из которых замещен одним или двумя независимо выбранными R^9 , и R^9 имеет значение, которое определено ранее.

[0152] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой G_1 представляет собой 4-10-членный моно-, би- или спироциклический гетероциклоалкил, содержащий от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S. В конкретном варианте G_1 представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пиролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил или 2,6-диазаспиро[3.3]гептан.

[0153] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой G_1 представляет собой 4-10-членный моно-, би- или спироциклический гетероциклоалкил, содержащий от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^9 , и R^9 имеет значение, которое определено ранее. В другом варианте G_1 представляет собой 4-10-членный моно-, би- или спироциклический гетероциклоалкил, содержащий от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, замещенный одним или двумя независимо выбранными R^9 , и R^9 имеет значение, которое определено ранее. В конкретном варианте G_1 представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пиролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил или 2,6-диазаспиро[3.3]гептаны, каждый из которых замещен одним или двумя независимо выбранными R^9 , и R^9 имеет значение, которое определено ранее.

[0154] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, где R^9 представляет собой оксогруппу.

[0155] В другом варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, где R^9 представляет собой R^{10} .

[0156] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, где R^{10} выбран из OH, F, Cl и -CN.

[0157] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, где R^{10} представляет собой C_{1-4} -алкил. В конкретном варианте R^{10} выбран из $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ и $-CH(CH_3)_2$. В более конкретном варианте R^{10} выбран из $-CH_3$ и $-CH_2-CH_3$.

[0158] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, где R^{10} представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из OH, галогена, фенила. В следующем варианте R^{10} представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из OH, галогена и фенила. В более конкретном

варианте R^{10} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ и $-CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из OH, галогена и фенила. В наиболее конкретном варианте R^{10} представляет собой $-CF_3$, $-CH_2-CH_2-OH$ и $-CH_2$ -фенил.

[0159] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, где R^{10} представляет собой C_{1-4} -алкоксигруппу. В конкретном варианте R^{10} выбран из $-OCH_3$, $-OCH_2-CH_3$ и $-OC(CH_3)_3$. В конкретном варианте R^{10} представляет собой $-OCH_3$.

[0160] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, где R^{10} выбран из $-SO_2CH_3$, $-C(=O)C_{1-4}$ -алкоксигруппы и $-C(=O)C_{1-4}$ -алкила. В конкретном варианте R^{10} выбран из $-SO_2CH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OCH(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)CH_2CH_3$ и $-C(=O)OCH(CH_3)_2$. В наиболее конкретном варианте R^{10} выбран из $-SO_2CH_3$, $-C(=O)OCH_3$ и $-C(=O)CH_3$.

[0161] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, где R^{10} представляет собой $-NR^gC(=O)C_{1-4}$ -алкил, и R^g имеет значение, которое описано ранее. В конкретном варианте R^{10} представляет собой $-NR^gC(=O)CH_3$ или $-NR^gC(=O)CH_2CH_3$, и R^g имеет значение, которое описано ранее. В более конкретном варианте R^{10} представляет собой $-NR^gC(=O)CH_3$ или $-NR^gC(=O)CH_2CH_3$, и R^g представляет собой H, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$. В наиболее конкретном варианте R^{10} представляет собой $-NHC(=O)CH_3$ или $-NHC(=O)CH_2CH_3$.

[0162] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой G_1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 , и R^9 представляет собой оксогруппу. В следующем конкретном варианте G_1 представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пиролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, или 2,6-диазаспиро[3.3]гептан, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 , и R^9 представляет собой оксогруппу.

[0163] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой G_1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 , R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное ранее. В следующем варианте G_1 представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пиролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил или 2,6-диазаспиро[3.3]гептан, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 , R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное

ранее. В конкретном варианте R^{10} выбран из OH, F, Cl и -CN.

[0164] В одном варианте соединение согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой G_1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 , R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное ранее. В следующем варианте G_1 представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пиролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил или 2,6-диазаспиро[3.3]гептан, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 , R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное ранее. В конкретном варианте R^{10} представляет собой выбранный C_{1-4} -алкил. В более конкретном варианте R^{10} выбран из $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ и $-CH(CH_3)_2$. В наиболее конкретном варианте R^{10} выбран из $-CH_3$ и $-CH_2-CH_3$.

[0165] В одном варианте соединение согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой G_1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 , R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное ранее. В следующем варианте G_1 представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пиролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил или 2,6-диазаспиро[3.3]гептан, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 , R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное ранее. В конкретном варианте R^{10} представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из OH, галогена или фенила. В следующем варианте R^{10} представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из OH, галогена или фенила. В более конкретном варианте R^{10} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из OH, галогена или фенила. В наиболее конкретном варианте R^{10} представляет собой $-CF_3$, $-CH_2-CH_2-OH$ или $-CH_2$ -фенил.

[0166] В одном варианте соединение согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой G_1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 , R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное ранее. В следующем варианте G_1 представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пиролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил или 2,6-диазаспиро[3.3]гептан, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 , R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное

ранее. В конкретном варианте R^{10} представляет собой C_{1-4} -алкоксигруппу. В более конкретном варианте R^{10} выбран из $-OCH_3$, $-OCH_2-CH_3$ и $-OC(CH_3)_3$. В наиболее конкретном варианте R^{10} представляет собой $-OCH_3$.

[0167] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой G_1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 , R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное ранее. В следующем варианте, G_1 представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил или 2,6-диазаспиро[3.3]гептан, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 , R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное ранее. В конкретном варианте, R^{10} выбран из $-SO_2CH_3$, $-C(=O)C_{1-4}$ -алкоксигруппы и $-C(=O)C_{1-4}$ -алкила. В более конкретном варианте R^{10} выбран из $-SO_2CH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OCH(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)CH_2CH_3$ и $-C(=O)OCH(CH_3)_2$. В наиболее конкретном варианте R^{10} выбран из $-SO_2CH_3$, $-C(=O)OCH_3$ и $-C(=O)CH_3$.

[0168] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы I-IVd, в которой G_1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, каждый из которых замещен одним или двумя независимо выбранными группами R^9 , R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное ранее. В следующем варианте G_1 представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил или 2,6-диазаспиро[3.3]гептан, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 , R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное ранее. В конкретном варианте, R^{10} представляет собой $-NR^gC(=O)C_{1-4}$ -алкил, и R^g имеет значение, которое описано ранее. В конкретном варианте R^{10} представляет собой $-NR^gC(=O)CH_3$ или $-NR^gC(=O)CH_2CH_3$, и R^g имеет значение, которое описано ранее. В более конкретном варианте R^{10} представляет собой $-NR^gC(=O)CH_3$ или $-NR^gC(=O)CH_2CH_3$, и R^g представляет собой H, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$. В наиболее конкретном варианте R^{10} представляет собой $-NHC(=O)CH_3$ или $-NHC(=O)CH_2CH_3$.

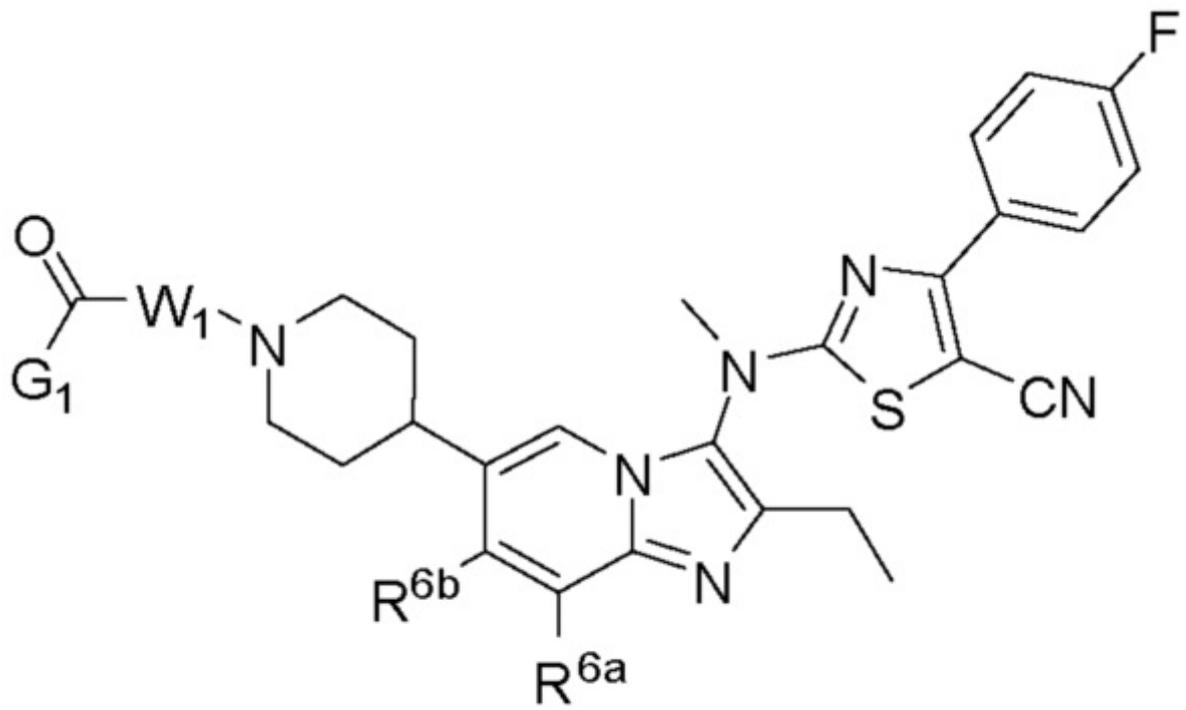
[0169] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы Va, Vb, Vc или Vd:

5

10

15

20



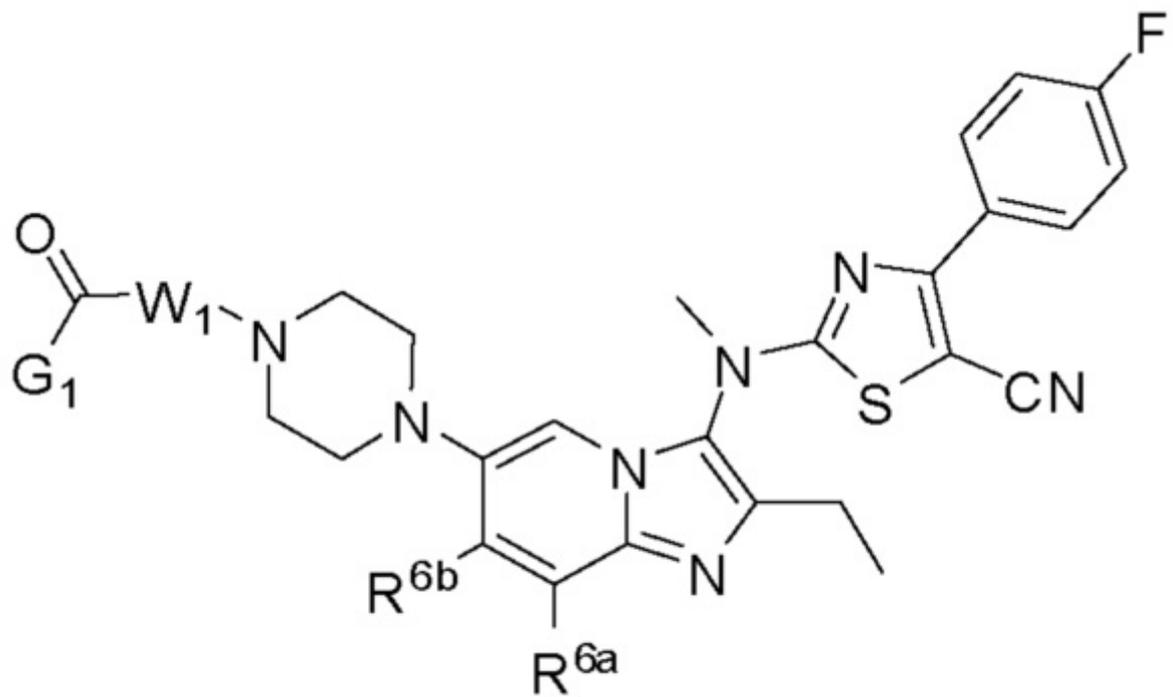
Va

25

30

35

40



Vb

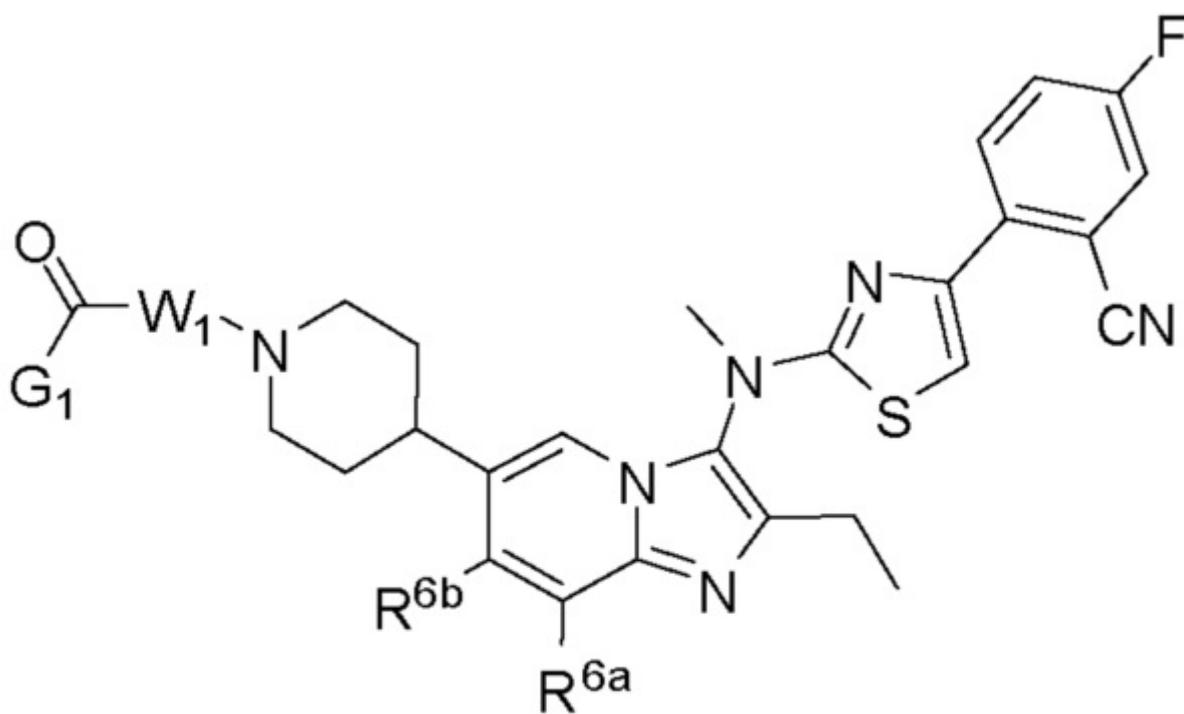
45

5

10

15

20



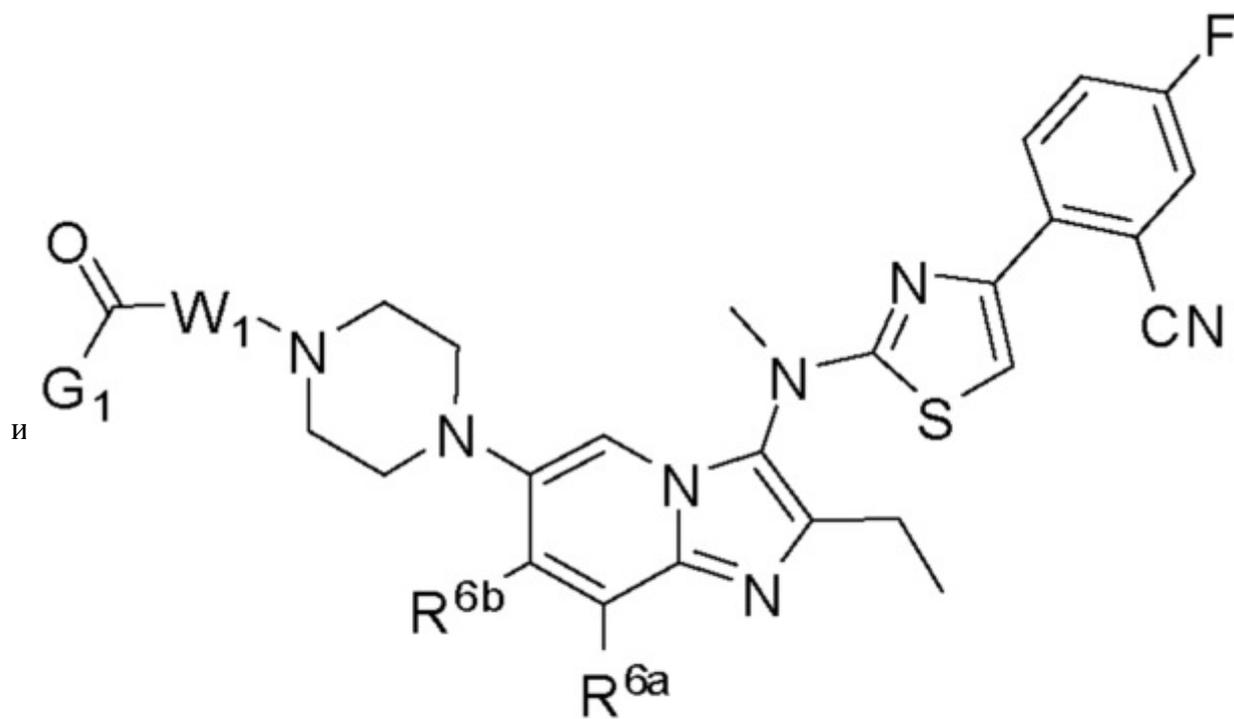
Vc

25

30

35

40



Vd

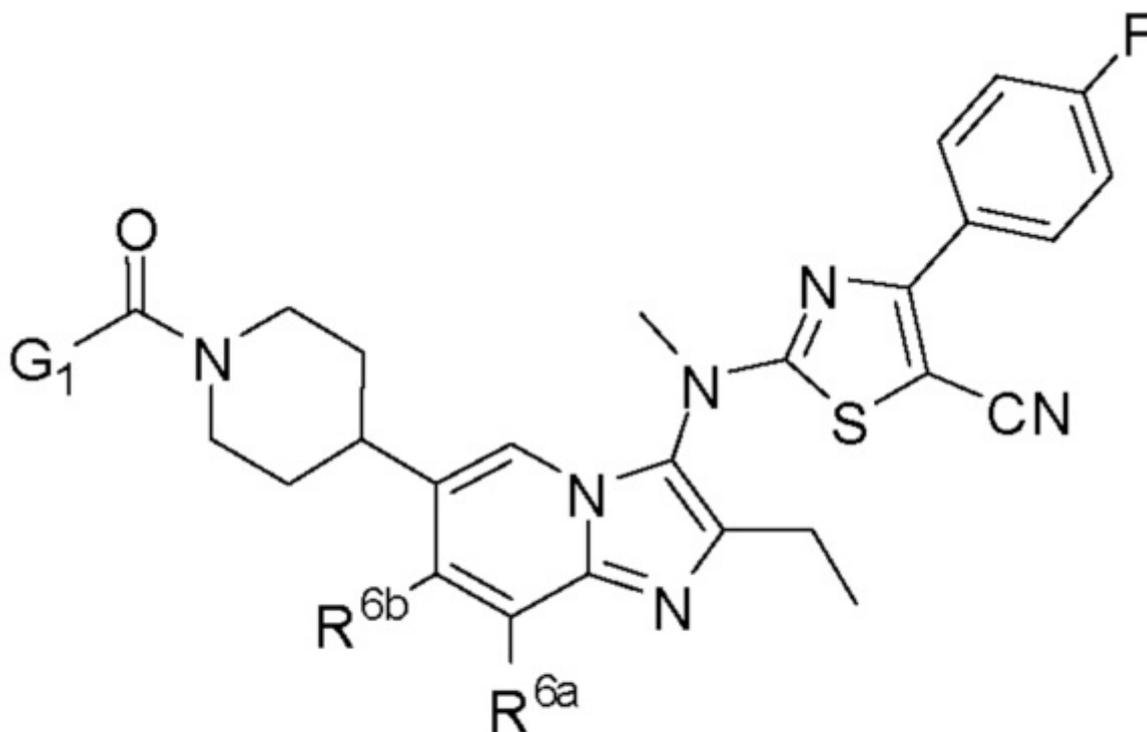
45

где R^{6a}, R^{6b}, W₁ и G₁ имеют значения, которые описаны выше.

[0170] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением

формулы Va-Vd, где W_1 представляет собой C_{1-4} -алкилен. В конкретном варианте W_1 представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)H-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ или $-CH_2-C(CH_3)H-$. В более конкретном варианте W_1 представляет собой $-CH_2-$ или $-C(CH_3)H-$. В наиболее конкретном варианте W_1 представляет собой $-CH_2-$.

[0171] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы VIa, VIb, VIc или VIд:



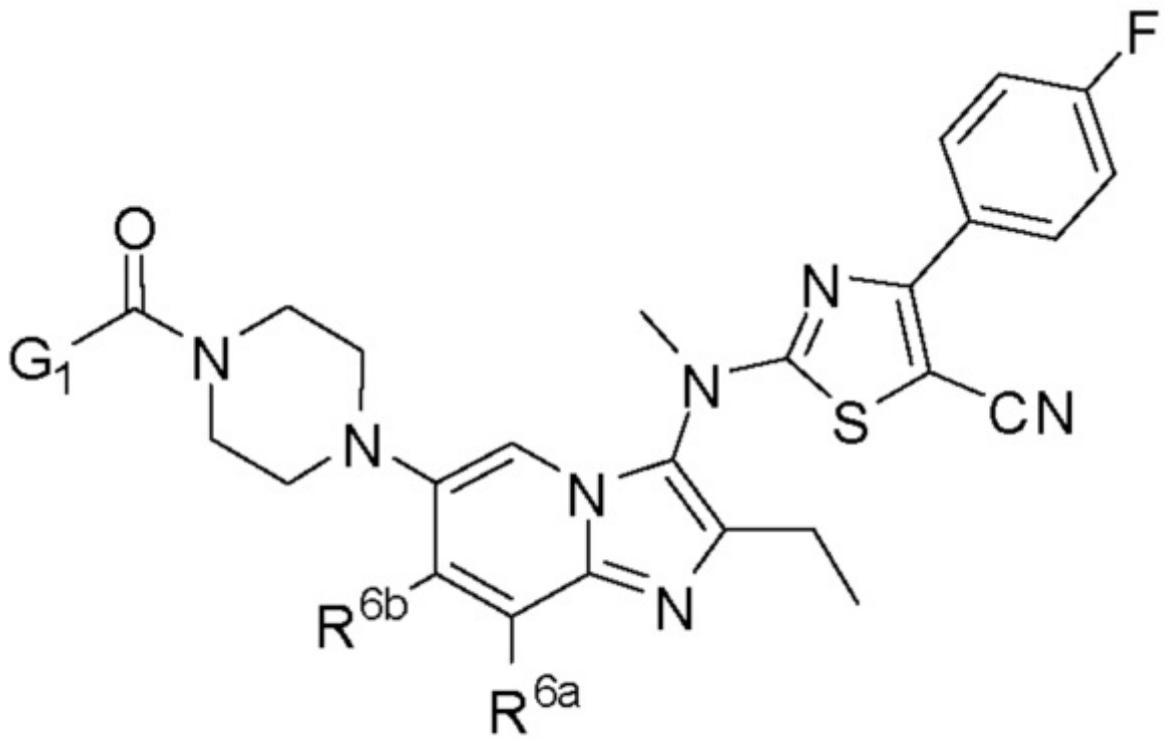
VIa

5

10

15

20



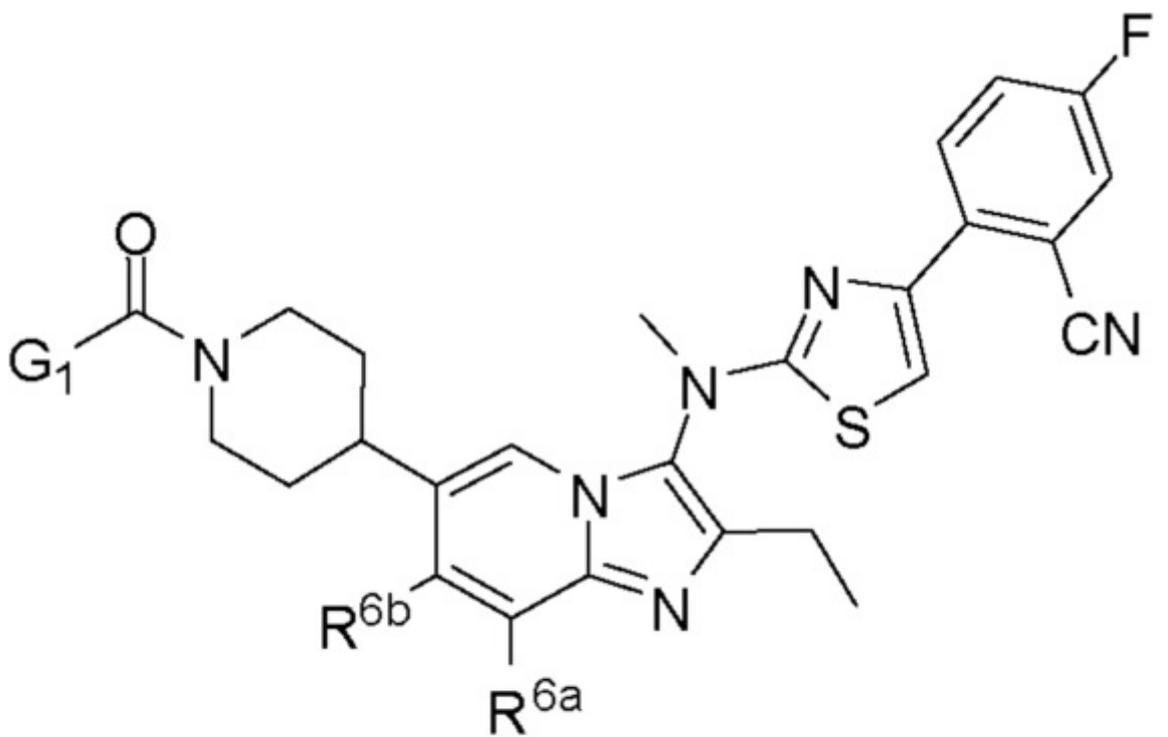
VIb

25

30

35

40



VIc

45

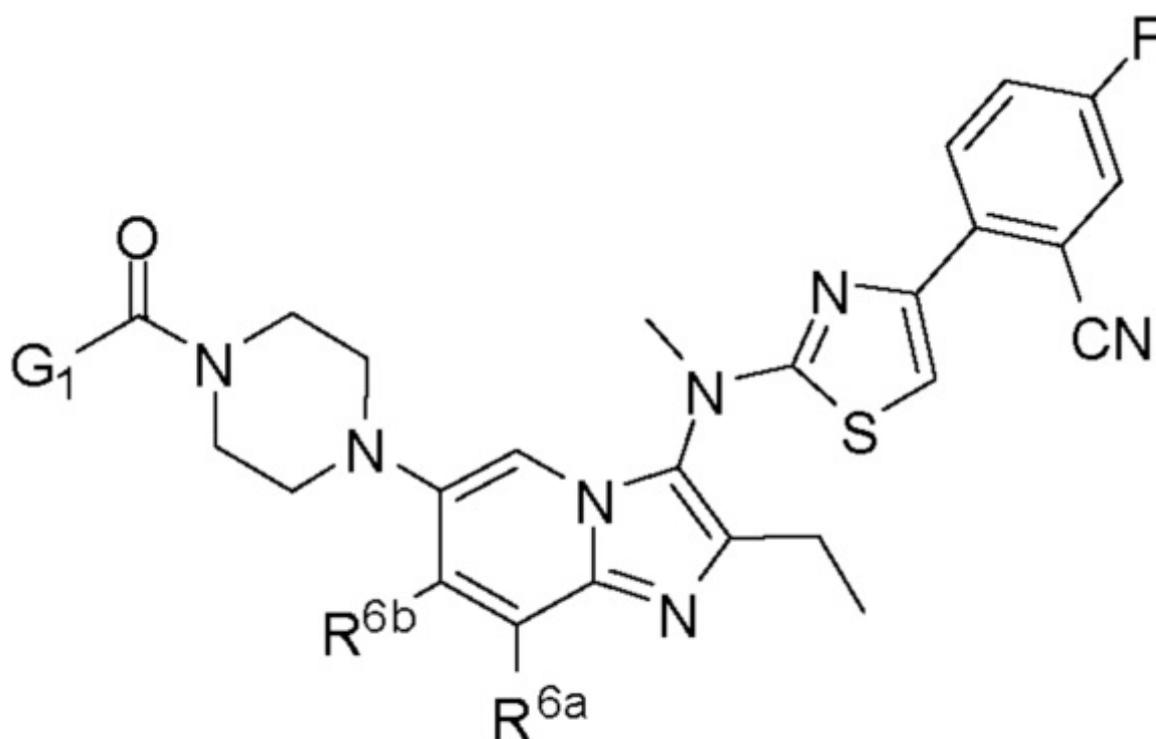
5

10

и

15

20



VId

25 где R^{6a} , R^{6b} и G_1 имеют значения, которые описаны выше.

[0172] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы Va-VId, в которой G_1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S. В конкретном варианте G_1 представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пиридинил, тетрагидропиридинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тиоморфолинил. В более конкретном варианте G_1 представляет собой азетидинил.

[0173] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением формулы Va-VId, в которой G_1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, и такой гетероцикл замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из групп R^9 . В следующем варианте G_1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, и такой гетероцикл замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 . В конкретном варианте G_1 представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пиридинил, тетрагидропиридинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, или тиоморфолинил, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 . В более конкретном варианте G_1 представляет собой азетидинил, замещенный одной или двумя независимо выбранными группами R^9 .

[0174] В одном варианте соединения согласно изобретению является соединением

формулы Va-VId, в которой G_1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 ,
 5 и R^9 представляет собой оксогруппу. В следующем конкретном варианте G_1 представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пиролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тиоморфолинил, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 , и R^9 представляет
 10 собой оксогруппу.

[0175] В одном варианте соединение согласно изобретению является соединением формулы Va-VId, в которой G_1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 ,
 15 R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное ранее. В следующем варианте G_1 представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пиролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тиоморфолинил, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 ,
 20 R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное ранее. В конкретном варианте R^{10} выбран из OH, F, Cl и -CN. В более конкретном варианте G_1 представляет собой азетидинил, замещенный одной или двумя независимо выбранными группами R^9 , R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное ранее. В наиболее
 25 конкретном варианте R^{10} выбран из OH, F, Cl и -CN.

[0176] В одном варианте соединение согласно изобретению является соединением формулы Va-VId, в которой G_1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S,
 30 каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 , R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное ранее. В следующем варианте G_1 представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пиролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тиоморфолинил,
 35 каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 , R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное ранее. В конкретном варианте R^{10} представляет собой выбранный C_{1-4} -алкил. В более конкретном варианте R^{10} выбран из -CH₃, -CH₂-CH₃ и -CH(CH₃)₂. В наиболее конкретном варианте R^{10} выбран
 40 из -CH₃ и -CH₂-CH₃.

[0177] В одном варианте соединение согласно изобретению является соединением формулы Va-VId, в которой G_1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S,
 45 каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 , R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное ранее. В следующем варианте G_1 представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пиролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тиоморфолинил,

каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 , R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное ранее. В конкретном варианте R^{10} представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из ОН, галогена, фенила. В следующем варианте R^{10} представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный одним-тремя заместителями, независимо выбранными из ОН, галогена и фенила. В более конкретном варианте R^{10} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ и $-CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен одним-тремя заместителями, независимо выбранными из ОН, галогена и фенила. В наиболее конкретном варианте R^{10} представляет собой $-CF_3$, $-CH_2-CH_2-OH$ и $-CH_2$ -фенил.

[0178] В одном варианте соединение согласно изобретению является соединением формулы Va-VId, в которой G_1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из О, N и S, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 , R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное ранее. В следующем варианте G_1 представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пиролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тиоморфолинил, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 , R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное ранее. В конкретном варианте R^{10} представляет собой C_{1-4} -алкоксигруппу. В более конкретном варианте R^{10} выбран из $-OCH_3$, $-OCH_2-CH_3$ и $-OC(CH_3)_3$. В наиболее конкретном варианте R^{10} представляет собой $-OCH_3$.

[0179] В одном варианте соединение согласно изобретению является соединением формулы Va-VId, в которой G_1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из О, N и S, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 , R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное ранее. В следующем варианте G_1 представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пиролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тиоморфолинил, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 , R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное ранее. В конкретном варианте R^{10} выбран из $-SO_2CH_3$, $-C(=O)C_{1-4}$ -алкоксигруппы и $-C(=O)C_{1-4}$ -алкила. В более конкретном варианте R^{10} выбран из $-SO_2CH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OCH(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)CH_2CH_3$ и $-C(=O)OCH(CH_3)_2$. В наиболее конкретном варианте R^{10} выбран из $-SO_2CH_3$, $-C(=O)OCH_3$ и $-C(=O)CH_3$.

[0180] В одном варианте соединение согласно изобретению является соединением формулы Va-VId, в которой G_1 представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из О, N и S, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 ,

R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное ранее. В следующем варианте G_1 представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пиролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тиоморфолинил, каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R^9 , R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} имеет значение, описанное ранее. В конкретном варианте R^{10} представляет собой $-NR^gC(=O)C_{1-4}$ -алкил и R^g имеет значение, которое описано ранее. В конкретном варианте R^{10} представляет собой $-NR^gC(=O)CH_3$ или $-NR^gC(=O)CH_2CH_3$, и R^g имеет значение, которое описано ранее. В более конкретном варианте R^{10} представляет собой $-NR^gC(=O)CH_3$ или $-NR^gC(=O)CH_2CH_3$, и R^g представляет собой H, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$. В наиболее конкретном варианте R^{10} представляет собой $-NHC(=O)CH_3$ или $-NHC(=O)CH_2CH_3$.

[0181] В одном варианте соединение согласно изобретению является соединением формулы I-VId, где R^{6a} представляет собой H, $-CH_3$ или галоген, и R^{6b} представляет собой H. В конкретном варианте R^{6a} представляет собой H, $-CH_3$, F или Cl, и R^{6b} представляет собой H. В более конкретном варианте R^{6a} представляет собой H, $-CH_3$ или F, и R^{6b} представляет собой H.

[0182] В одном варианте соединение согласно изобретению является соединением формулы I-VId, где R^{6a} представляет собой H, и R^{6b} представляет собой H, $-CH_3$ или галоген. В конкретном варианте R^{6a} представляет собой H, и R^{6b} представляет собой H, $-CH_3$, F или Cl. В более конкретном варианте R^{6a} представляет собой H, и R^{6b} представляет собой H, $-CH_3$ или F.

[0183] В другом варианте оба R^{6a} и R^{6b} представляют собой H.

[0184] В одном варианте соединение согласно изобретению согласно формуле I выбрано из:

- 2-((2-этил-8-метил-6-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,
- 2-((2-этил-6-(4-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,
- 2-((2-этил-6-(4-(2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,
- (R)-2-((2-этил-6-(4-(2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,
- (S)-2-((2-этил-6-(4-(2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,
- 2-((2-этил-6-(4-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-3,3-диметилпиперазин-1-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,
- 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанона,
- (R)-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-8-метилимидазо[1,2-

- а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этанона,
 (S)-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-8-метилимидазо[1,2-
 а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этанона,
 2-((2-этил-6-(1-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)-8-
 5 метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,
 2-(этил(2-этил-8-метил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо
 [1,2-а]пиридин-3-ил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,
 2-((2-этил-8-фтор-6-(4-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)
 имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,
 10 2-(4-(3-((5-циано-4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этил-8-фторимидазо
 [1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-N-метилацетамида,
 2-(4-(2-этил-8-фтор-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]
 пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанона,
 (S)-2-(4-(2-этил-8-фтор-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]
 15 пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этанона,
 (R)-2-(4-(2-этил-8-фтор-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-
 а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этанона,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-7-метилимидазо[1,2-а]
 пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанона,
 20 2-[(2-этил-7-фтор-6-{4-[2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксо-этил]пиперазин-1-ил }
 имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламино]-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,
 2-[4-(2-этил-7-фтор-3-{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а]
 пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил]-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанона,
 (S)-2-[4-(2-этил-7-фтор-3-{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а]
 25 пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил]-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этанона,
 (R)-2-[4-(2-этил-7-фтор-3-{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а]
 пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил]-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этанона,
 2-(4-(3-((5-циано-4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]
 пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-N-метилацетамида,
 30 трет-Бутил-4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]
 пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанона,
 (S)-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-
 35 6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этанона,
 (R)-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-
 6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этанона,
 N-(1-(2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]
 пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)ацетоил)пирролидин-3-ил)ацетамида,
 40 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-фторазетидин-1-ил)этанона,
 1-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)
 амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)этанона,
 1-(азетидин-1-ил)-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо
 45 [1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)этанона,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 ил)пиперазин-1-ил)-1-(пирролидин-1-ил)этанона,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-

- ил)пиперазин-1-ил)-1-морфолиноэтанона,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)ацетамида,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этанона,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилацетамида,
 5 этил-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)ацетата,
 10 этил-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)пропаноата,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)ацетонитрила,
 N-(6-(4-((1-циклопропил-1H-тетразол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 15 N-(2-этил-6-(4-(оксазол-2-илметил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 N-(6-(4-((1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 20 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты,
 2-гидроксиэтил-4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата,
 трет-Бутил-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата,
 25 трет-Бутил-3-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата,
 (4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)(пирролидин-2-ил)метанона,
 30 (4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)(пирролидин-3-ил)метанона,
 1-(3-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбонил)пирролидин-1-ил)этанона,
 (4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)метанона,
 35 1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксиэтанона,
 1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она,
 40 1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-4-гидроксибутан-1-она,
 4-(диметиламино)-1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)бутан-1-она,
 N-(2-этил-6-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 45 N-(6-(4-(3-хлорпропилсульфонил)пиперазин-1-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 N-(6-(4-(3-(диметиламино)пропилсульфонил)пиперазин-1-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]

- пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин,

 N-(2-этил-6-(4-(3-(пирролидин-1-ил)пропилсульфонил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-

 а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин,

 3-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-

 5 ил)пиперазин-1-илсульфонил)пропан-1-ола,

 метил-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]

 пиридин-6-ил)пиперазин-1-илсульфонил)ацетата,

 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-

 ил)пиперазин-1-илсульфонил)уксусной кислоты,

 10 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-

 ил)пиперазин-1-илсульфонил)ацетамида,

 трет-Бутил-4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]

 пиридин-6-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата,

 трет-Бутил-4-(3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]

 15 пиридин-6-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата,

 этил-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-

 6-ил)-3-оксопиперазин-1-ил)ацетата,

 1-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)

 -4-(метилсульфонил)пиперазин-2-она,

 20 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]

 пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин,

 N-(6-(1-(хлорметилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-

 а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин,

 4-(4-хлорфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)имидазо

 25 [1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амин,

 4-(4-хлорфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)

 имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амин,

 4-(4-трет-Бутилфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-

 4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амин,

 30 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]

 пиридин-3-ил)-4-(4-метоксифенил)-N-метилтиазол-2-амин,

 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]

 пиридин-3-ил)-N-метил-4-(4-(трифторметокси)фенил)тиазол-2-амин,

 4-(3,4-дифторфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-

 35 ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амин,

 3-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-

 ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-илсульфонил)пропилацетата,

 3-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-

 ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-илсульфонил)пропан-1-ола,

 40 4-(2-этил-3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)

 -3,6-дигидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида,

 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]

 пиридин-3-ил)-5-фтор-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин,

 трет-Бутил-4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]

 45 пиридин-6-ил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата,

 4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)

 -1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ола,

 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-

- фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 4-(4-трет-Бутилфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-
 а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амина,
 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-
 5 метоксифенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 4-(3,4-дифторфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-
 а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амина,
 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-
 метил-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амина,
 10 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-
 метил-4-(4-(трифторметокси)фенил)тиазол-2-амина,
 N-(6-(1-(3-хлорпропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-
 ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 N-(6-(1-(3-(диметиламино)пропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]
 15 пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 N-(2-этил-6-(1-(3-морфолинопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-
 3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 N-(2-этил-6-(1-(3-(пирролидин-1-ил)пропилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-
 а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 20 N-(6-(1-(3-аминопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-
 ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 N-(2-этил-6-(1-(2-морфолиноэтилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-
 3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)
 25 пиперидин-1-сульфонамида,
 3-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 ил)пиперидин-1-илсульфонил)пропилацетата,
 3-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 ил)пиперидин-1-илсульфонил)пропан-1-ола,
 30 3-(4-(2-этил-3-((5-фтор-4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]
 пиридин-6-ил)пиперидин-1-илсульфонил)пропан-1-ола,
 2-(2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)
 (метил)амино)тиазол-4-ил)-5-фторбензонитрила,
 2-(2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)
 35 (метил)амино)-5-метилтиазол-4-ил)-5-фторбензонитрила,
 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-
 фтор-2-метилфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 4-(2-хлор-4-фторфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо
 [1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амина,
 40 4-(2,4-дифторфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-
 а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амина,
 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-
 фторфенил)-N,5-диметилтиазол-2-амина,
 4-(4-фторфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]
 45 пиридин-3-ил)-N-(d3-метил)тиазол-2-амина,
 4-(4-фторфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]
 пиридин-3-ил)-N-(d3-метил)-(d-тиазол-2)-амина,
 метил-2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)

- (метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбоксилата,
 1-(2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)
 (метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-ил)этанона,
 N-(2-(2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)
 5 (метил)амино)тиазол-4-ил)-5-фторфенил)ацетамида,
 (2-(2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)
 (метил)амино)тиазол-4-ил)-5-фторфенил)метанола,
 этил-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-
 6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)ацетата,
 10 этил-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-
 6-ил)пиперидин-1-ил)ацетата,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанона,
 (R)-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-
 15 6-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этанона,
 (S)-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-
 6-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этанона,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этанона,
 20 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 ил)пиперидин-1-ил)-1-(пирролидин-1-ил)этанона,
 (S)-1-(2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]
 25 пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)ацетоил)пирролидин-3-карбонитрила,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)этанона,
 4-((4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-
 6-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1,3-диоксолан-2-она,
 30 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 ил)пиперидин-1-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилацетамида,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 ил)пиперидин-1-ил)-N-метокси-N-метилацетамида,
 N-(цианометил)-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо
 35 [1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида,
 5-((4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-
 6-ил)пиперидин-1-ил)метил)оксазолидин-2-она,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 ил)пиперидин-1-ил)-N-(3-гидроксипропил)ацетамида,
 40 1-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)
 амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)этанона,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
 1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 45 ил)пиперидин-1-ил)-2-(пирролидин-1-ил)этанона,
 1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этанона,
 1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-

- ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанона,
 2-(диметиламино)-1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо
 [1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)этанона,
 3-(диметиламино)-1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо
 5 [1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-она,
 2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)
 амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)этанона,
 1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 ил)пиперидин-1-ил)-3-(метиламино)пропан-1-она,
 10 1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фторазетидин-1-ил)этанона,
 1-(3-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-
 6-ил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)этанона,
 5-бром-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-
 15 ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-аминна,
 2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)
 амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,
 2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)
 амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбоксамидна,
 20 2-((2-этил-6-(4-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-
 а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,
 2-((2-этил-6-(4-(2-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)
 имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,
 2-(4-(3-((5-циано-4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]
 25 пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилацетамидна,
 2-((2-этил-6-(1-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-
 а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,
 (R)-2-((2-этил-6-(1-(2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)
 имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,
 30 (S)-2-((2-этил-6-(1-(2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)
 имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,
 2-((2-этил-6-(1-(2-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)
 имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,
 2-(4-(3-((5-циано-4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]
 35 пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамидна,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо
 [1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этанона,
 (2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)
 амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-ил)метанола,
 40 (2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)
 амино)-4-(4-(трифторметокси)фенил)тиазол-5-ил)метанола,
 (2-((6-(1-(3-(диметиламино)пропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]
 пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-ил),
 (2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)
 45 амино)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-5-ил)метанола,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо
 [1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-1-(пирролидин-1-ил)этанона,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо

- [1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этанона,
2-(диметиламино)-1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)
(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)этанона,
1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо
- 5 [1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-она,
2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо
[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилацетамида,
2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо
[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанона,
- 10 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо
[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида,
2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)-5-(2,2,2-трифторацетоил)тиазол-2-ил)(метил)амино)
имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилацетамида,
1-(2-((2-этил-6-(1-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)имидазо
- 15 [1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтанона,
1-(2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)
(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтанона,
2-(2-((2-этил-6-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-5-
метилтиазол-4-ил)-5-фторбензонитрила,
- 20 2-(2-((2-этил-6-(4-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)имидазо
[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-5-метилтиазол-4-ил)-5-фторбензонитрила,
2-(4-(3-((4-(2-циано-4-фторфенил)-5-метилтиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо
[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-N-метилацетамида,
2-(2-((2-этил-6-(4-(2-(3-фторазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-
- 25 а]пиридин-3-ил)(метил)амино)тиазол-4-ил)-5-фторбензонитрила,
2-(2-((6-(4-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-2-этилимидазо
[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)тиазол-4-ил)-5-фторбензонитрила,
2-(2-((2-этил-6-(4-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)имидазо
[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)тиазол-4-ил)-5-фторбензонитрила,
- 30 2-(2-((6-(4-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-
3-ил)(метил)амино)тиазол-4-ил)-5-фторбензонитрила,
2-(4-(3-((4-(2-циано-4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]
пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилацетамида,
2-(4-(3-((4-(2-циано-4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]
- 35 пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-N-метилацетамида,
2-(2-((2-этил-6-(1-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)имидазо
[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)тиазол-4-ил)-5-фторбензонитрила,
2-(4-(3-((4-(2-циано-4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]
пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида,
- 40 2-(2-((2-этил-6-(1-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)имидазо
[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-5-метилтиазол-4-ил)-5-фторбензонитрила,
2-(5-((2-этил-6-(1-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)имидазо
[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-1,2,4-тиадиазол-3-ил)-5-фторбензонитрила,
2-(4-(2-(2-цианоэтил)-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]
- 45 пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида,
3-(3-((4-(4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-6-(1-
(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропаннитрила,
3-(6-(1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-

- ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропанамида,
 N-(6-(3-аминоазетидин-1-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 2-(1-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 5 ил)азетидин-3-иламино)-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанона,
 N-(1-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)азетидин-3-ил)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)ацетамида,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)этанола,
 10 N-(2-этил-6-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тиоморфолин-1,1-диоксида,
 1-(3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)
 15 имидазолидин-2-она,
 Этил-2-(3-(3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)ацетата,
 4-(4-хлорфенил)-N-метил-N-(6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)тиазол-2-амина,
 20 2-(2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-ил)ацетонитрила,
 2-этил-N-(4-(4-фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-метил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амина,
 3-(4-хлорфенил)-N-(2-этил-6-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]
 25 пиридин-3-ил)-N-метил-1,2,4-тиадиазол-5-амина,
 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метил-1,2,4-оксадиазол-5-амина,
 2-(4-(2-этил-3-((3-(4-фторфенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-N,N-диметилацетамида,
 30 2-(4-(2-этил-3-((3-(4-фторфенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида,
 N-(6-(4-((1H-имидазол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]
 35 пиридин-3-ил)-N-метил-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амина,
 N-циклопропил-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
 5-((4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метилоксазолидин-2-она,
 40 (R)-5-((4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)оксазолидин-2-она,
 (S)-5-((4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)оксазолидин-2-она,
 4-((4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)оксазолидин-2-она,
 45 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метил-1,2,4-тиадиазол-5-амина,
 1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-

- ил)пиперазин-1-ил)пропан-1,2-диона,
 5-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбонил)пирролидин-2-она,
 (1-аминоциклопропил)(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метанона,
 5 (S)-1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-она,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетамида,
 10 1-бензил-4-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбонил)пирролидин-2-она,
 3-(3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)оксазолидин-2-она,
 2-(2-этил-3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-1-[1,2]тиазинан-1,1-диоксида,
 15 4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-(тиофен-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксамид,
 4-(4-хлорфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амина,
 20 4-(4-хлорфенил)-N-(2-этил-6-(1-(трифторметилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амина,
 1-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-4-ола,
 2-(4-(3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)этанол,
 25 4-(2-этил-3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-тиоморфолин-1,1-диоксида,
 трет-Бутил-4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата,
 30 1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-она,
 N-(2-этил-6-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 N-(6-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 35 N-(2-этил-6-(1-изопропилпиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 трет-Бутил-4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата,
 40 N-(6-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 4-(4-хлорфенил)-N-(6-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амина,
 (2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-ил)метанола,
 45 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этанона,
 2-(2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)

(метил)амино)тиазол-4-ил)-5-фторфенола,

трет-Бутил-4-(3-((3-(4-хлорфенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата,

N-(6-(4-((1H-имидазол-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин,

циклопропил(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метанола,

этил-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата,

[6-(1,1-диоксоизотиазолидин-2-ил)-2-этил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламина,

трет-Бутил-4-(3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата,

4-(4-хлорфенил)-N-(6-(3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амин,

N-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин,

N-(6-(1-(3-хлорпропилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин,

трет-Бутил-4-(3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата,

N-(6-(1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин,

N-(2-этил-6-(5-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин,

N-(2-этил-6-(4-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин,

2-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4,5-дигидрооксазол-4-карбоновой кислоты,

(2-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4,5-дигидрооксазол-4-ил)метанола и

4-(4-хлорфенил)-N-(6-(4,5-дигидрооксазол-2-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амин.

[0185] В одном варианте соединением, формулы I предлагаемым в изобретении, является 2-((2-этил-6-(4-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил.

[0186] В другом варианте соединением формулы I, предлагаемым в изобретении, не является 2-((2-этил-6-(4-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил.

[0187] В одном варианте соединением согласно изобретению не является изотопным вариантом.

[0188] В одном аспекте соединением, предлагаемое в изобретении, согласно любому из описанных в настоящей публикации вариантов присутствует в виде свободного основания.

[0189] В одном аспекте соединением, предлагаемое в изобретении, согласно любому из описанных в настоящей публикации вариантов является фармацевтически приемлемой солью.

[0190] В одном аспекте соединением, предлагаемое в изобретении, согласно любому

из описанных в настоящей публикации вариантов является сольватом соединения.

[0191] В одном аспекте соединение, предлагаемое в изобретении, согласно любому из вариантов, описанных в настоящей публикации, является сольватом фармацевтически приемлемой соли соединения.

5 [0192] Хотя конкретные группы, в общем, были перечислены для каждого варианта отдельно, соединение согласно изобретению включает соединение, в котором несколько или каждый вариант в приведенной выше формуле, а также других формулах, приведенных в настоящем описании, выбран из одного или нескольких конкретных представителей или групп для каждой переменной, обозначенных соответствующим
10 образом. Таким образом, подразумевается, что в объем настоящего изобретения включены все сочетания таких вариантов осуществления изобретения.

[0193] Хотя конкретные группы, в общем, были перечислены для каждого варианта отдельно, соединение согласно изобретению может представлять собой соединение, в случае которого одна или несколько переменных (например R-групп) выбраны из
15 одного или нескольких вариантов согласно любой из формул, перечисленных выше. Таким образом, подразумевается, что в объем настоящего изобретения включены все сочетания переменных из любого из раскрытых вариантов осуществления изобретения.

[0194] Альтернативно исключение одной или нескольких конкретных переменных из группы или варианта или их сочетания также входит в объем настоящего изобретения.

20 [0195] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предлагаются пролекарства и производные соединений согласно приведенным выше формулам. Пролекарства представляют собой производные соединений согласно изобретению, которые имеют метаболически отщепляемые группы и в результате сольволиза или в физиологических условиях становятся соединениями согласно изобретению, которые являются
25 фармацевтически активными *in vivo*. Такие примеры включают, но без ограничения, производные в виде сложных холиновых эфиров и тому подобные, сложные эфиры N-алкилморфолина и тому подобные.

[0196] Другие производные соединений согласно настоящему изобретению обладают активностью как в их кислотной форме, так и в форме производного кислоты, но
30 чувствительная к кислотам форма часто обладает преимуществами в отношении растворимости, совместимости с тканями или замедленного высвобождения в организме млекопитающего (Bundgard, H., 1985). Пролекарства включают производные кислот, хорошо известные специалистам в данной области, такие как, например, сложные эфиры, получаемые при взаимодействии исходной кислоты с подходящим спиртом,
35 или амиды, получаемые в результате взаимодействия исходного соединения в виде кислоты с замещенным или незамещенным амином, или ангидриды кислот или смешанные ангидриды. Простые алифатические или сложные ароматические эфиры, амиды и ангидриды, получаемые благодаря кислотным группам, висящим на соединениях согласно настоящему изобретению, являются предпочтительными
40 пролекарствами. В некоторых случаях требуется получение пролекарств типа двойных сложных эфиров, таких как сложные (ацилокси)алкиловые эфиры или сложные (алкоксикарбонил)окси)алкиловые эфиры. В частности, применимы сложные C₁₋₈-алкиловые, C₂₋₈-алкениловые, ариловые, замещенные C₇-C₁₂-ариловые и C₇-C₁₂-арилалкиловые эфиры соединений согласно изобретению.

45 **ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

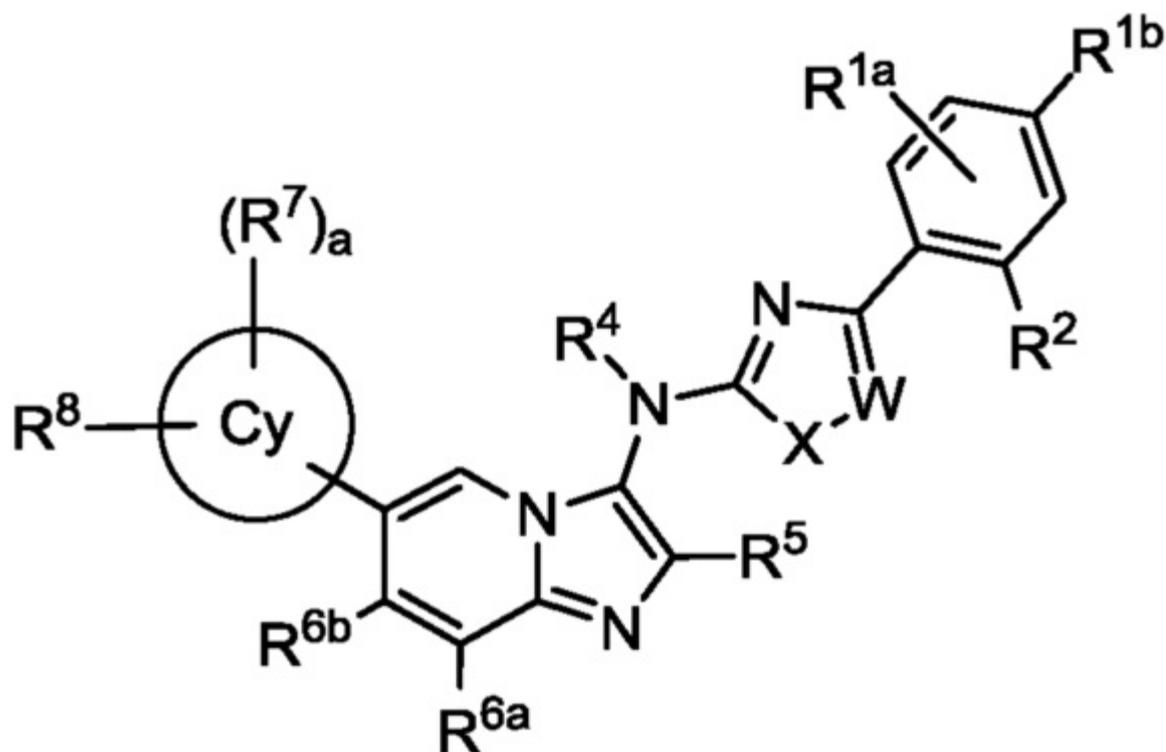
1) Соединение формулы I:

5

10

15

20



I

25

где

R^{1a} представляет собой H, галоген или C_{1-4} -алкил;

R^{1b} представляет собой:

- галоген,

30

- C_{1-4} -алкил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена), или

- C_{1-4} -алкоксигруппу (и такая алкоксигруппа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена);

X представляет собой -S-, -O-, -N=CH-, -CH=N- или -CH=CH-;

35

W представляет собой N или CR^3

когда W представляет собой N, R^2 представляет собой:

- H,

- -CN,

40

- галоген,

- C_{1-4} -алкил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из OH или CN),

- -C(=O)CH₃,

- -C(=O)CF₃,

45

- -C(=O)OCH₃,

- -C(=O)NH₂,

- -NHC(=O)CH₃, или

когда W представляет собой CR^3 , один из R^2 или R^3 представляет собой:

- H,
- -CN,
- галоген,
- 5 - C_{1-4} -алкил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями,

независимо выбранными из OH или CN),

- $-C(=O)CH_3$,
- $-C(=O)CF_3$,
- 10 - $-C(=O)OCH_3$,
- $-C(=O)NH_2$,
- $-NHC(=O)CH_3$,

и другой представляет собой H или C_{1-4} -алкил;

15 R^4 представляет собой C_{1-4} -алкил;

R^5 представляет собой C_{1-4} -алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из CN, OH, галогена или $-C(=O)NH_2$;

20 один из R^{6a} или R^{6b} выбран из H, $-CH_3$ и галогена, и другой представляет собой H; Su представляет собой:

- C_{4-10} -циклоалкил,
- 4-10-членный моно- или бициклический гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, или
- 25 - 4-7-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 двойную связь, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S;

каждый R^7 независимо выбран из:

- OH,
- оксогруппы,
- 30 - галогена и
- C_{1-4} -алкила (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями,

независимо выбранными из OH или C_{1-4} -алкоксигруппы);

нижний индекс a означает 0, 1 или 2;

35 R^8 представляет собой $-(L_1-W_1)_m-L_2-G_1$,

где

- L_1 отсутствует или представляет собой -O-, $-C(=O)-$, $-NR^i$, $-NR^hC(=O)-$ или $-SO_2-$;
- W_1 представляет собой C_{1-4} -алкилен;

40 - нижний индекс m означает 0 или 1;

- L_2 отсутствует или представляет собой -O-, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)-C$

$(=O)-$, $-C(=O)-C(=O)NR^a-$, $-NR^b-$, $-C(=O)NR^c-$, $-NR^dC(=O)-$, $-NR^jC(=O)O-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^e-$

или $-NR^fSO_2-$;

45 - G_1 представляет собой

- H,
- -CN,

- C₁₋₄-алкил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -CN, OH, галогена или фенила),

- C₃₋₇-циклоалкил (и такой циклоалкил необязательно замещен -NH₂),

5 - 5-6-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 двойную связь, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S (и такой гетероциклоалкенил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из групп R⁹),

10 - 4-10-членный моно-, би- или спироциклический гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S (и такой гетероциклоалкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из групп R⁹), или

15 - 5-6-членный гетероарил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S (и такой гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из групп R¹⁰),

каждый R⁹ представляет собой оксогруппу или R¹⁰;

каждый R¹⁰ представляет собой:

- -OH,

20 - галоген,

- -CN,

- C₁₋₄-алкил (необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из OH, галогена или фенила),

- C₁₋₄-алкоксигруппу,

25 - C₃₋₇-циклоалкил,

- фенил,

- -SO₂CH₃,

- -C(=O)C₁₋₄-алкоксигруппу,

30 - -C(=O)C₁₋₄-алкил или

- -NR^gC(=O)C₁₋₄-алкил; и

каждый R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, и R^j независимо выбран из H и C₁₋₄-алкила;

35 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват или фармацевтически приемлемая соль сольвата; или его биологически активный метаболит.

2) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.1, в котором R^{1a} представляет собой F, Cl, -CH₃ или -C₂H₅.

40 3) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.1, в котором R^{1a} представляет собой H.

4) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.1-3, в котором R^{1b} представляет собой F, Cl, -CH₃, -C₂H₅, -CF₃, -OCH₃ или -OCF₃.

45 5) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.1-3, в котором R^{1b} представляет собой F.

6) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.1-5, в котором X представляет собой -S- или -O-.

7) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.1-5, в

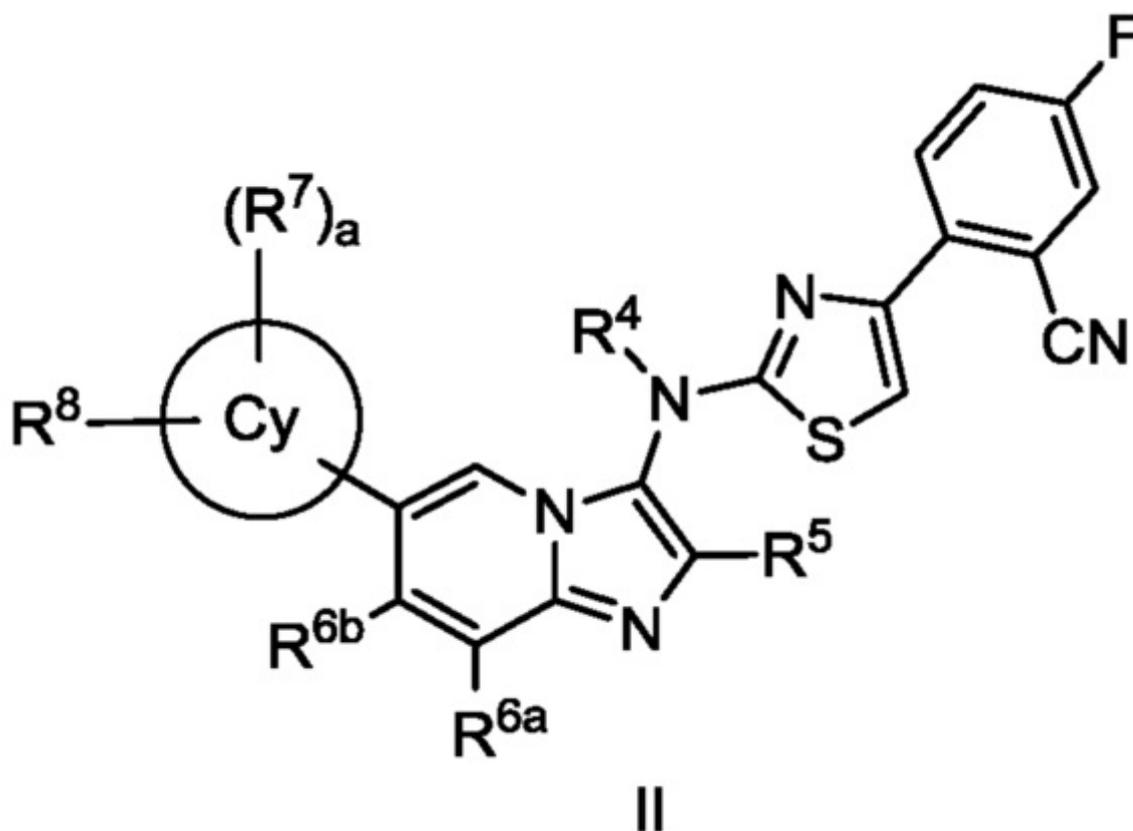
котором X представляет собой -S-.

8) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.1-5, в котором W представляет собой N.

9) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.1-5, в котором W представляет собой CR₃.

10) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.9, в котором R³ представляет собой H, CN, F или Cl.

11) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.1, в котором соединение соответствует формуле II:



где R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R⁸ и нижний индекс a имеют значения согласно п.1.

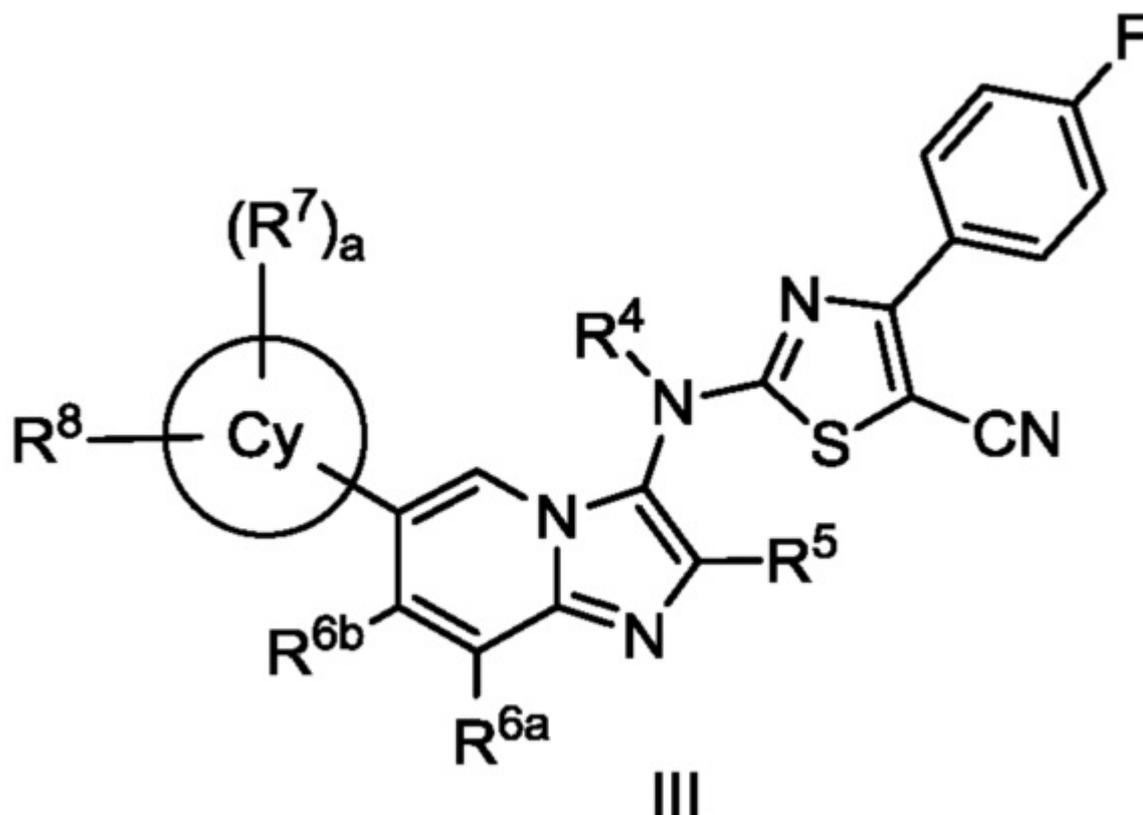
12) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.1, в котором соединение соответствует формуле III:

5

10

15

20



где R^4 , R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^8 и нижний индекс a имеют значения согласно п.1.

25

13) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.1-12, в котором R^4 представляет собой $-CH_3$ или $-C_2H_5$.

14) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.1-12, в котором R^4 представляет собой $-CH_3$.

30

15) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.1-14, в котором R^5 представляет собой C_{1-4} -алкил.

16) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.1-14, в котором R^5 представляет собой $-CH_3$ или $-C_2H_5$.

35

17) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.1-14, в котором R^5 представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный одним из CN, OH, галогена или $-C(=O)NH_2$.

40

18) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.17, в котором R^5 представляет собой $-CH_3$, $-C_2H_5$ или $-C_3H_7$, замещенный одним из CN, OH, галогена или $-C(=O)NH_2$.

19) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.17, в котором R^5 представляет собой $-CH_2-CH_2-CN$, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CF_3$ или $-CH_2-CH_2-C(=O)NH_2$.

45

20) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.1-19, в котором Су представляет собой C_{4-10} -циклоалкил.

21) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.20, в котором Су представляет собой циклобутил, циклопентил или циклогексил.

22) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.1-19, в котором Су представляет собой 4-10-членный моно- или бициклический гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S.

23) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.22, в котором Су представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тиоморфолинил.

24) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.1-19, в котором Су представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 двойную связь, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S.

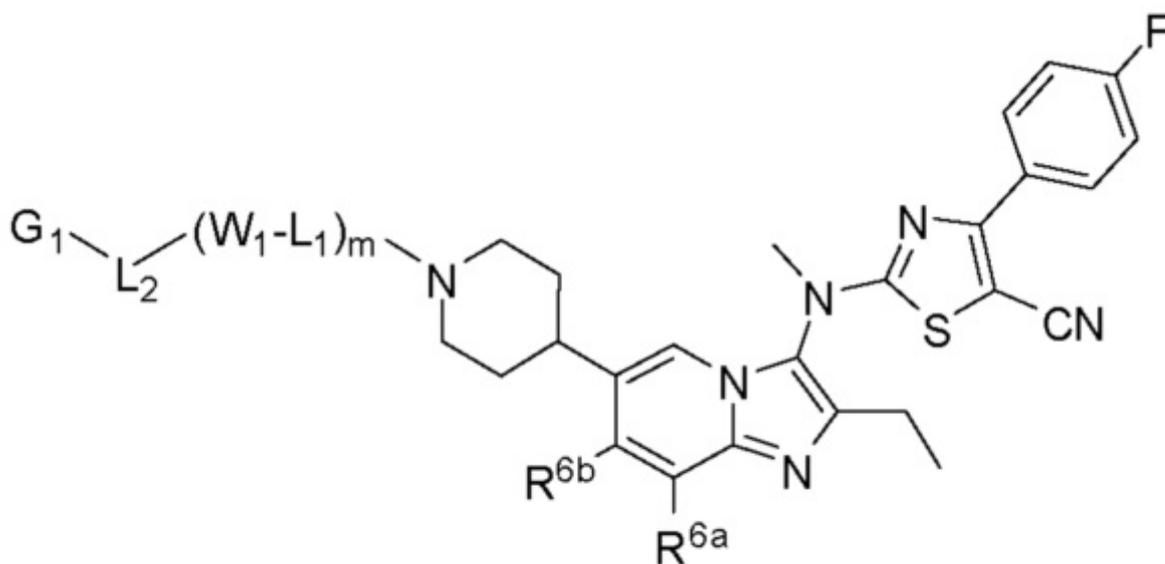
25) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.24, в котором Су представляет собой дигидрофуранил, дигидротиазолил, дигидрооксазолл, дигидропиранил, тетрагидропиридинил или дигидротииопиранил.

26) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.1-25, в котором нижний индекс а означает 1 или 2, и R⁷ представляет собой OH, оксогруппу, F, Cl или -CH₃.

27) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.1-25, в котором нижний индекс а означает 0.

28) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.1-27, в котором R⁸ представляет собой -(L₁-W₁)_m-L₂-G₁.

29) Соединение формулы I, II или III, при этом соединение соответствует формуле IVa, IVb, IVc или IVd:

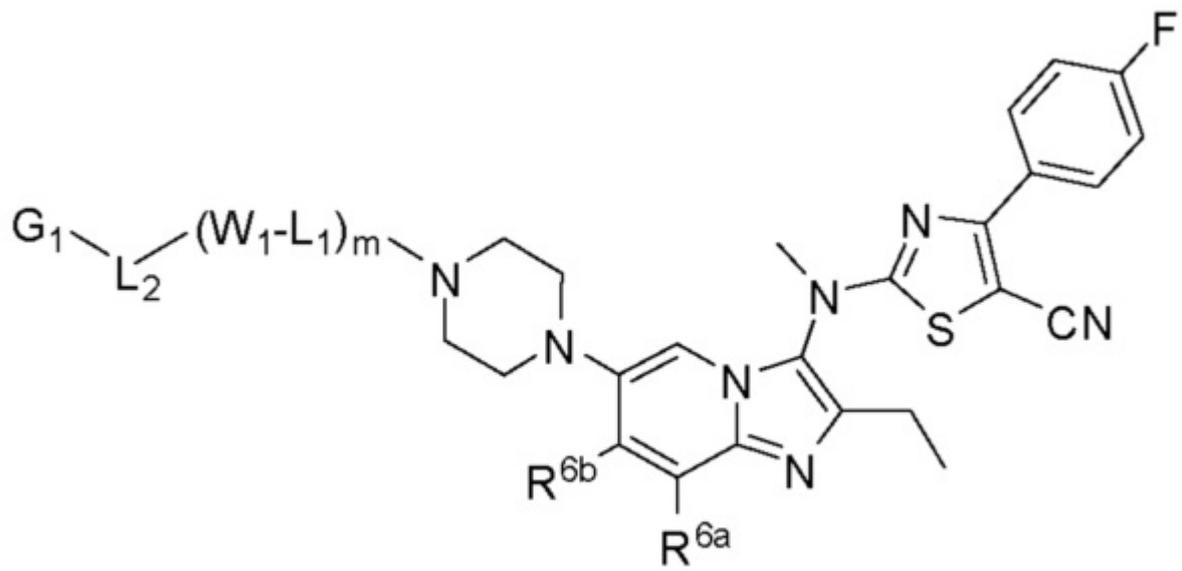


IVa

5

10

15



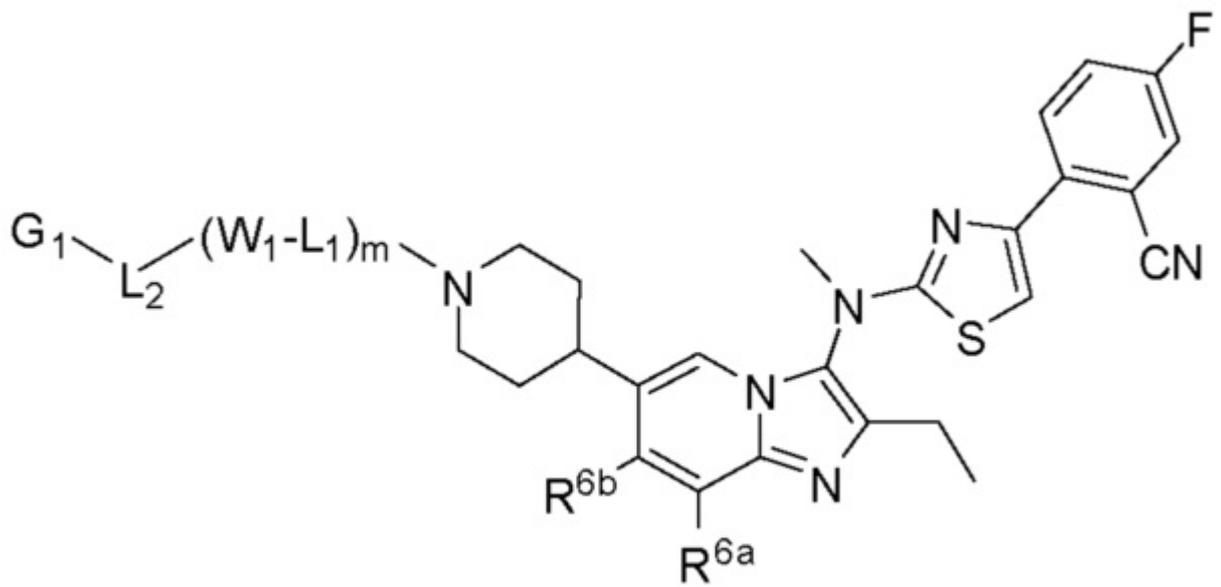
IVb

20

25

30

35



IVc

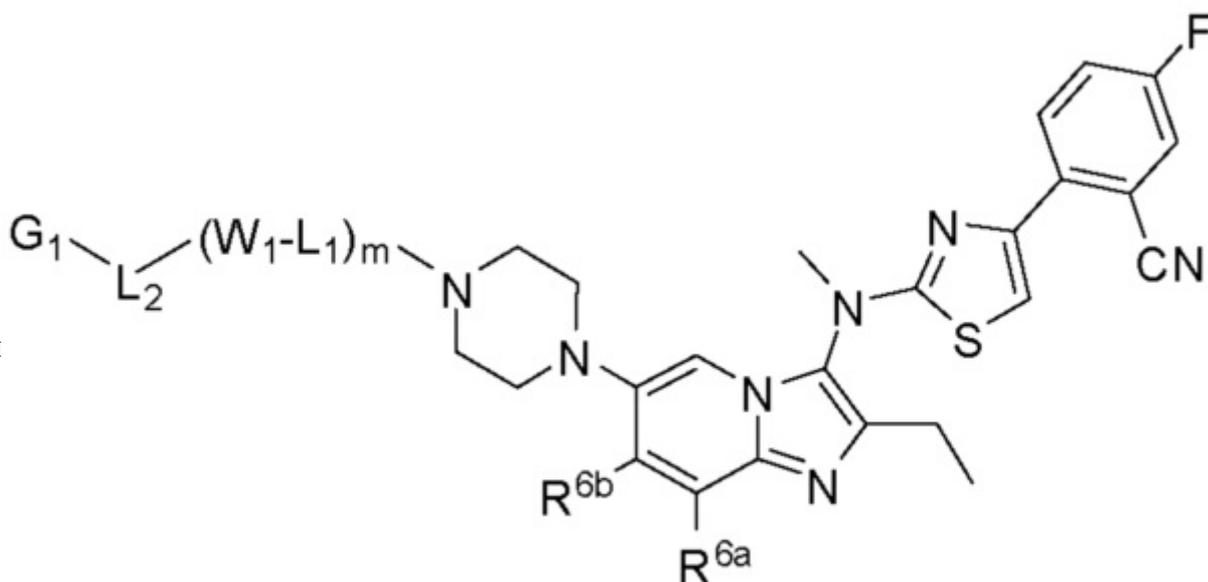
40

45

5

10 И

15



IVd

20 где R^{6a} , R^{6b} , L_1 , W_1 , L_2 , G_1 и нижний индекс m имеют значения согласно п.1.

30) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.28 или 29, в котором нижний индекс m означает 1, L_1 отсутствует.

31) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.28 или 29, в котором нижний индекс m означает 1, L_1 представляет собой $-C(=O)-$ или $-SO_2-$.

32) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.28-31, в котором нижний индекс m означает 1, и W_1 представляет собой C_{1-4} -алкилен.

33) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.32, в котором нижний индекс m означает 1, L_1 имеет значение, которое определено выше, и W_1 представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)H-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ или $-CH_2-C(CH_3)H-$.

34) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.28 или 29, в котором нижний индекс m означает 0.

35) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.28-34, в котором L_2 отсутствует.

36) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.28-34, в котором L_2 представляет собой $-O-$.

37) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.28-34, в котором L_2 представляет собой $-C(=O)-$.

38) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.28-34, в котором L_2 представляет собой $-C(=O)O-$ или $-OC(=O)-$.

39) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.28-34, в котором L_2 представляет собой $-C(=O)-C(=O)NR^a-$.

40) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.39, в котором R^a представляет собой H.

41) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.28-34,

в котором L_2 представляет собой $-NR^b-$.

42) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.41, в котором R^b представляет собой H.

5 43) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.28-34, в котором L_2 представляет собой $-C(=O)NR^c-$.

44) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.41, в котором R^c представляет собой H, $-CH_3$ или $-CH_2-CH_3$.

10 45) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.28-34, в котором L_2 представляет собой $-NR^dC(=O)-$.

46) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.45, в котором R^d представляет собой H, $-CH_3$ или $-CH_2-CH_3$.

15 47) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.28-34, в котором L_2 представляет собой $-SO_2-$.

48) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.28-34, в котором L_2 представляет собой $-SO_2NR^e-$.

20 49) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.48, в котором R^e представляет собой H, $-CH_3$ или $-CH_2-CH_3$.

50) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.28-34, в котором L_2 представляет собой $-NR^fSO_2-$.

25 51) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.50, в котором R^f представляет собой H, $-CH_3$ или $-CH_2-CH_3$.

52) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.28-51, в котором G_1 представляет собой H или CN.

30 53) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.28-51, в котором G_1 представляет собой C_{1-4} -алкил.

54) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.53, в котором G_1 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2-CH_3$.

35 55) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.28-51, в котором G_1 представляет собой C_{1-4} -алкил, замещенный $-CN$, OH , галогеном или фенилом.

56) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.55, в котором G_1 представляет собой $-CF_3$, $-CH_2-Cl$, $-CH_2-CN$, $-CH_2-OH$ или $-CH_2-Ph$.

40 57) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.28-51, в котором G_1 представляет собой C_{3-7} -циклоалкил.

58) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.57, в котором G_1 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопропил или циклогексил.

45 59) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.28-51, в котором G_1 представляет собой C_{3-7} -циклоалкил, замещенный $-NH_2$.

60) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.59, в котором G_1 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопропил или циклогексил, каждый

из которых замещен -NH_2 .

61) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.28-51, в котором G_1 представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 двойную связь, содержащий от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S.

62) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.61, в котором G_1 представляет собой дигидрофуранил, дигидротиазолил, дигидрооксазоллил, дигидропиранил или дигидротипиранил.

63) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.28-51, в котором G_1 представляет собой 4-10-членный моно-, би- или спироциклический гетероциклоалкил, содержащий от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S.

64) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.63, в котором G_1 представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пиролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил или 2,6-диазаспиро[3.3]гептан.

65) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.28-51, в котором G_1 представляет собой 4-10-членный моно-, би- или спироциклический гетероциклоалкил, содержащий от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, замещенный одним или двумя независимо выбранными R^9 .

66) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.65, в котором G_1 представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пиролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил или 2,6-диазаспиро[3.3]гептан, каждый из которых замещен одним или двумя независимо выбранными R^9 .

67) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.65 или 66, в котором R^9 представляет собой оксогруппу.

68) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.65 или 66, в котором R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} выбран из OH, F, Cl и -CN.

69) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.65 или 66, в котором R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} выбран из -CH_3 , $\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, -CF_3 , $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, $\text{-CH}_2\text{-фенила}$,

70) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.65 или 66, в котором R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} выбран из -OCH_3 , $\text{-OCH}_2\text{-CH}_3$ и $\text{-OC(CH}_3)_3$.

71) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.65 или 66, в котором R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} выбран из $\text{-SO}_2\text{CH}_3$, -C(=O)OCH_3 и -C(=O)CH_3 .

72) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.65 или 66, в котором каждый R^9 представляет собой R^{10} , и R^{10} представляет собой $\text{-NR}^g\text{C(=O)CH}_3$ или $\text{-NR}^g\text{C(=O)CH}_2\text{CH}_3$.

73) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.72, в котором каждый R^g представляет собой H, -CH_3 или $\text{-CH}_2\text{CH}_3$.

74) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.28-51,

в котором G_1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S.

75) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.74, в котором G_1 представляет собой фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиазолил, тиadiaзолил, пиридил, пиазинил или пиаимидинил.

76) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.28-51, в котором G_1 представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, замещенный одним или двумя независимо выбранными R^{10} .

77) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.76, в котором G_1 представляет собой фуранил, тиенил, пиролил, пиразолил, имидазолил, триазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиазолил, тиadiaзолил, пиридил, пиазинил или пиаимидинил, каждый из которых замещен одним или двумя независимо выбранными R^{10} .

78) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.77, в котором R^{10} выбран из OH, F, Cl и -CN.

79) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.77, в котором R^{10} выбран из $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2-CH_2-OH$ и $-CH_2$ -фенила.

80) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.77, в котором R^{10} выбран из $-OCH_3$, $-OCH_2-CH_3$ и $-OC(CH_3)_3$.

81) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.77, в котором R^{10} выбран из $-SO_2CH_3$, $-C(=O)OCH_3$ и $-C(=O)CH_3$.

82) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.77, в котором каждый R^{10} представляет собой $-NR^gC(=O)CH_3$ или $-NR^gC(=O)CH_2CH_3$.

83) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.82, в котором каждый R^g представляет собой H, $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$.

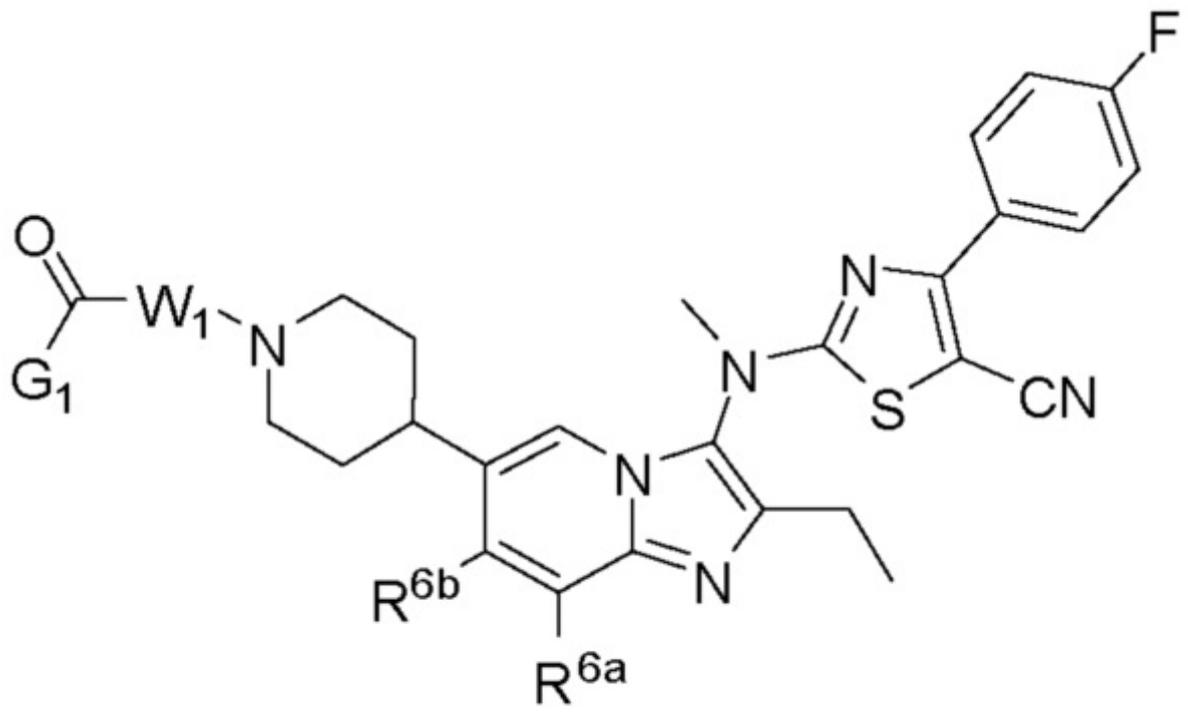
84) Соединение по п.1, в котором соединение соответствует формуле Va, Vb, Vc или Vd:

5

10

15

20



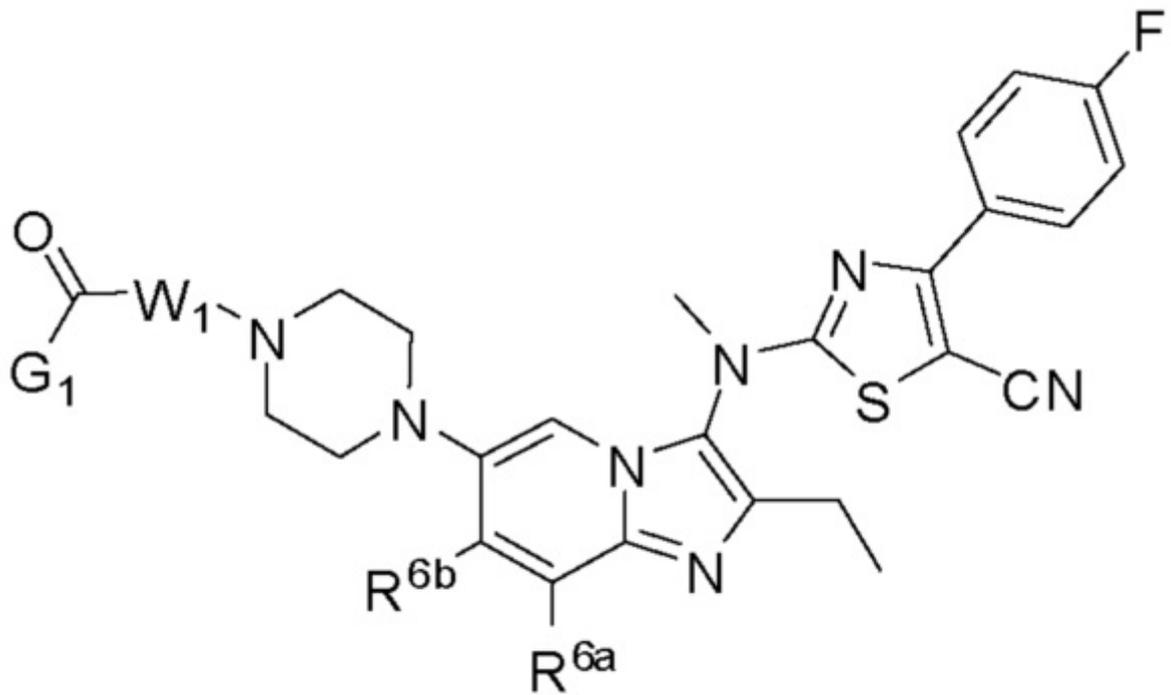
Va

25

30

35

40



Vb

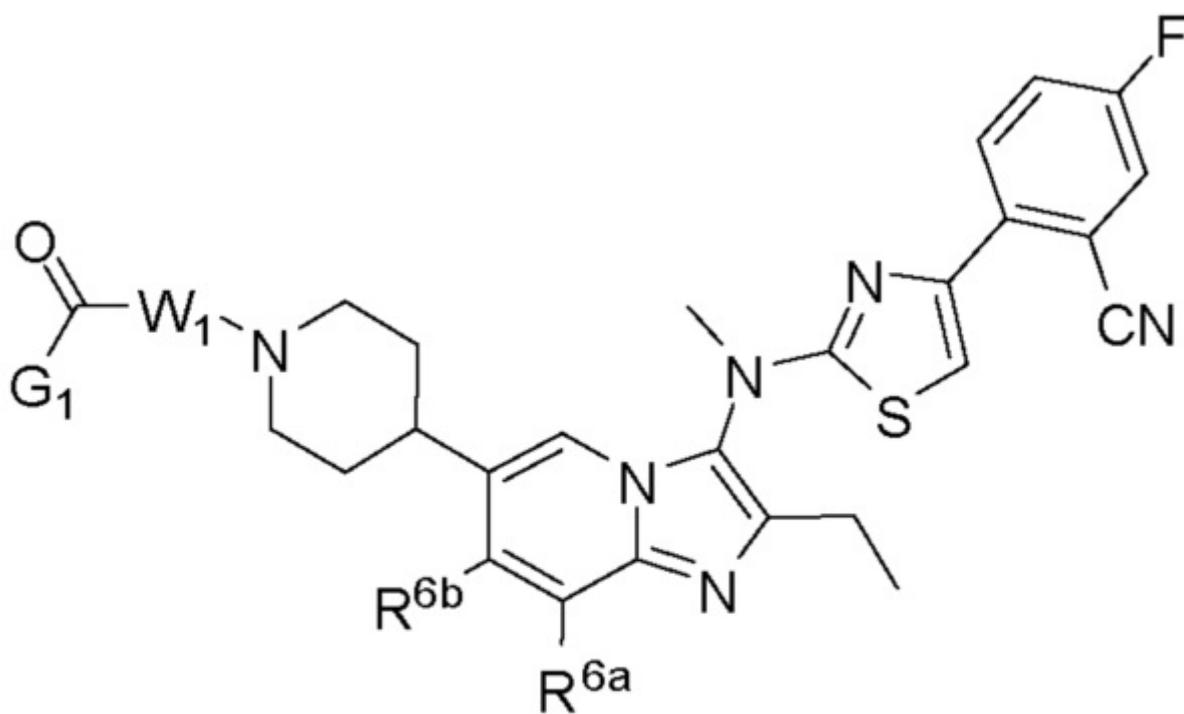
45

5

10

15

20



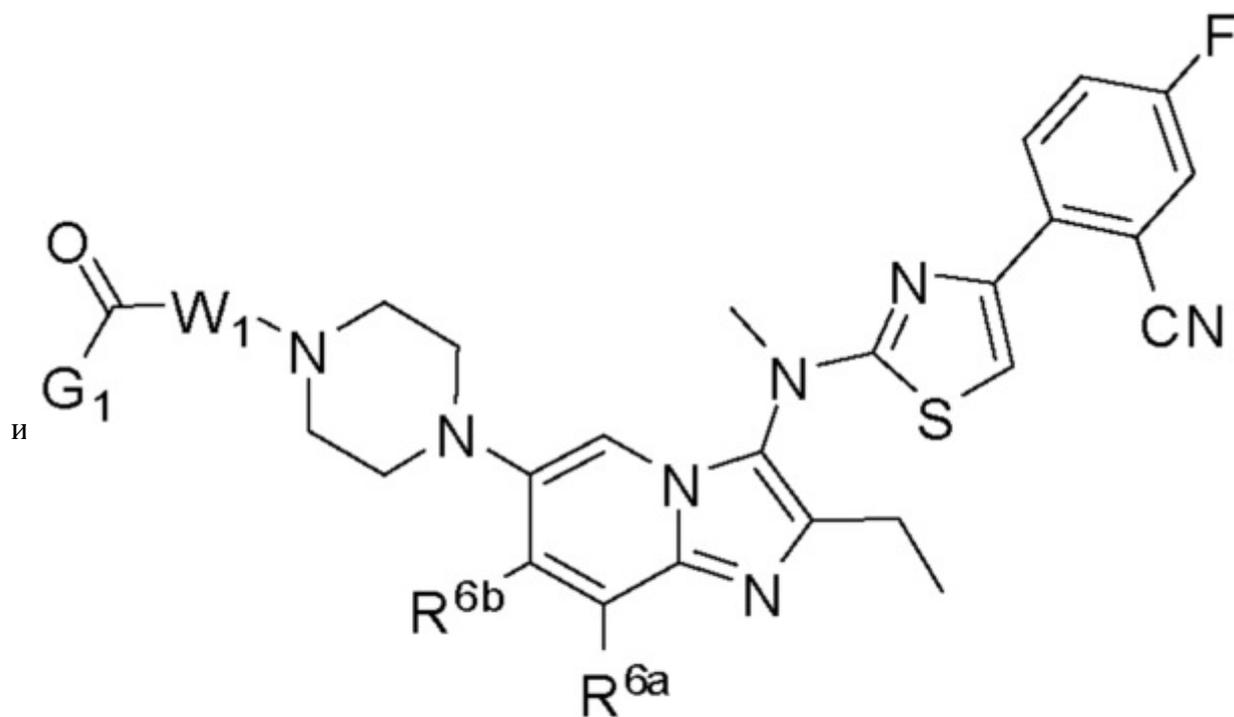
Vc

25

30

35

40



Vd

45

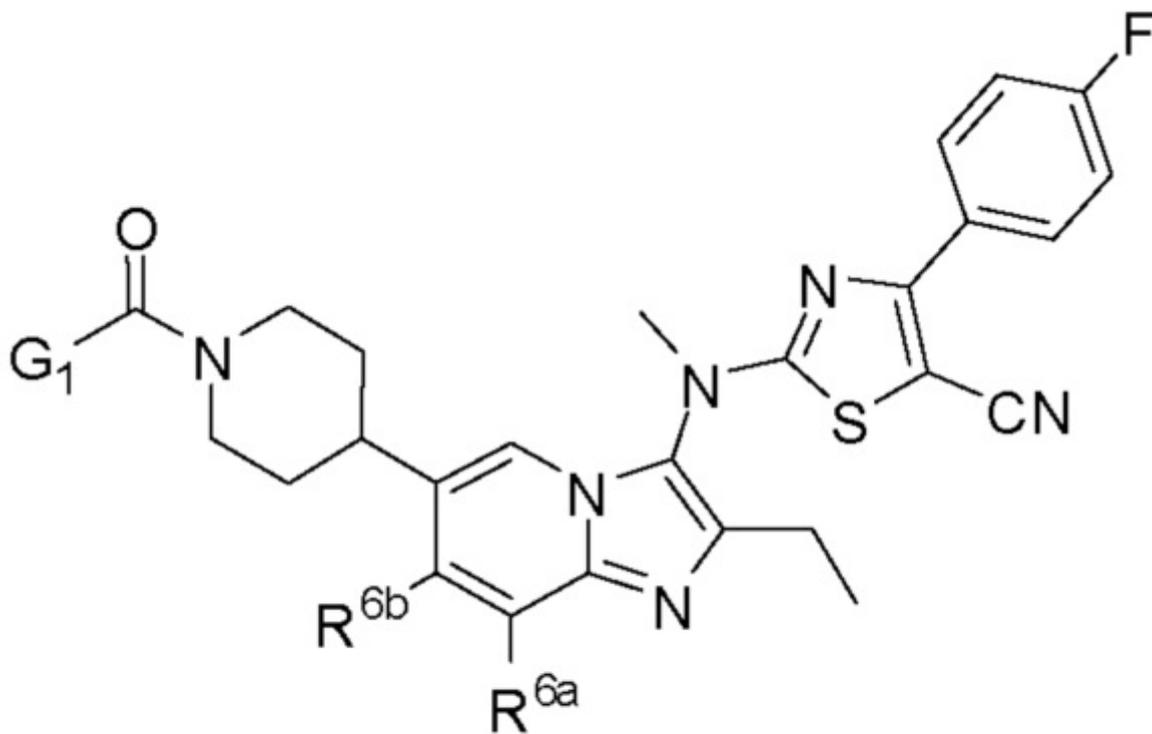
где R^{6a}, R^{6b}, W₁ и G₁ имеют значения согласно п.1.

85) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.84, в котором W₁

представляет собой C₁₋₄-алкилен.

86) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.85, в котором W₁ представляет собой -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -C(CH₃)H-, -CH₂-CH₂-CH₂- или -CH₂-C(CH₃)H-.

87) Соединение по п.1, в котором соединение соответствует формуле VIa, VIb, VIc или VIId:



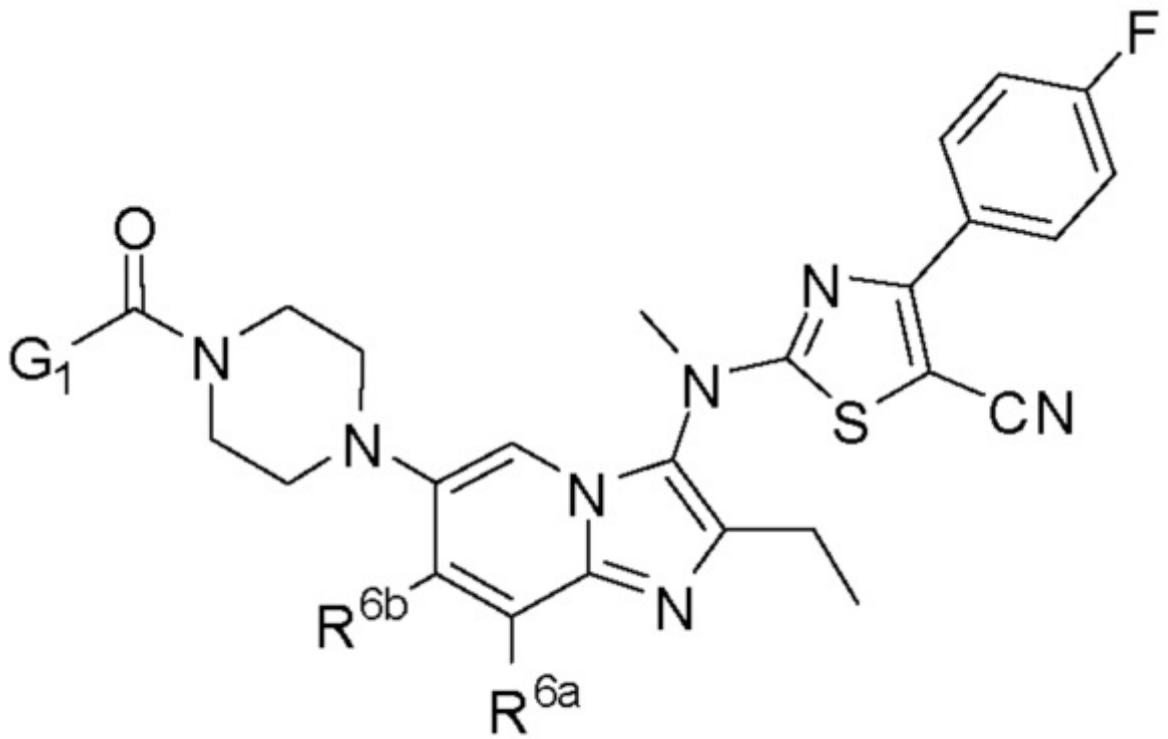
VIa

5

10

15

20



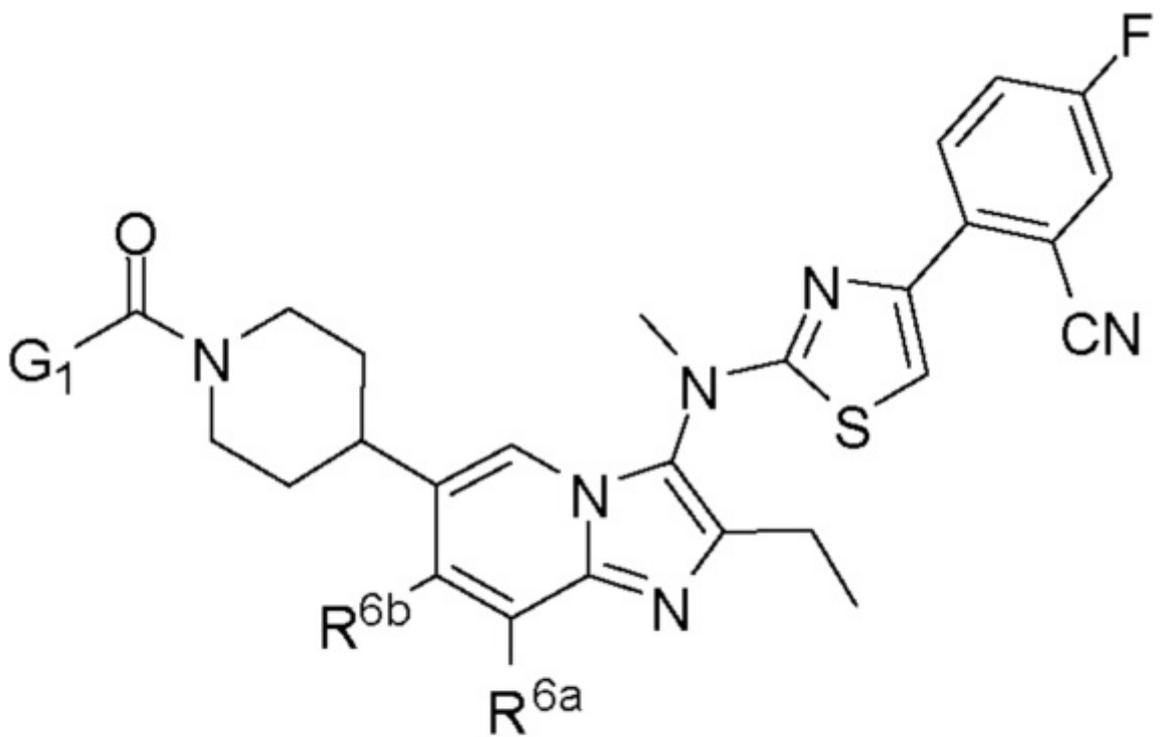
VIb

25

30

35

40



VIc

45

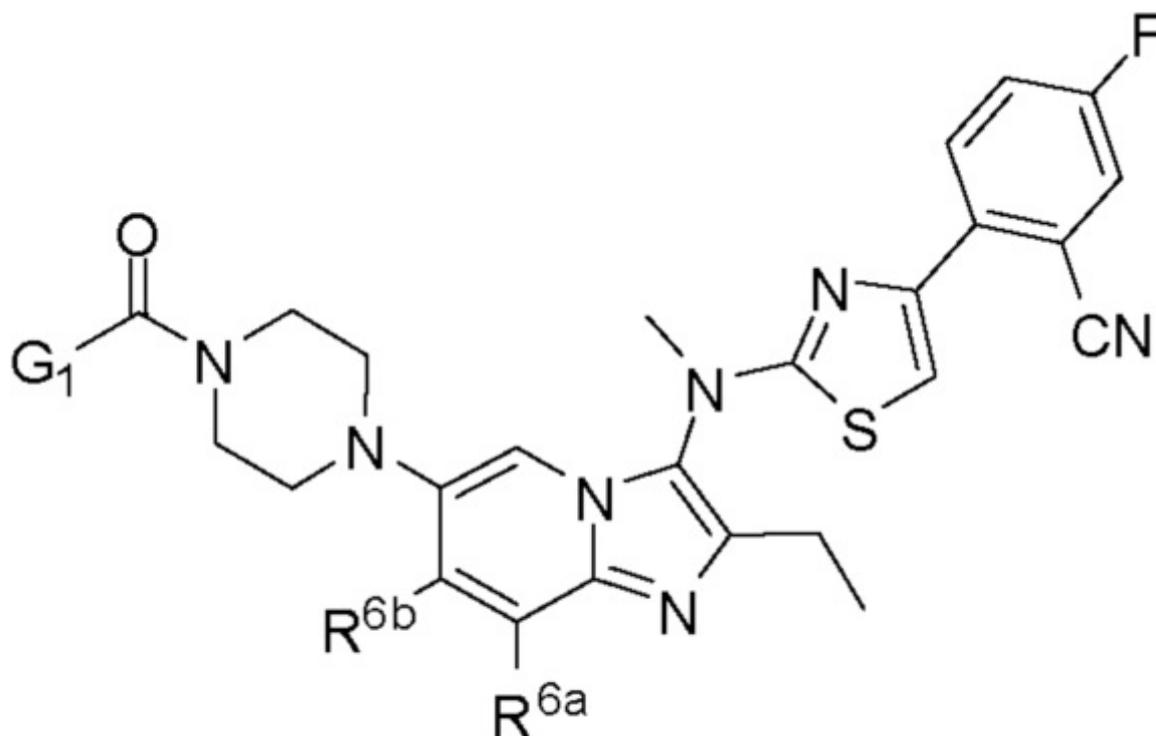
5

10

и

15

20



VId

25 где R^{6a}, R^{6b} и G₁ имеют значения согласно п.1.

88) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.84-87, в котором G₁ представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S.

30 89) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.88, в котором G₁ представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тиоморфолинил.

90) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.84-87, в котором G₁ представляет собой 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий один
35 или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, и такой гетероциклоалкил замещен одной или двумя независимо выбранными группами R⁹.

91) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.90, в котором G₁ представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тиоморфолинил,
40 каждый из которых замещен одной или двумя независимо выбранными группами R⁹.

92) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.90 или 91, в котором R⁹ представляет собой оксогруппу.

93) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.90 или 91, в котором
45 R⁹ представляет собой R¹⁰, и R¹⁰ выбран из OH, F, Cl и -CN.

94) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.90 или 91, в котором R⁹ представляет собой R¹⁰, и R¹⁰ выбран из -CH₃, -CH₂-CH₃, -CF₃, -CH₂-CH₂-OH и

-CH₂-фенила.

95) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.90 или 91, в котором R⁹ представляет собой R¹⁰, и R¹⁰ выбран из -OCH₃, -OCH₂-CH₃ и -OC(CH₃)₃.

96) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.90 или 91, в котором R⁹ представляет собой R¹⁰, и R¹⁰ выбран из -SO₂CH₃, -C(=O)OCH₃ и -C(=O)CH₃.

97) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.90 или 91, в котором R⁹ представляет собой R¹⁰, и R¹⁰ представляет собой -NR^gC(=O)CH₃ или -NR^gC(=O)CH₂CH₃.

98) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по п.90 или 91, в котором каждый R^g представляет собой H, -CH₃ или -CH₂CH₃.

99) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.1-98, в котором R^{6a} представляет собой H, -CH₃ или F, и R^{6b} представляет собой H.

100) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.1-98, в котором R^{6a} представляет собой CH₃, и R^{6b} представляет собой H.

101) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.1-98, в котором R^{6a} представляет собой H, и R^{6b} представляет собой H, -CH₃ или F.

102) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.1-98, в котором R^{6a} и R^{6b} представляют собой H.

103) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, при этом соединение выбрано из соединений, указанных в таблице III.

104) Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, при этом соединением является 2-((2-этил-6-(4-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил.

105) Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и фармацевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-104.

106) Фармацевтическая композиция по п.105, содержащая дополнительное терапевтическое средство.

107) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.1-104 или фармацевтическая композиция по п.105 или 106 для применения в медицине.

108) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.1-104 или фармацевтическая композиция по п.105 или 106 для применения при лечении фибротических заболеваний, пролиферативных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, респираторных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, дерматологических расстройств и/или заболеваний, ассоциированных с аномальным ангиогенезом.

109) Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, по любому из пп.1-104 или фармацевтическая композиция по п.105 или 106 для применения при лечении идиопатического легочного фиброза.

110) Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п.108 или 109, при этом указанное соединение или фармацевтическую композицию вводят в сочетании с дополнительным терапевтическим средством.

111) Способ лечения или профилактики заболеваний или состояний, выбранных из

фибротических заболеваний, пролиферативных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, респираторных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, дерматологических расстройств и/или заболеваний, ассоциированных с аномальным ангиогенезом, включающий в себя введение определенного количества соединения по любому из пп.1-104 или фармацевтической композиции по любому из пп.105 или 106, достаточного для осуществления указанного лечения или профилактики.

112) Способ лечения или профилактики заболеваний или состояний, выбранных их идиопатического легочного фиброза, включающий в себя введение определенного количества соединения по любому из пп.1-104 или фармацевтической композиции по любому из пп.105 или 106, достаточного для осуществления указанного лечения или профилактики.

113) Способ по п.111 или 112, в котором соединение или фармацевтическую композицию вводят в сочетании с дополнительным терапевтическим средством.

114) Фармацевтическая композиция по п.106 или применение по п.110, или способ по п.113, в котором дополнительное терапевтическое средство предназначено для лечения фибротических заболеваний, пролиферативных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, респираторных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, дерматологических расстройств и/или заболеваний, ассоциированных с аномальным ангиогенезом.

115) Фармацевтическая композиция по п.106 или применение по п.110, или способ по п.113, в котором дополнительное терапевтическое средство предназначено для лечения идиопатического легочного фиброза.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[0197] В случае применения в качестве фармацевтического средства соединение согласно изобретению обычно вводят в форме фармацевтической композиции. Такие композиции могут быть получены способом, хорошо известным в фармацевтической области, и содержат по меньшей мере одно активное соединение формулы I, предлагаемое в изобретении. В общем, соединение согласно изобретению вводят в фармацевтически эффективном количестве. Фактически вводимое количество соединения согласно изобретению обычно определяет лечащий врач в свете соответствующих обстоятельств, включая состояние, подвергаемое лечению, выбранный путь введения, фактическое вводимое соединение согласно изобретению, возраст, массу и ответ у отдельного пациента, тяжесть симптомов у пациента и тому подобное.

[0198] Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно вводить различными путями, включая пероральное, ректальное, трансдермальное, подкожное, внутрисуставное, внутривенное, внутримышечное и интраназальное. В зависимости от предполагаемого пути доставки соединение согласно изобретению предпочтительно готовят либо в виде инъекционных, либо в виде пероральных композиций, либо в виде мазей, примочек или пластырей для трансдермального введения.

[0199] Композиции для перорального введения могут иметь форму нефасованных жидких растворов или суспензий или нефасованных порошков. Однако обычно композиции представлены в стандартных лекарственных формах для облегчения точного дозирования. Термин «стандартные лекарственные формы» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве однократных доз для человека и других млекопитающих, при этом каждая единица содержит предварительно определенное количество активного вещества, рассчитанное для получения требуемого терапевтического действия, в ассоциации с подходящим фармацевтическим

эксципиентом, наполнителем или носителем. Типичные стандартные лекарственные формы включают предварительно заполняемые, предварительно измеряемые ампулы или шприцы с жидкими композициями или пилюли, таблетки, капсулы или тому подобное в случае твердых композиций. В таких композициях соединение формулы I, предлагаемое в изобретении, обычно является минорным компонентом (составляет от примерно 0,1 до примерно 50% масс. или предпочтительно от примерно 1 до примерно 40% масс.), при этом остальную часть составляют различные наполнители или носители и технологические добавки, полезные для получения требуемой дозированной формы.

[0200] Жидкие формы, подходящие для перорального введения, могут содержать подходящие водные или неводные наполнители с буферами, суспендирующими и диспергирующими агентами, красителями, корригентами и тому подобным. Твердые формы могут содержать, например, любой из следующих ингредиентов или соединений согласно изобретению сходной природы: связывающее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; эксципиент, такой как крахмал или лактоза, дезинтегрирующий агент, такой как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; скользящее вещество, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или корригент, такой как мятный или апельсиновый корригент.

[0201] Инъекционные композиции обычно основаны на инъекционном стерильном физиологическом растворе или фосфатно-солевом буфере или других инъекционных носителях, известных в данной области. Как указано выше, активное соединение формулы I, предлагаемое в изобретении, в таких композициях обычно является минорным компонентом, часто в пределах от 0,05 до 10% масс., при этом остальная часть представлена инъекционным носителем и тому подобным.

[0202] Трансдермальные композиции обычно готовят в виде местной мази или крема, содержащих активный ингредиент(ты), обычно в количестве в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 20% масс., предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 20% масс., предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 10% масс. и более предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 15% масс. В случае приготовления мази активные ингредиенты обычно могут быть объединены либо с парафиновой, либо смешиваемой с водой основой для мазей. Альтернативно активные ингредиенты могут быть приготовлены в виде крема, например, с использованием основы для крема типа «масло в воде». Такие трансдермальные препараты хорошо известны в данной области и обычно содержат дополнительные ингредиенты для усиления проникновения через кожу, стабильности активных ингредиентов или препарата. Все такие известные трансдермальные препараты и ингредиенты входят в объем настоящего изобретения.

[0203] Соединение согласно изобретению также можно вводить с использованием трансдермального устройства. Соответственно, трансдермальное введение можно осуществлять, используя пластырь резервуарного типа или типа пористой мембраны или разнообразные твердые матрицы.

[0204] Описанные выше компоненты для перорально вводимых, инъекционных или местно вводимых композиций являются только иллюстративными. Другие материалы, а также технологические способы и тому подобное указаны в части 8 в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, которая включена в настоящее описание в виде ссылки.

[0205] Соединение согласно изобретению также можно вводить в формах с замедленным высвобождением или из систем доставки лекарственных средств с

замедленным высвобождением. Описание типичных материалов для замедленного высвобождения можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences.

[0206] Следующие примеры препаратов иллюстрируют типичные фармацевтические композиции, которые могут быть приготовлены согласно настоящему изобретению.

5 Однако настоящее изобретение не ограничено следующими фармацевтическими композициями.

ПРЕПАРАТ 1 - ТАБЛЕТКИ

[0207] Соединение формулы I, предлагаемое в изобретении, можно смешивать в виде сухого порошка с сухим желатином в качестве связывающего средства в соотношении
10 по массе приблизительно 1:2. Может быть добавлено небольшое количество стеарата магния в качестве скользящего вещества. Из смеси могут быть сформированы таблетки массой 240-270 мг (80-90 мг активного соединения формулы I, предлагаемого в изобретении, на таблетку) в прессе для изготовления таблеток.

ПРЕПАРАТ 2 - КАПСУЛЫ

15 [0208] Соединение формулы I, предлагаемое в изобретении, можно смешивать в виде сухого порошка с крахмалом в качестве разбавителя в соотношении по массе приблизительно 1:1. Смесью можно заполнять капсулы массой 250 мг (125 мг активного соединения формулы I, предлагаемого в изобретении, на капсулу).

ПРЕПАРАТ 3 - ЖИДКОСТЬ

20 [0209] Соединение формулы I, предлагаемое в изобретении, (125 мг) может быть смешано с сахарозой (1,75 г) и ксантановой камедью (4 мг), и полученная в результате смесь может быть перемешана, пропущена через сито № 10 меш США и затем смешана с ранее приготовленным раствором микрокристаллической целлюлозы и натрий-карбоксиметилцеллюлозы (11:89, 50 мг) в воде. Бензоат натрия (10 мг), корригент и
25 краситель могут быть разбавлены водой и добавлены при перемешивании. Затем при перемешивании может быть добавлено достаточное количество воды. Затем может быть добавлено дополнительно достаточное количество воды для получения общего объема 5 мл.

ПРЕПАРАТ 4 - ТАБЛЕТКИ

30 [0210] Соединение формулы I, предлагаемое в изобретении, может быть смешано в виде сухого порошка с сухим желатином в качестве связывающего средства в соотношении по массе приблизительно 1:2. Может быть добавлено небольшое количество стеарата магния в качестве скользящего вещества. Из смеси могут быть сформированы таблетки массой 450-900 мг (150-300 мг активного соединения формулы
35 I, предлагаемого в изобретении) в прессе для изготовления таблеток.

ПРЕПАРАТ 5 - ИНЪЕКЦИОННЫЙ

[0211] Соединение формулы I, предлагаемое в изобретении, может быть растворено или суспендировано в водной среде, состоящей из забуференного стерильного физиологического раствора, до концентрации приблизительно 5 мг/мл.

40 ПРЕПАРАТ 6 - МЕСТНЫЙ

[0212] Стеариловый спирт (250 г) и медицинский вазелин (250 г) могут быть расплавлены примерно при 75°C и затем может быть добавлена смесь соединения формулы I, предлагаемого в изобретении, (50 г), метилпарабена (0,25 г), пропилпарабена (0,15 г), лаурилсульфата натрия (10 г) и пропиленгликоля (120 г), растворенных в воде
45 (примерно 370 г), и полученная смесь может быть перемешана вплоть до загустения.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

[0213] В одном варианте настоящее изобретение относится к соединениям согласно изобретению или фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно

изобретению для применения в медицине. В конкретном варианте настоящее изобретение относится к соединениям согласно изобретению или фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению, для применения с целью профилактики и/или лечения фибротических заболеваний, пролиферативных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, респираторных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, дерматологических расстройств и/или заболеваний, ассоциированных с аномальным ангиогенезом.

[0214] В другом варианте настоящее изобретение относится к соединениям согласно изобретению или фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению для применения в производстве лекарственного средства для применения с целью профилактики и/или лечения фибротических заболеваний, пролиферативных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, респираторных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, дерматологических расстройств и/или заболеваний, ассоциированных с аномальным ангиогенезом.

[0215] В одном варианте настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению и другое терапевтическое средство. В конкретном варианте другим терапевтическим средством является средство для лечения фибротических заболеваний, пролиферативных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, респираторных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, дерматологических расстройств и/или заболеваний, ассоциированных с аномальным ангиогенезом.

[0216] В дополнительных аспектах, относящихся к способам лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, пораженного фибротическими заболеваниями, пролиферативными заболеваниями, воспалительными заболеваниями, аутоиммунными заболеваниями, респираторными заболеваниями, сердечно-сосудистыми заболеваниями, нейродегенеративными заболеваниями, дерматологическими расстройствами и/или заболеваниями, ассоциированными с аномальным ангиогенезом, и такие способы включают в себя введение эффективного количества соединения согласно изобретению или одной или нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей публикации, для лечения или профилактики указанного состояния.

[0217] В одном варианте настоящее изобретение относится к соединениям согласно изобретению или фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению, для применения с целью профилактики и/или лечения фибротических заболеваний. В конкретном варианте фибротическое заболевание выбрано из идиопатического легочного фиброза (IPF); кистозного фиброза, других диффузных паренхиматозных заболеваний легких разной этиологии, включая ятрогенный индуцированный лекарственными средствами фиброз, профессиональный и/или индуцированный факторами окружающей среды фиброз, гранулематозных заболеваний (саркоидоза, аллергического альвеолита), коллагеноза сосудов, альвеолярного протеиноза, гранулематоза из клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматоза, наследственных болезней (синдрома Германского-Пудлака, туберозного склероза, нейрофиброматоза, метаболических расстройств накопления, семейного интерстициального легочного заболевания); индуцированного излучением фиброза; хронического обструктивного легочного заболевания (COPD); склеродермии;

индуцированного блеомицином легочного фиброза; хронической астмы; силикоза; индуцированного асбестозом легочного фиброза; острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS); фиброза почек; тубулоинтерстициального фиброза; гломерулярного нефрита; фокально-сегментарного гломерулосклероза; IgA-нефропатии; гипертензии; синдрома Альпорта; фиброза кишки; фиброза печени; цирроза; индуцированного 5 алкоголем фиброза печени; токсического/индуцированного лекарственными средствами фиброза печени; гемохроматоза; неалкогольного стеатогепатита (NASH); поражения желчных протоков; первичного биллиарного цирроза; индуцированного инфекцией фиброза печени; индуцированного вирусами фиброза печени; и аутоиммунного гепатита; рубцевания роговицы; гипертрофического рубца; болезни Дюпюитрена, келоидов, 10 кожного фиброза; кожной склеродермии; системного склероза, поражения спинного мозга/фиброза; миелофиброза; рестеноза сосудов; атеросклероза; артериосклероза; гранулематоза Вегенера; болезни Пейрони или хронического лимфоцитарного заболевания. Более конкретно фибротическим заболеванием является идиопатический 15 легочный фиброз (IPF).

[0218] В другом варианте настоящее изобретение относится к соединениям согласно изобретению или фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению, для применения в производстве лекарственного средства для применения в профилактике и/или лечении фибротических заболеваний. В конкретном варианте 20 фибротическое заболевание выбрано из идиопатического легочного фиброза (IPF); кистозного фиброза, других диффузных паренхиматозных заболеваний легких разной этиологии, включая ятрогенный индуцированный лекарственными средствами фиброз, профессиональный и/или индуцированный факторами окружающей среды фиброз, гранулематозных заболеваний (саркоидоза, аллергического альвеолита), коллагеноза 25 сосудов, альвеолярного протеиноза, гранулематоза из клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматоза, наследственных болезней (синдрома Германского-Пудлака, туберозного склероза, нейрофиброматоза, метаболических расстройств накопления, семейного интерстициального легочного заболевания); индуцированного излучением фиброза; хронического обструктивного легочного заболевания (COPD); склеродермии; 30 индуцированного блеомицином легочного фиброза; хронической астмы; силикоза; индуцированного асбестозом легочного фиброза; острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS); фиброза почек; тубулоинтерстициального фиброза; гломерулярного нефрита; фокально-сегментарного гломерулосклероза; IgA-нефропатии; гипертензии; синдрома Альпорта; фиброза кишки; фиброза печени; цирроза; индуцированного 35 алкоголем фиброза печени; токсического/индуцированного лекарственными средствами фиброза печени; гемохроматоза; неалкогольного стеатогепатита (NASH); поражения желчных протоков; первичного биллиарного цирроза; индуцированного инфекцией фиброза печени; индуцированного вирусами фиброза печени; и аутоиммунного гепатита; рубцевания роговицы; гипертрофического рубца; болезни Дюпюитрена, келоидов, 40 кожного фиброза; кожной склеродермии; системного склероза, поражения спинного мозга/фиброза; миелофиброза; рестеноза сосудов; атеросклероза; артериосклероза; гранулематоза Вегенера; болезни Пейрони или хронического лимфоцитарного заболевания. Более конкретно фибротическим заболеванием является идиопатический легочный фиброз (IPF).

[0219] В дополнительных аспектах, имеющих отношение к способу лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, пораженного фибротическими заболеваниями, и такие способы включают в себя введение эффективного количества соединения согласно изобретению

или одной или нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей публикации, для лечения или профилактики указанного состояния. В конкретном варианте фибротическое заболевание выбрано из идиопатического легочного фиброза (IPF); кистозного фиброза, других диффузных паренхиматозных заболеваний легких 5 разной этиологии, включая ятрогенный индуцированный лекарственными средствами фиброз, профессиональный и/или индуцированный факторами окружающей среды фиброз, гранулематозных заболеваний (саркоидоза, аллергического альвеолита), коллагеноза сосудов, альвеолярного протеиноза, гранулематоза из клеток Лангерганса, лимфангиолейомиоматоза, наследственных болезней (синдрома Германского-Пудлака, 10 туберозного склероза, нейрофиброматоза, метаболических расстройств накопления, семейного интерстициального легочного заболевания); индуцированного излучением фиброза; хронического обструктивного легочного заболевания (COPD); склеродермии; индуцированного блеомицином легочного фиброза; хронической астмы; силикоза; индуцированного асбестозом легочного фиброза; острого респираторного дистресс- 15 синдрома (ARDS); фиброза почек; тубулоинтерстициального фиброза; гломерулярного нефрита; фокально-сегментарного гломерулосклероза; IgA-нефропатии; гипертензии; синдрома Альпорта; фиброза кишки; фиброза печени; цирроза; индуцированного алкоголем фиброза печени; токсического/индуцированного лекарственными средствами фиброза печени; гемохроматоза; неалкогольного стеатогепатита (NASH); поражения 20 желчных протоков; первичного биллиарного цирроза; индуцированного инфекцией фиброза печени; индуцированного вирусами фиброза печени; и аутоиммунного гепатита; рубцевания роговицы; гипертрофического рубца; болезни Дюпюитрена, келоидов, кожного фиброза; кожной склеродермии; системного склероза, поражения спинного мозга/фиброза; миелофиброза; рестеноза сосудов; атеросклероза; артериосклероза; 25 гранулематоза Вегенера; болезни Пейрони или хронического лимфоцитарного заболевания. Более конкретно фибротическим заболеванием является идиопатический легочный фиброз (IPF).

[0220] Конкретная схема в указанном способе включает в себя введение субъекту, страдающему от фибротического заболевания, эффективного количества соединения 30 формулы I, предлагаемого в изобретении, в течение периода времени, достаточного для снижения уровня фиброза у субъекта, и предпочтительно остановки процессов, ответственных за указанный фиброз. Конкретный вариант осуществления способа включает в себя введение эффективного количества соединения формулы I, предлагаемого в изобретении, пациенту, страдающему из-за развития идиопатического 35 легочного фиброза, в течение периода времени, достаточного для снижения или предотвращения идиопатического легочного фиброза у указанного пациента и предпочтительно для прекращения процессов, ответственных за указанный идиопатический легочный фиброз.

[0221] В одном варианте настоящее изобретение относится к соединениям согласно 40 изобретению или фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению, для применения в профилактике и/или лечении пролиферативных заболеваний. В конкретном варианте пролиферативное заболевание выбрано из злокачественной опухоли, лейкоза, множественной миеломы и псориаза.

[0222] В другом варианте настоящее изобретение относится к соединениям согласно 45 изобретению или фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению, для применения в производстве лекарственного средства для применения в профилактике и/или лечении пролиферативных заболеваний. В конкретном варианте пролиферативное заболевание выбрано из злокачественной опухоли, лейкоза,

множественной миеломы и псориаза.

[0223] В дополнительных аспектах, имеющих отношение к способу лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, пораженного пролиферативными заболеваниями, и такие способы включают в себя введение эффективного количества соединения согласно изобретению или одной или нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей публикации, для лечения или профилактики указанного состояния. В конкретном варианте пролиферативное заболевание выбрано из злокачественной опухоли, лейкоза, множественной миеломы и псориаза.

[0224] В одном варианте настоящее изобретение относится к соединениям согласно изобретению или фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению, для применения в профилактике и/или лечении воспалительных заболеваний. В конкретном варианте воспалительное заболевание выбрано из ревматоидного артрита, остеоартрита, аллергического заболевания дыхательных путей (например астмы), хронического обструктивного легочного заболевания (COPD) и воспалительных заболеваний кишечника (например болезни Крона и язвенного колита). Более конкретно воспалительное заболевание выбрано из ревматоидного артрита и хронического обструктивного легочного заболевания (COPD).

[0225] В другом варианте настоящее изобретение относится к соединениям согласно изобретению или фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению, для применения в производстве лекарственного средства для применения в профилактике и/или лечении воспалительных заболеваний. В конкретном варианте воспалительное заболевание выбрано из ревматоидного артрита, остеоартрита, аллергического заболевания дыхательных путей (например, астмы), хронического обструктивного легочного заболевания (COPD) и воспалительных заболеваний кишечника (например, болезни Крона и язвенного колита). Более конкретно воспалительное заболевание выбрано из ревматоидного артрита и хронического обструктивного легочного заболевания (COPD).

[0226] В дополнительных аспектах, имеющих отношение к способу лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, пораженного воспалительными заболеваниями, и такие способы включают в себя введение эффективного количества соединения согласно изобретению или одной или нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей публикации, для лечения или профилактики указанного состояния. В конкретном варианте воспалительное заболевание выбрано из ревматоидного артрита, остеоартрита, аллергического заболевания дыхательных путей (например астмы), хронического обструктивного легочного заболевания (COPD) и воспалительных заболеваний кишечника (например болезни Крона и язвенного колита). Более конкретно воспалительное заболевание выбрано из ревматоидного артрита и хронического обструктивного легочного заболевания (COPD).

[0227] В одном варианте настоящее изобретение относится к соединениям согласно изобретению или фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению, для применения в профилактике и/или лечении аутоиммунных заболеваний. В конкретном варианте аутоиммунное заболевание выбрано из COPD, астмы (например эндогенной астмы, экзогенной астмы, вызываемой пылью астмы, астмы у детей), в частности хронической или трудноизлечимой астмы (например поздней астмы и гиперчувствительности дыхательных путей), бронхита, включая бронхиальную астму, системной красной волчанки (SLE), кожной красной волчанки, волчаночного нефрита,

дерматомиозита, синдрома Шегрена, рассеянного склероза, псориаза, болезни сухих глаз, сахарного диабета типа I и ассоциированных с ним осложнений, атопической экземы (атопического дерматита), тиреоидита (тиреоидита Хашимото и аутоиммунного тиреоидита), контактного дерматита и экзематозного дерматита, воспалительного заболевания кишечника (например болезни Крона и язвенного колита), атеросклероза и бокового амиотрофического склероза. В частности, аутоиммунное заболевание выбрано из COPD, астмы, системной красной волчанки, сахарного диабета типа I и воспалительного заболевания кишечника.

[0228] В другом варианте настоящее изобретение относится к соединениям согласно изобретению или фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению, для применения в производстве лекарственного средства для применения в профилактике и/или лечении аутоиммунных заболеваний. В конкретном варианте аутоиммунное заболевание выбрано из COPD, астмы (например эндогенной астмы, экзогенной астмы, вызываемой пылью астмы, астмы у детей), в частности, хронической или трудноизлечимой астмы (например поздней астмы и гиперчувствительности дыхательных путей), бронхита, включая бронхиальную астму, системной красной волчанки (SLE), кожной красной волчанки, волчаночного нефрита, дерматомиозита, синдрома Шегрена, рассеянного склероза, псориаза, болезни сухих глаз, сахарного диабета типа I и ассоциированных с ним осложнений, атопической экземы (атопического дерматита), тиреоидита (тиреоидита Хашимото и аутоиммунного тиреоидита), контактного дерматита и экзематозного дерматита, воспалительного заболевания кишечника (например болезни Крона и язвенного колита), атеросклероза и бокового амиотрофического склероза. В частности, аутоиммунное заболевание выбрано из COPD, астмы, системной красной волчанки, сахарного диабета типа I и воспалительного заболевания кишечника.

[0229] В дополнительных аспектах, имеющих отношение к способу лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, пораженного аутоиммунными заболеваниями, и такие способы включают в себя введение эффективного количества соединения согласно изобретению или одной или нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей публикации, для лечения или профилактики указанного состояния. В конкретном варианте аутоиммунное заболевание выбрано из COPD, астмы (например эндогенной астмы, экзогенной астмы, вызываемой пылью астмы, астмы у детей), в частности, хронической или трудноизлечимой астмы (например поздней астмы и гиперчувствительности дыхательных путей), бронхита, включая бронхиальную астму, системной красной волчанки (SLE), кожной красной волчанки, волчаночного нефрита, дерматомиозита, синдрома Шегрена, рассеянного склероза, псориаза, болезни сухих глаз, сахарного диабета типа I и ассоциированных с ним осложнений, атопической экземы (атопического дерматита), тиреоидита (тиреоидита Хашимото и аутоиммунного тиреоидита), контактного дерматита и экзематозного дерматита, воспалительного заболевания кишечника (например болезни Крона и язвенного колита), атеросклероза и бокового амиотрофического склероза. В частности, аутоиммунное заболевание выбрано из COPD, астмы, системной красной волчанки, сахарного диабета типа I и воспалительного заболевания кишечника.

[0230] В одном варианте настоящее изобретение относится к соединениям согласно изобретению или фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению, для применения в профилактике и/или лечении респираторных заболеваний. В конкретном варианте респираторное заболевание выбрано из астмы,

респираторного дистресс-синдрома взрослых и аллергической (экзогенной) астмы, неаллергической (эндогенной) астмы, острой тяжелой астмы, хронической астмы, клинической астм, ночной астмы, индуцированной аллергенами астмы, аспириновой астмы, астмы физического усилия, изокапнической гипервентиляции, холодовой астмы, астмы у взрослых, кашлевой астмы, профессиональной астмы, стероид-резистентной астмы, сезонной астмы, сезонного аллергического ринита, круглогодичного аллергического ринита, хронического обструктивного легочного заболевания, включая хронический бронхит или эмфизему, легочной гипертензии, интерстициального легочного фиброза и/или воспаления дыхательных путей и кистозного фиброза и гипоксии.

[0231] В другом варианте настоящее изобретение относится к соединениям согласно изобретению или фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению, для применения в производстве лекарственного средства для применения в профилактике и/или лечении респираторных заболеваний. В конкретном варианте респираторное заболевание выбрано из астмы, респираторного дистресс-синдрома взрослых и аллергической (экзогенной) астмы, неаллергической (эндогенной) астмы, острой тяжелой астмы, хронической астмы, клинической астм, ночной астмы, индуцированной аллергенами астмы, аспириновой астмы, астмы физического усилия, изокапнической гипервентиляции, холодовой астмы, астмы у взрослых, кашлевой астмы, профессиональной астмы, стероид-резистентной астмы, сезонной астмы, сезонного аллергического ринита, круглогодичного аллергического ринита, хронического обструктивного легочного заболевания, включая хронический бронхит или эмфизему, легочной гипертензии, интерстициального легочного фиброза и/или воспаления дыхательных путей и кистозного фиброза и гипоксии.

[0232] В дополнительных аспектах, имеющих отношение к способу лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, пораженного респираторными заболеваниями, и такие способы включают в себя введение эффективного количества соединения согласно изобретению или одной или нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей публикации, для лечения или профилактики указанного состояния. В конкретном варианте респираторное заболевание выбрано из астмы, респираторного дистресс-синдрома взрослых и аллергической (экзогенной) астмы, неаллергической (эндогенной) астмы, острой тяжелой астмы, хронической астмы, клинической астм, ночной астмы, индуцированной аллергенами астмы, аспириновой астмы, астмы физического усилия, изокапнической гипервентиляции, холодовой астмы, астмы у взрослых, кашлевой астмы, профессиональной астмы, стероид-резистентной астмы, сезонной астмы, сезонного аллергического ринита, круглогодичного аллергического ринита, хронического обструктивного легочного заболевания, включая хронический бронхит или эмфизему, легочной гипертензии, интерстициального легочного фиброза и/или воспаления дыхательных путей и кистозного фиброза и гипоксии.

[0233] В одном варианте настоящее изобретение относится к соединениям согласно изобретению или фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению, для применения в профилактике и/или лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В конкретном варианте сердечно-сосудистое заболевание выбрано из аритмии (предсердной или желудочковой или обеих), атеросклероза и его осложнения, стенокардии, нарушения сердечного ритма, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, сердечной или сосудистой аневризмы, васкулита, инсульта, периферической обструктивной артериопатии конечности, органа или ткани, реперфузионного

повреждения после ишемии головного мозга, сердца, почки или другого органа или ткани, эндотоксического, послеоперационного или травматического шока, гипертензии, порока сердечного клапана, сердечной недостаточности, аномального кровяного давления, шока, сужения сосудов (включая сужение сосудов, ассоциированное с мигренью), сосудистого нарушения, воспаления, недостаточности, ограниченных одним органом или тканью.

[0234] В другом варианте настоящее изобретение относится к соединениям согласно изобретению или фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению, для применения в производстве лекарственного средства для применения в профилактике и/или лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В конкретном варианте сердечно-сосудистое заболевание выбрано из аритмии (предсердной или желудочковой или обеих), атеросклероза и его осложнения, стенокардии, нарушения сердечного ритма, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, сердечной или сосудистой аневризмы, васкулита, инсульта, периферической обструктивной артериопатии конечности, органа или ткани, реперфузионного повреждения после ишемии головного мозга, сердца, почки или другого органа или ткани, эндотоксического, послеоперационного или травматического шока, гипертензии, порока сердечного клапана, сердечной недостаточности, аномального кровяного давления, шока, сужения сосудов (включая сужение сосудов, ассоциированное с мигренью), сосудистого нарушения, воспаления, недостаточности, ограниченных одним органом или тканью.

[0235] В дополнительных аспектах, имеющих отношение к способу лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, пораженного сердечно-сосудистыми заболеваниями, и такие способы включают в себя введение эффективного количества соединения согласно изобретению или одной или нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей публикации, для лечения или профилактики указанного состояния. В конкретном варианте сердечно-сосудистое заболевание выбрано из аритмии (предсердной или желудочковой или обеих), атеросклероза и его осложнения, стенокардии, нарушения сердечного ритма, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, сердечной или сосудистой аневризмы, васкулита, инсульта, периферической обструктивной артериопатии конечности, органа или ткани, реперфузионного повреждения после ишемии головного мозга, сердца, почки или другого органа или ткани, эндотоксического, послеоперационного или травматического шока, гипертензии, порока сердечного клапана, сердечной недостаточности, аномального кровяного давления, шока, сужения сосудов (включая сужение сосудов, ассоциированное с мигренью), сосудистого нарушения, воспаления, недостаточности, ограниченных одним органом или тканью.

[0236] В одном варианте настоящее изобретение относится к соединениям согласно изобретению или фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению, для применения в профилактике и/или лечении нейродегенеративных заболеваний. В конкретном варианте нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни Альцгеймера и других деменций, злокачественной опухоли головного мозга, дегенеративных заболеваний нервов, энцефалита, эпилепсии, генетических расстройств головного мозга, мальформаций головы и головного мозга, гидроцефалии, инсульта, болезни Паркинсона, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза (ALS или болезни Лу Герига), болезни Хантингтона и прионных болезней.

[0237] В другом варианте настоящее изобретение относится к соединениям согласно изобретению или фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению, для применения в производстве лекарственного средства для применения

в профилактике и/или лечении нейродегенеративных заболеваний. В конкретном варианте нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни Альцгеймера и других деменций, злокачественной опухоли головного мозга, дегенеративных заболеваний нервов, энцефалита, эпилепсии, генетических расстройств головного мозга, мальформаций головы и головного мозга, гидроцефалии, инсульта, болезни Паркинсона, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза (ALS или болезни Лу Герига), болезни Хантингтона и прионных болезней.

[0238] В дополнительных аспектах, имеющих отношение к способу лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, пораженного нейродегенеративными заболеваниями, и такие способы включают в себя введение эффективного количества соединения согласно изобретению или одной или нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей публикации, для лечения или профилактики указанного состояния. В конкретном варианте нейродегенеративное заболевание выбрано из болезни Альцгеймера и других деменций, злокачественной опухоли головного мозга, дегенеративных заболеваний нервов, энцефалита, эпилепсии, генетических расстройств головного мозга, мальформаций головы и головного мозга, гидроцефалии, инсульта, болезни Паркинсона, рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза (ALS или болезни Лу Герига), болезни Хантингтона и прионных болезней.

[0239] В одном варианте настоящее изобретение относится к соединениям согласно изобретению или фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению, для применения в профилактике и/или лечении дерматологических расстройств. В конкретном варианте дерматологическое заболевание выбрано из атопического дерматита, буллезных расстройств, коллагенозов, псориаза, псориатических поражений, дерматита, контактного дерматита, экземы, зуда, крапивницы, розацеи, склеродермии, заживления ран, рубцевания, гипертрофических рубцов, келоидов, болезни Кавасаки, розацеи или синдрома Шегрена-Ларссона.

[0240] В другом варианте настоящее изобретение относится к соединениям согласно изобретению или фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению, для применения в производстве лекарственного средства для применения в профилактике и/или лечении дерматологических расстройств. В конкретном варианте дерматологическое заболевание выбрано из атопического дерматита, буллезных расстройств, коллагенозов, псориаза, псориатических поражений, дерматита, контактного дерматита, экземы, зуда, крапивницы, розацеи, склеродермии, заживления ран, рубцевания, гипертрофических рубцов, келоидов, болезни Кавасаки, розацеи или синдрома Шегрена-Ларссона.

[0241] В дополнительных аспектах, имеющих отношение к способу лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, пораженного дерматологическими расстройствами, и такие способы включают в себя введение эффективного количества соединения согласно изобретению или одной или нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей публикации, для лечения или профилактики указанного состояния. В конкретном варианте дерматологическое заболевание выбрано из атопического дерматита, буллезных расстройств, коллагенозов, псориаза, псориатических поражений, дерматита, контактного дерматита, экземы, зуда, крапивницы, розацеи, склеродермии, заживления ран, рубцевания, гипертрофических рубцов, келоидов, болезни Кавасаки, розацеи или синдрома Шегрена-Ларссона.

[0242] В одном варианте настоящее изобретение относится к соединениям согласно

изобретению или фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению, для применения в профилактике и/или лечении заболеваний, ассоциированных с аномальным ангиогенезом. В конкретном варианте заболевание, ассоциированное с аномальным ангиогенезом, выбрано из атеросклероза, гипертензии, роста опухолей, воспаления, ревматоидного артрита, влажной формы макулярной дегенерации, хориоидальной неоваскуляризации, неоваскуляризации сетчатки, диабетической ретинопатии и мультиформной глиобластомы.

[0243] В другом варианте настоящее изобретение относится к соединениям согласно изобретению или фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно изобретению, для применения в производстве лекарственного средства для применения в профилактике и/или лечении заболеваний, ассоциированных с аномальным ангиогенезом. В конкретном варианте заболевание, ассоциированное с аномальным ангиогенезом, выбрано из атеросклероза, гипертензии, роста опухолей, воспаления, ревматоидного артрита, влажной формы макулярной дегенерации, хориоидальной неоваскуляризации, неоваскуляризации сетчатки, диабетической ретинопатии и мультиформной глиобластомы.

[0244] В дополнительных аспектах, имеющих отношение к способу лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, пораженного заболеваниями, ассоциированным с аномальным ангиогенезом, и такие способы включают в себя введение эффективного количества соединения согласно изобретению или одной или нескольких фармацевтических композиций, описанных в настоящей публикации, для лечения или профилактики указанного состояния. В конкретном варианте заболевание, ассоциированное с аномальным ангиогенезом, выбрано из атеросклероза, гипертензии, роста опухолей, воспаления, ревматоидного артрита, влажной формы макулярной дегенерации, хориоидальной неоваскуляризации, неоваскуляризации сетчатки, диабетической ретинопатии и мультиформной глиобластомы.

[0245] Уровни инъекционных доз находятся в диапазоне от примерно 0,1 мг/кг/час до по меньшей мере 10 мг/кг/час, все дозы от примерно 1 до примерно 120 часов и в частности от 24 до 96 часов. Также можно вводить предварительный нагрузочный болюс от примерно 0,1 мг/кг до примерно 10 мг/кг или больше, чтобы достичь адекватных стационарных уровней. Предполагается, что максимальная общая доза не превышает примерно 1 г/сутки для пациентов (людей) массой от 40 до 80 кг.

[0246] Для профилактики и/или лечения долгосрочных состояний, таких как дегенеративные состояния, схема лечения обычно растягивается на многие месяцы или годы, так что пероральное введение доз является предпочтительным с точки зрения удобства для пациента и переносимости. В случае введения пероральных доз типичными схемами являются: от одной до четырех (1-4) регулярных доз ежедневно, в частности от одной до трех (1-3) регулярных доз ежедневно, обычно от одной до двух (1-2) регулярных доз ежедневно и наиболее типично одна (1) регулярная доза ежедневно. Альтернативно в случае лекарственных средств длительного действия при пероральном введении доз типичными схемами являются: один раз в две недели, один раз в неделю и один раз в день. В частности, схема дозирования может представлять собой введение каждые 1-14 дней, более конкретно 1-10 дней, еще более конкретно 1-7 дней и наиболее конкретно 1-3 дня.

[0247] В случае применения таких схем введения доз каждая доза обеспечивает от примерно 1 до примерно 1000 мг соединения согласно изобретению, при этом каждая конкретная доза обеспечивает от примерно 10 до примерно 500 мг и, в частности, от

примерно 30 до примерно 250 мг.

[0248] Трансдермальные дозы обычно выбирают так, чтобы обеспечить сходные или более низкие уровни в крови, чем уровни, достигаемые при использовании инъекционных доз.

5 [0249] В случае применения для предотвращения появления состояния соединение согласно изобретению можно вводить пациенту, подвергаемому риску развития такого состояния, как правило, по рекомендации и под наблюдением врача, при уровнях доз, описанных выше. Пациенты, подвергаемые риску развития конкретного состояния, обычно включают пациентов, которые имеют такое состояние в семейном анамнезе,
10 или пациентов, которые в результате генетического тестирования или скрининга были идентифицированы как особенно чувствительные к развитию такого состояния.

[0250] Соединение согласно изобретению можно вводить в качестве единственного активного средства или его можно вводить в сочетании с другими терапевтическими средствами, включая другие соединения согласно изобретению, которые проявляют
15 такую же или сходную терапевтическую активность, и которые определены как безопасные и эффективные в случае такого комбинированного введения. В конкретном варианте совместно введение двух (или более) средств позволяет вводить значительно более низкие дозы каждого из используемых средств, снижая тем самым наблюдаемые побочные эффекты.

20 [0251] В одном варианте соединение согласно изобретению или фармацевтическую композицию, содержащую соединение согласно изобретению, вводят в качестве лекарственного средства. В конкретном варианте указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит дополнительный активный ингредиент.

[0252] В одном варианте соединение согласно изобретению вводят совместно с
25 другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики заболевания, в которое вовлечено воспаление, конкретные средства включают, но без ограничения, иммунорегуляторные средства, например, азатиоприн, кортикостероиды (например преднизолон или дексаметазон), циклофосфамид, циклоспорин А, такролимус, микофенолят мофетил, муромонаб-CD3 (ОКТ3, например, ортоколон®), АТG, аспирин,
30 ацетаминофен, ибупрофен, напроксен и пироксикам.

[0253] В одном варианте соединение согласно изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики артрита (например ревматоидного артрита), конкретные средства включают, но без ограничения, анальгетики, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС),
35 стероиды, синтетические DMARD (например, но без ограничения, метотрексат, лефлюномид, сульфасалазин, ауранофин, ауротиомалат натрия, пеницилламин, хлорохин, гидроксихлорохин, азатиоприн, тофацитиниб, барицитиниб, фостаматиниб и циклоспорин) и биологические DMARDS (например, но без ограничения, инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, ритуксимаб и абатацепт).

40 [0254] В одном варианте соединение согласно изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики пролиферативных расстройств, конкретные средства включают, но без ограничения: метотрексат, лейковорин, адриамицин, преднизон, блеомицин, циклофосфамид, 5-фторурацил, паклитаксел, доцетаксел, винкристин, винбластин, винорелбин, доксорубицин,
45 тамоксифен, торемифен, ацетат мегестрола, анастрозол, гозерелин, моноклональное анти-HER2-антитело (например герцептин™), капецитабин, гидрохлорид ралоксифена, ингибиторы EGFR (например иресса®, тарцева™, эрбитукс™), ингибиторы VEGF (например авастин™), ингибиторы протеасом (например велкад™), гливек® и

ингибиторы hsp90 (например 17-ААG). Кроме того, соединение формулы I, предлагаемое в изобретении, можно вводить в сочетании с другими терапевтическими средствами, включая, но без ограничения, лучевую терапию или хирургическую операцию. В конкретном варианте пролиферативное расстройство выбрана из злокачественной опухоли, миелопролиферативного заболевания или лейкоза.

[0255] В одном варианте соединения согласно изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики аутоиммунных заболеваний, конкретные средства включают, но без ограничения: глюкокортикоиды, цитостатические средства (например аналоги пуринов), алкилирующие средства (например азотистый иприт (циклофосфамид), нитрозомочевины, соединение платины согласно изобретению и другие), антиметаболиты (например метотрексат, азатиоприн и меркаптопурин), цитотоксические антибиотики (например дактиномицин, антрациклины, митомицин С, блеомицин и митрамицин), антитела (например моноклональные анти-CD20-, анти-CD25- или анти-CD3 (ОТК3)-антитела, атгам® и тимоглобулин®), циклоспорин, такролимус, рапамицин (сиролимус), интерфероны (например, IFN-β), TNF-связывающие белки (например, инфликсимаб, этанерцепт или адалимумаб), микофенолят, финголимод и мириоцин.

[0256] В одном варианте соединения согласно изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики отторжения трансплантата, конкретные средства включают, но без ограничения: ингибиторы кальцинеурина (например циклоспорин или такролимус (FK506)), ингибиторы mTOR (например сиролимус, эверолимус), антипролиферативные средства (например азатиоприн, микофеноловую кислоту) кортикостероиды (например преднизолон, гидрокортизон), антитела (например моноклональные антитела против рецептора IL-2Rα, базиликсимаб, даклизумаб), поликлональные антитела против Т-клеток (например антиtimoцитарный глобулин (ATG), антилимфоцитарный глобулин (ALG)).

[0257] В одном варианте соединения согласно изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики астмы и/или ринита, и/или COPD, конкретные средства включают, но без ограничения: агонисты бета2-адренорецепторов (например салбутамол, левабутерол, тербуталин и битолтерол), эпинефрин (ингаляционный или в таблетках), антихолинергетики (например бромид ипратропия), глюкокортикоиды (пероральные или ингаляционные). β2-агонисты длительного действия (например салметерол, формотерол, бамбутерол и пероральный албутерол длительного высвобождения), сочетания ингаляционных стероидов и бронхорасширяющих средств длительного действия (например флутиказон/салметерол, будесонид/формотерол), антагонисты лейкотриена и ингибиторы синтеза (например монтелукаст, зафирлукаст и zileйтон), ингибиторы высвобождения медиаторов (например кромогликат и кетотифен), биологические регуляторы IgE-ответа (например омализумаб), антигистамины (например цетеризин, циннаризин, фексофенадин) и сосудосуживающие средства (например оксиметазолин, ксилометазолин, нафазолин и трамазолин).

[0258] Кроме того, соединения согласно изобретению можно вводить в сочетании со средствами экстренной терапии астмы и/или COPD, такие средства терапии включают введение кислорода или гелиево-кислородной смеси, аэрозольный салбутамол или тербуталин (необязательно в сочетании с антихолинергетиками (например ипратропием), системные стероиды (пероральные или внутривенные, например, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон или гидрокортизон), внутривенный салбутамол, неспецифичные бета-агонисты, инъекционные или ингаляционные (например

эпинефрин, изоэтарин, изопротеренол, метапротеренол), антихолинергентики (внутривенные или аэрозольные, например гликопирролат, атропин, ипратропий), метилксантины (теофиллин, аминофиллин, бамифиллин), ингаляционные анестетики, которые оказывают бронхорасширяющее действие (например изофлуран, галотан, энфлуран), кетамин и внутривенный сульфат магния.

[0259] В одном варианте соединения согласно изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики воспалительного заболевания кишечника (IBD), конкретные средства включают, но без ограничения: глюкокортикоиды (например преднизон, будезонид), синтетические модифицирующие заболевание иммуномодулирующие средства (например метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, месалазин, азатиоприн, 6-меркаптопурин и циклоспорин) и биологические модифицирующие заболевание иммуномодулирующие средства (инфликсимаб, адалимумаб, ритуксимаб и абатацепт).

[0260] В одном варианте соединения согласно изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики SLE, конкретные средства включают, но без ограничения: моноклональные человеческие антитела (белимумаб (бенлиста)), модифицирующие заболевание противоревматические средства (DMARD), такие как противомаларийные средства (например плаквенил, гидроксихлорохин), иммунодепрессанты (например метотрексат и азатиоприн), циклофосфамид и мекофеноловую кислоту, иммуносупрессорные лекарственные средства и анальгетики, такие как нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (например декстропропексифен и ко-кодамол), опиоиды (например гидрокодон, оксикодон, MS-контин или метадон) и трансдермальный пластырь дюрогезис в фентанилом.

[0261] В одном варианте соединения согласно изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики псориаза, конкретные средства включают, но без ограничения: местные средства лечения, такие как омывающие жидкости, увлажняющие средства, лечебные кремы и мази, содержащие деготь, дитранол (антралин), кортикостероиды, подобные дезоксиметазону (топикорт™), флуоцинонид, аналоги витамина D3 (например кальципотриол), аргановое масло и ретиноиды (этретинат, ацитретин, тазаротен), системные средства лечения, такие как метотрексат, циклоспорин, ретиноиды, тиогуанин, гидроксимочевина, сульфасалазин, микофенолят мофетил, азатиоприн, такролимус, сложные эфиры fumarовой кислоты, или биологические средства, такие как амевив™, энбрел™, хумира™, ремикад™, раптива™ и устекинумаб (блокатор IL-12 и IL-23). Кроме того, соединения согласно изобретению можно вводить в сочетании с другими терапевтическими средствами, включая, но без ограничения, фототерапию или фотохимиотерапию (например, псорален и фототерапию ультрафиолетом А (PUVA)).

[0262] В одном варианте соединения согласно изобретению вводят совместно с другим терапевтическим средством для лечения и/или профилактики аллергической реакции, конкретные средства включают, но без ограничения: антигистамины (например, цетиризин, дифенгидрамин, фексофенадин, левоцетиризин), глюкокортикоиды (например преднизон, бетаметазон, беклометазон, дексаметазон), эпинефрин, теофиллин или антилейкотриены (например монтелукаст или зафирлукаст), антихолинергетики и противозастойные средства.

[0263] Совместное введение включает любые средства доставки двух или более терапевтических средств пациенту в виде части одной и той же схемы лечения, как будет понятно специалисту. Хотя два или более средств можно вводить одновременно в

одном препарате, т.е. в виде одной фармацевтической композиции, это не является обязательным. Средства могут быть введены в разных препаратах и в разное время.

СПОСОБЫ ХИМИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

ОБЩАЯ ЧАСТЬ

5 [0264] Соединение согласно изобретению может быть получено из легкодоступных исходных веществ с использованием следующих общих способов и процедур. Будет
понятно, что, когда приведены типичные или предпочтительные условия процесса (т.е.
температуры реакции, время, молярные соотношения реагентов, растворители, давление
и т.д.), также могут быть использованы другие условия осуществления процесса, если
10 не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьировать в зависимости от
конкретных используемых реагентов или растворителя, но такие условия могут быть
определены специалистом в данной области с использованием обычных способов
оптимизации.

[0265] Кроме того, как будет понятно специалистам в данной области, могут быть
15 необходимы обычные защитные группы для того, чтобы предотвратить нежелательные
взаимодействия некоторых функциональных групп. Выбор подходящей защитной
группы для конкретной функциональной группы, а также подходящих условий для
защиты и удаления защиты хорошо известны в данной области (Greene, T. W.; Wuts, P.
G. M.; 1991).

[0266] Следующие способы представлены подробно как для получения соединения
20 согласно изобретению, которое определено в настоящем описании выше, так и для
сравнительных примеров. Соединение согласно изобретению может быть получено из
известных или коммерчески доступных исходных веществ и реагентов специалистом в
области органического синтеза.

[0267] Все реагенты были коммерческого качества, и их использовали в том виде, в
25 котором они были получены, без дополнительной очистки, если не указано иное.
Использовали коммерчески доступные безводные растворители для реакций,
проводимых в инертной атмосфере. Во всех других случаях использовали химически
чистые растворители, если не указано иное. Хроматографию на колонках осуществляли,
30 используя силикагель 60 (35-70 мкм). Тонкослойную хроматографию осуществляли,
используя предварительно покрытые силикагелем F-254 пластинки (толщина 0,25 мм).
Спектры ^1H -ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker DPX 400 NMR (400 МГц) или
спектрометре Bruker Advance 300 NMR (300 МГц). Химические сдвиги (δ) для спектров
35 ^1H -ЯМР представлены в миллионных долях (м.д.) относительно тетраметилсилана (δ
0,00) или соответствующего пика остаточного растворителя, т.е. CHCl_3 (δ 7,27), в
качестве внутреннего стандарта. Мультиплетность приведена с использованием
обозначений синглета (с), дублета (д), триплета (т), квартета (кв), квинтета (квин),
мультиплета (м) и уширенного (ушир.). МС-спектры с использованием электроспрея
40 получали на ЖХ/МС-спектрометре Waters platform или с использованием UPLC Waters
Acquity с детектором с фотодиодной матрицей Waters Acquity и масс-спектрометра SQD.
Использовали следующие колонки: предварительную колонку UPLC VEN C18 1,7 мкм
2,1×5 мм VanGuard с колонкой Acquity UPLC VEN C18 1,7 мкм 2,1×30 мм или колонкой
Acquity UPLC VEN C18 1,7 мкм 2,1×50 мм. Все способы осуществляли с использованием
45 градиентов MeCN/H₂O. MeCN и H₂O содержали либо 0,1% муравьиную кислоту, либо
NH₃ (10 мМ). Использовали следующие ЖХ-МС-колонки: Waters XBridge Prep OBD
C18 5 мкм 30 мм (внутренний диаметр) × 100 мм (длина) (препаративная колонка) и
Waters XBridge VEN C18 5 мкм 4,6 мм (внутренний диаметр) × 100 мм (длина)

(аналитическая колонка). Все способы осуществляли, используя градиенты либо MeOH/H₂O, либо MeCN/H₂O. MeOH, MeCN и H₂O содержали либо 0,1% муравьиную кислоту, либо 0,1% диэтиламин. Микроволновое нагревание осуществляли с использованием Biotage Initiator. Celpure® P65 вспомогательное средство для

5

фильтрации, коммерческий продукт (номер cas 61790-53-2).

[0268] Список сокращений, используемых в разделе экспериментальных данных:

10

15

20

25

30

35

40

45

мкл	микролитр
APMA	ацетат 4-аминофенилртути
каж. т	кажущийся триплет
AUC	площадь под кривой
БАЛ	бронхоальвеолярный лаваж
ЖБАЛ	жидкость бронхоальвеолярного лаважа
ушир. д	уширенный дублет
Вос	трет-бутилоксикарбонил
ушир. с	уширенный синглет
БСА	бычий сывороточный альбумин
ушир. т	уширенный триплет
кат.	каталитическое количество
кДНК	комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота
д	дублет
DavePhos	2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил
ДХМ	дихлорметан
DDQ	2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
DEAD	диэтилазодикарбоксилат
подр. опис.	подробно описанный
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
DIPE	диизопропиловый эфир
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMA	диметилацетамид
ДМФА	N,N-диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EDC	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
EDC.HCl	гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида
экв.	эквивалент
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
FBS	фетальная сыворотка теленка
ФИТЦ	изоцианат флуоресцеина
Fmoc	9-флуоренилметоксикарбонил
г	грамм
ч	час
HOBT	гидроксibenзотриазол
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
HRP	пероксидаза хрена
пром. соединение	промежуточное соединение
JohnPhos	(2-бифенил)ди-трет-бутилфосфин
кг	килограмм
л	литр
ЖХ-МС	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
LPC	лизофосфатидилхолин
м	мультиплет
MeCN	ацетонитрил

	MeOH	метанол
	мг	миллиграмм
	мин	минута
	мл	миллилитр
5	ммоль	миллимоль
	ММР	матриксная металлопротеиназа
	МС-измер.	масса, измеренная с использованием ЖХ-МС
	М.м.	молекулярная масса
	Н.Д.	нет данных
	NBS	N-бромсукцинимид
10	nBuOH	n-бутанол
	ЯМР	ядерный магнитный резонанс
	PBF	забуференный фосфатом формалин
	PBS	фосфатно-солевой буфер
	ПЦР	полимеразная цепная реакция
	Pd(PPh ₃) ₄	тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)
15	Pd/C	палладий на угле 10%
	Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
	PdCl ₂ dppf	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
	ПЭГ	полиэтиленгликоль
	м.д.	миллионные доли
	кв	Квартет
20	кРТ-ПЦР	Количественная ПЦР в реальном времени
	ЛКП	локусы количественных признаков
	КТ	комнатная температура
	РНК	рибонуклеиновая кислота
	Rt	время удерживания
25	с	синглет
	септ	септет
	т	триплет
	TEA	триэтиламин
	ТФУ	трифторуксусная кислота
	ТГФ	тетрагидрофуран
30	TOOS	(N-этил-N-(2-гидрокси-3-сульфопропил)-3-метиланилин, дигидрат натриевой соли
	ТД	табачный дым
	XantPhos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

СИНТЕТИЧЕСКОЕ ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ СОГЛАСНО ИЗОБРЕТЕНИЮ

Пример 1. Общие способы синтеза

1.1. Общая схема способов синтеза

5

10

15

20

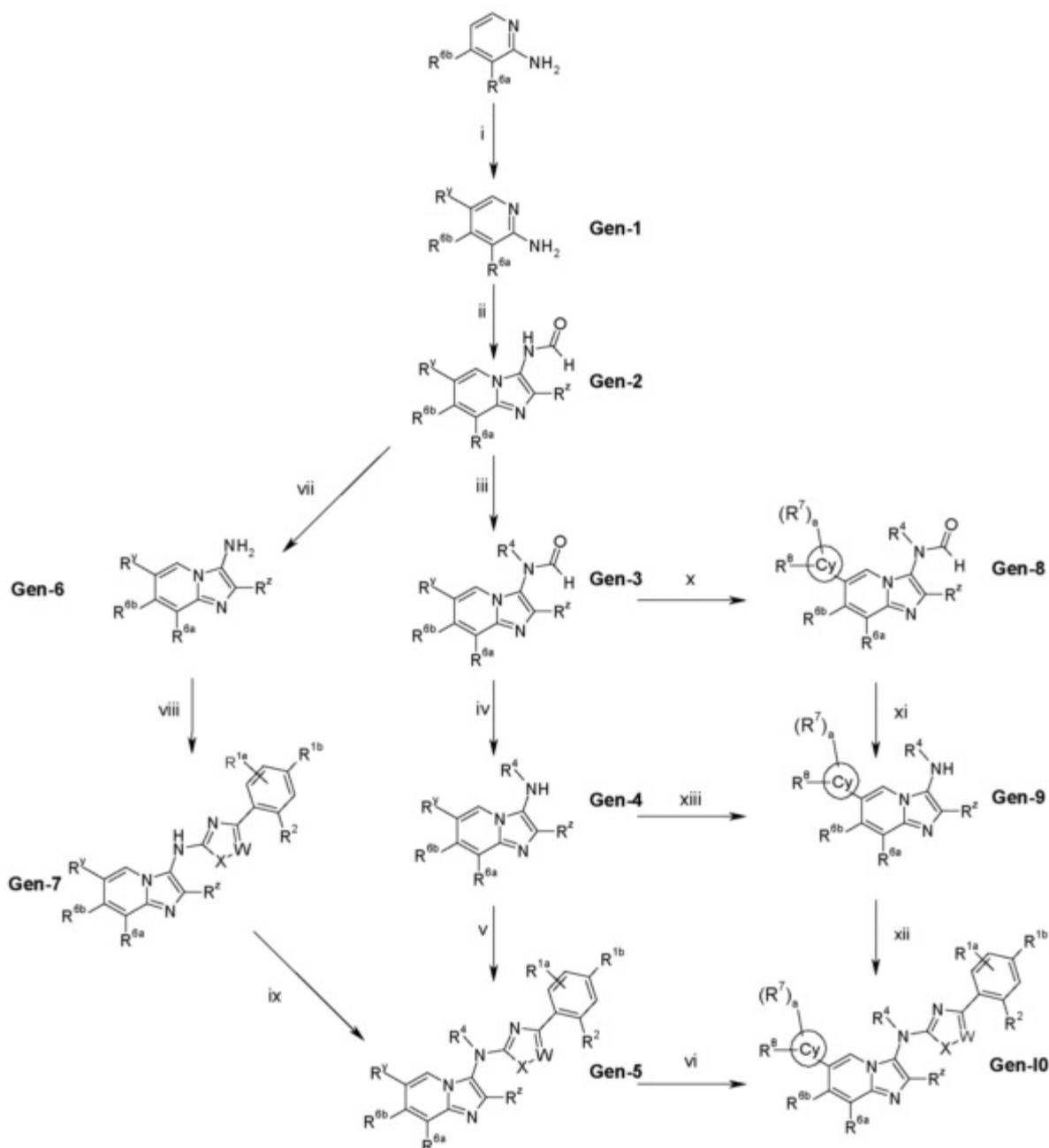
25

30

35

40

45



где R^Y представляет собой галоген, NO_2 или $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -алкил, R^Z представляет собой R^5 или алкильную, алкенильную или карбонильную группу, необязательно замещенную.

Стадия i: способ А

Стадия ii: заключается в одном из следующих способов

V1 (2 стадии): Путь с использованием реагента изонитрила, затем взаимодействие с HCOOH

V2 (2 стадии): Путь с использованием KCN , затем взаимодействие с HCOOH

Стадия iii: заключается в одном из следующих способов

C1: Алкилирование с использованием NaN в качестве основания в ДМФА

C2: Алкилирование с использованием K_2CO_3 в качестве основания в ацетоне

Стадия iv: заключается в одном из следующих способов

D1: Деформилирование в кислых условиях

D2: Деформилирование в щелочных условиях

Стадия v: заключается в одном из следующих способов

E1 (2 стадии): образование тиомочевины, затем циклизация с получением производного тиазола

E2: Ароматическое или гетероароматическое нуклеофильное замещение

5 E3 (3 стадии): образование тиомочевины, метилирование, затем циклизация с получением производного оксадиазола

C1: NaN, ДМФА

Стадия vi: заключается в одной или нескольких из следующих способов

F1: сочетание Бухвальда

10 F2: сочетание Сузуки

F3: сочетание Негиши

F4: опосредованная медью реакция сочетания

F5: удаление Вос-защиты

F6: Восстановление (H_2) в присутствии катализатора на основе переходного металла

15 F7: Вос-защита

F8: алкилирование

F9a и F9b: реакция образования амидной связи

F10: восстановительное аминирование

F11: сульфонилирование

20 F12a и F12b: нуклеофильное замещение

F13: омыление

F14: введение гидроксиметильной группы

F15: введение трифторацетильной группы

F16a и F16b: галогенирование

25 F17: опосредованное медью цианирование

F18: восстановление с использованием борогидрида лития

F19: синтез оксазолина

Стадия vii: заключается в одном из способов D

Стадия viii: заключается в одном из способов E или способе H

30 Стадия ix: заключается в одном из способов C

Стадия x: заключается в одном или нескольких способах F

Стадия xi: заключается в одном из способов D

Стадия xii: заключается в одном или нескольких способах E и F

35 E1 (2 стадии): образование тиомочевины, затем циклизация с получением производного тиазола

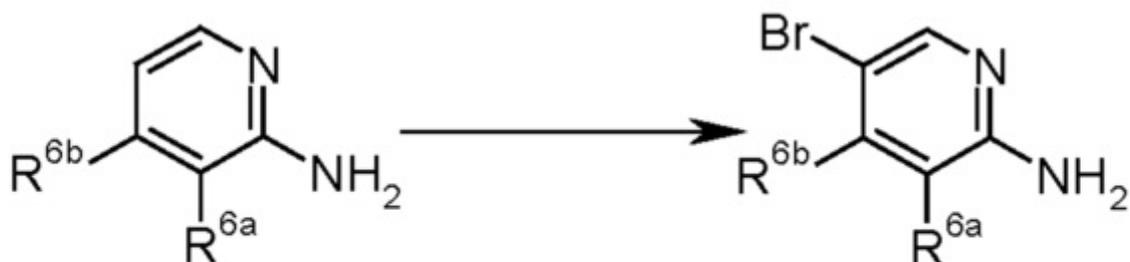
E4: сочетание Бухвальда

E5 (2 стадии): $SNAr$, затем сочетание Сузуки

Стадия xiii: состоит из одного или нескольких способов F

1.2. Общие способы

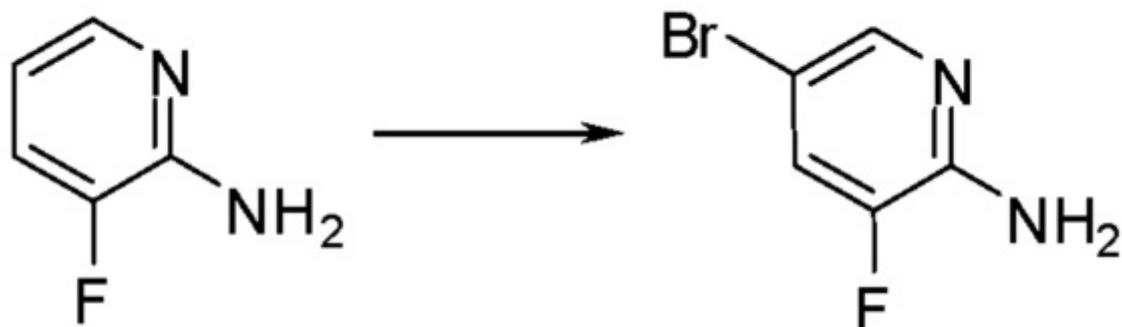
40 1.2.1. Общий способ A: Синтез промежуточного соединения Gen-1



Gen-1

[0269] К раствору производного аминопиридина (1 экв.) в MeCN в атмосфере аргона при 0°C добавляли NBS (0,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем охлаждали до 0°C перед введением дополнительного NBS (0,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем разбавляли в EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли в ДХМ, промывали 1 М раствором NaOH. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение Gen-1.

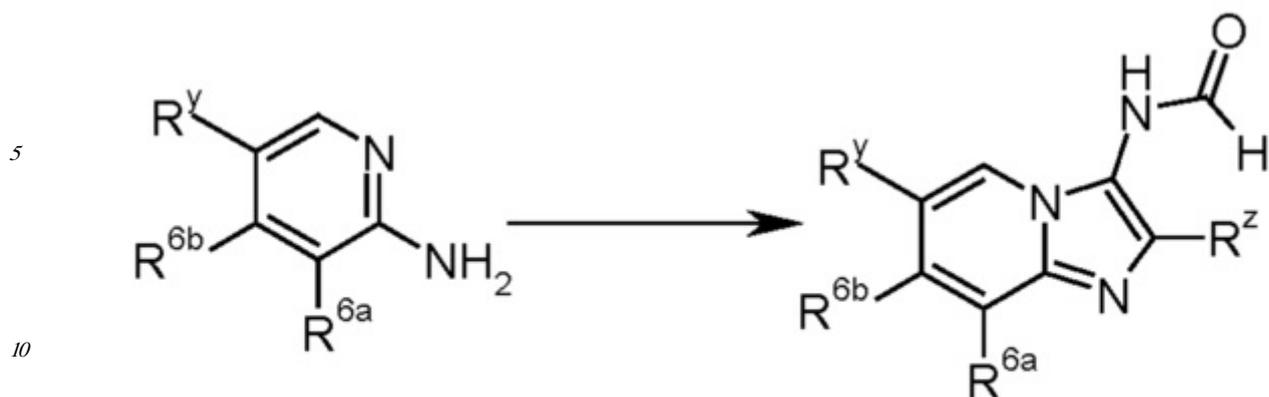
1.2.2. Иллюстративный синтез промежуточного соединения Gen-1-a: 2-амино-5-бром-3-фторпиридина



[0270] К раствору 2-амино-3-фтор-пиридина (9,4 г, 83,1 ммоль, 1 экв.) в MeCN (470 мл) в атмосфере аргона при 0°C добавляли NBS (7,4 г, 41,5 ммоль, 0,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа затем охлаждали до 0°C перед введением дополнительного NBS (7,39 г, 41,5 ммоль, 0,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем разбавляли в EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли в ДХМ, промывали 1 н. раствором NaOH. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение Gen-1-a (2-амино-5-бром-3-фторпиридин).

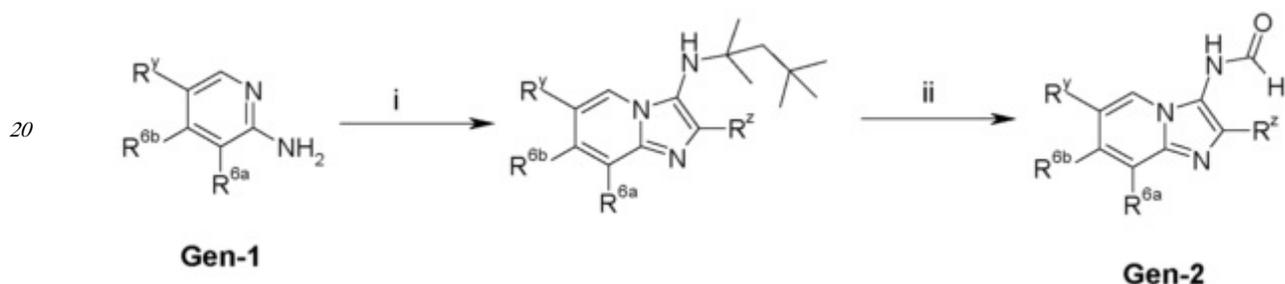
[0271] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 190 (⁷⁹Br), 192 (⁸¹Br); m/z М.м. (найдено): 191 (⁷⁹Br M+1), 193 (⁸¹Br M+1)

1.2.3. Общие способы В1 и В2: Синтез промежуточного соединения Gen-2

**Gen-1****Gen-2**

15

1.2.3.1. Общий способ В1



25

Стадия i)

[0272] К раствору производного аминопиридина Gen-1 (1 экв.) в nBuOH в атмосфере аргона последовательно добавляли альдегид $R^Z\text{CHO}$ (2,5 экв.), MgCl_2 (0,04 экв.) и 1,1,3,3-тетраметилбутилизоцианид (1,15 экв.). Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 3,5 часа, и затем концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между гептаном и водой, перемешивали в течение 15 минут и фильтровали, используя Celpure® P65. Затем полученный раствор разбавляли ДХМ, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая ожидаемый амин.

30

Стадия ii)

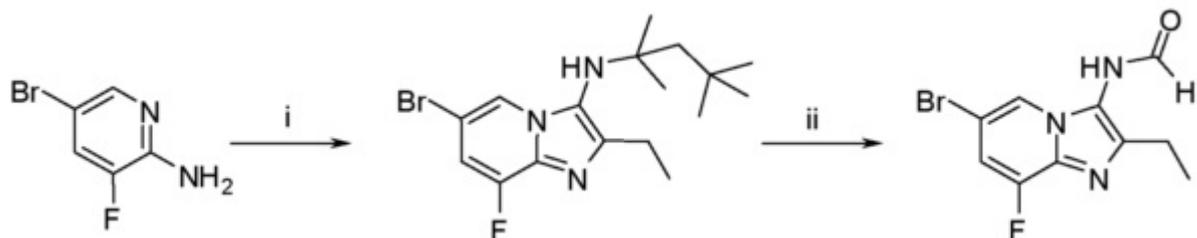
35

[0273] Раствор полученного, как описано выше, соединения (1 экв.) в муравьиной кислоте нагревали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Затем остаток растирали в Et_2O . Образованный осадок отфильтровывали, промывали и сушили, получая промежуточное соединение Gen-2.

40

1.2.3.2. Иллюстративный синтез промежуточного соединения Gen-2-а: N-(6-бром-2-этил-8-фтор-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)формамида GH413-051-A01/041-A01

45



Стадия i)

[0274] К раствору 2-амино-3-фтор-4-бромпиридина (Gen-1-a) (2 г, 10,5 ммоль, 1 экв.) в nBuOH (12 мл) в атмосфере аргона последовательно добавляли пропиональдегид (1,9 мл, 26,2 ммоль, 2,5 экв.), MgCl₂ (40 мг, 0,42 ммоль, 0,04 экв.) и изоцианид 1,1,3,3-тетраметилбутилизоцианид (2,1 мл, 12 ммоль, 1,15 экв.). Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 3,5 часа, затем концентрировали в вакууме.

[0275] Остаток распределяли между гептаном (10 мл) и водой (20 мл), перемешивали в течение 15 минут и фильтровали на Celpure® P65. Затем полученное твердое вещество растворяли в ДХМ, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая соответствующий амин. Затем фильтрат экстрагировали, используя ДХМ, объединенные органические слои промывали водой, 1 М раствором NaOH и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая вторую партию ожидаемого амина.

[0276] ¹H-ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, CDCl₃): 8,11 (1H, с), 6,90 (1H, д), 2,85-2,80 (1H, м), 2,76 (2H, кв), 1,67 (2H, с), 1,37 (3H, т), 1,16 (6H, с), 1,11 (9H, с).

[0277] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 369 (⁷⁹Br), 371 (⁸¹Br); m/z М.м. (найдено): 370 (⁷⁹Br M+1), 372 (⁸¹Br M+1)

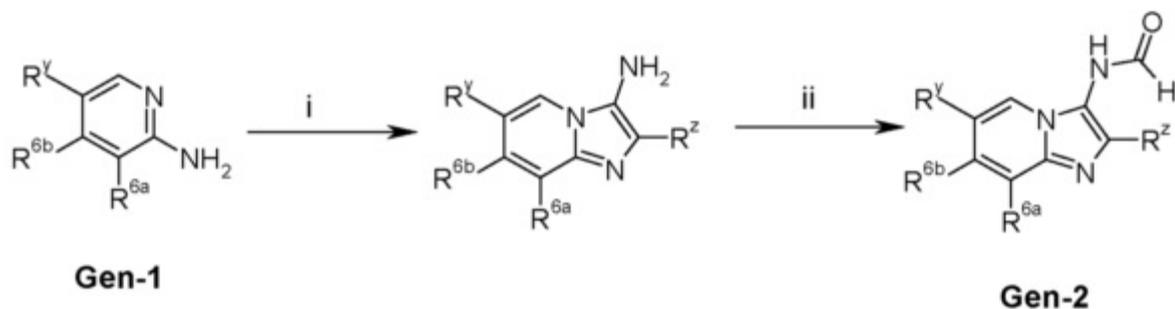
Стадия ii)

[0278] Раствор амина (2,9 г, 7,83 ммоль, 1 экв.) в муравьиной кислоте (23 мл) нагревали при 80°C в течение 1 часа. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растирали в толуоле и дважды выпаривали. Полученное твердое вещество собирали в Et₂O, перемешивали в течение 45 минут, затем фильтровали, промывали и сушили, получая промежуточное соединение Gen-2-a.

[0279] ¹H-ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, CDCl₃): 2 ротамера 8,55 (1H, с), 8,15 (1H, д), 7,95 (1H, с), 7,76 (1H, с), 7,54-7,44 (1H, м), 7,13-6,96 (3H, м), 2,80 (2H, кв), 2,74 (2H, кв), 1,33 (3H, т), 1,31 (3H, т).

[0280] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 285 (⁷⁹Br), 287 (⁸¹Br); m/z М.м. (найдено): 286 (⁷⁹Br M+1), 288 (⁸¹Br M+1)

1.2.3.3. Общий способ В2



Стадия i)

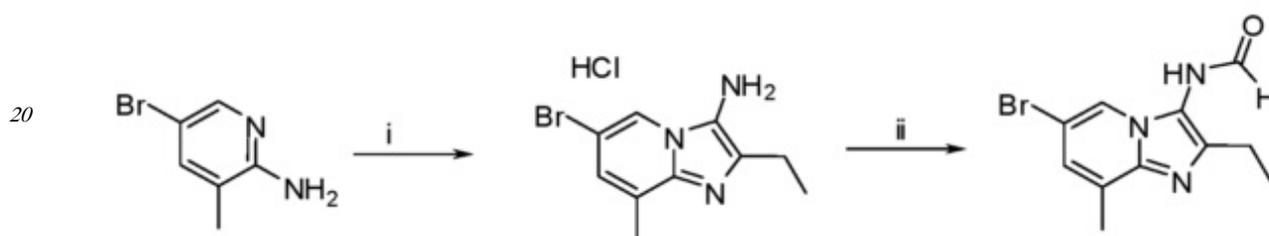
[0282] К суспензии производного аминопиридина Gen-1 (1 экв.) в толуоле добавляли альдегид R^zCHO (1 экв.) и бензотриазол (1 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительно количество альдегидного реагента (0,06 экв.) и бензотриазола (0,06 экв.). После перемешивания в течение 4 часов, добавляли цианид калия (1,2 экв.), затем EtOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 суток. Затем смесь неочищенного продукта гасили 3 М раствором NaOH. Растворители осторожно выпаривали в вакууме. Остаток

разбавляли водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Смесь неочищенного продукта растворяли в EtOH и осторожно добавляли к раствору ацетилхлорида (2,1 экв.) в EtOH при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали досуха, получая соответствующий имидазо[1,2-а]пиридин-3-иламин в виде гидрохлоридной соли.

Стадия ii)

[0282] Раствор полученной, как описано выше, гидрохлоридной соли имидазо[1,2-а]пиридин-3-иламина (1 экв.) в муравьиной кислоте нагревали при 90°C в течение 2 часов. Растворители выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в воде. Смесь осторожно подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃ до достижения pH 8-9. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и DIPE и сушили, получая промежуточное соединение Gen-2.

1.2.3.4. Иллюстративный синтез промежуточного соединения Gen-2-d: N-(6-Бром-2-этил-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)формамида



Стадия i)

[0283] К суспензии 2-амино-5-бром-3-метилпиридина (420 г, 2,24 моль, 1 экв.), предварительно промытого насыщенным раствором NaHCO₃ перед использованием, в 1,5 л толуола в атмосфере азота добавляли пропиональдегид (248 мл, 3,36 моль, 1,5 экв.) и 1H-бензотриазол (281 г, 2,36 моль, 1,05 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали 4 часа при комнатной температуре перед добавлением 3,5 л EtOH и цианида калия (175 г, 2,70 моль, 1,2 экв.). Реакционную смесь затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и 2 часа при 78°C. После охлаждения до комнатной температуры, смесь гасили добавлением 2,5 М раствора NaOH (3 л).

[0284] В данном эксперименте получали четыре партии с использованием одинаковых количеств реагентов, затем неочищенные смеси объединяли вместе и концентрировали в вакууме. Оставшееся масло разбавляли EtOAc (15 л) и промывали 2 М раствором NaOH (2×2 л). Водный слой экстрагировали два раза EtOAc (2×1 л). Затем объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Неочищенную смесь растворяли в EtOH (2 L) и осторожно добавляли к раствору ацетилхлорида (1 л, 14,0 моль, 1,6 экв.) в EtOH (6 л). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали досуха. Остаток растирали в ДХМ (7 л) в течение 3 суток, образовавшийся преципитат собирали, промывали ДХМ (2×500 мл) и сушили, получая 6-бром-2-этил-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-иламин в виде гидрохлоридной соли.

[0285] ¹H-ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, ДМСО): 8,70 (1H, с), 7,75 (1H, с), 4,86 (3H, ушир. с), 2,81 (2H, кв), 2,56 (3H, с), 1,56 (3H, с).

[0286] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 253 (⁷⁹Br), 255 (⁸¹Br); m/z М.м. (найдено): 254 (⁷⁹Br

M+1), 256 (^{81}Br M+1)

Стадия ii)

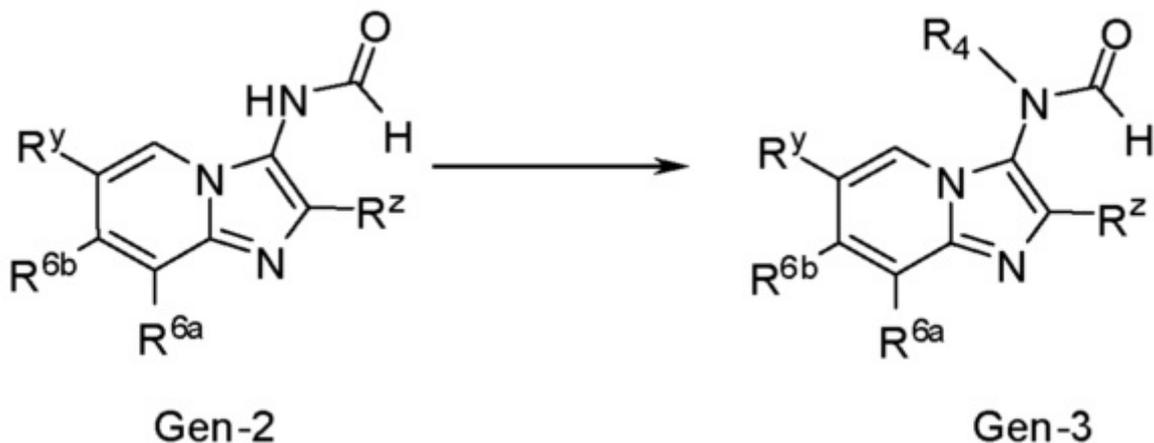
[0287] Суспензию полученного, как описано выше, гидрохлорида 6-бром-2-этил-8-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-иламина (785 г, 2,70 моль, 1 экв.) в муравьиной кислоте (713 мл, 18,9 моль, 7 экв.) нагревали до 80°C в течение 2 часов. Неочищенную смесь концентрировали в вакууме до небольшого объема (примерно 400 мл). Объем остатка увеличивали, добавляя воду (1 л) и 3 М раствор NaOH (2 л), и затем подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃ вплоть до прекращения образования пены и достижения 8-9. После гомогенизации в течение 1 часа, преципитат отфильтровывали и промывали водой (2×300 мл). Очистку осуществляли растворением в смеси толуола и MeOH 3:1 (4 л) с последующим концентрированием в вакууме. Растирание остатка в смеси 200 мл MeOH и 5 л DIPE, декантация и фильтрование полученной в результате суспензии давали N-(6-бром-2-этил-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)формамид (промежуточное соединение Gen-2-d).

[0288] Ротамер А: ^1H -ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, ДМСО): 10,2 (1H, ушир. с), 8,36 (1H, с), 8,11 (1H, с), 7,21 (1H, с), 2,63-2,60 (2H, м), 2,56 (3H, с), 1,24-1,17 (3H, м).

[0289] Ротамер В: ^1H -ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, ДМСО): 8,51 (1H, с), 8,23 (1H, с), 8,11 (1H, с), 7,23 (1H, с), 2,63-2,60 (2H, м), 2,58 (3H, с), 1,24-1,17 (3H, м).

[0290] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 281 (^{79}Br), 283 (^{81}Br); m/z М.м. (найдено): 282 (^{79}Br M+1), 284 (^{81}Br M+1)

1.2.4. Общие способы С1 и С2: Синтез промежуточного соединения Gen-3



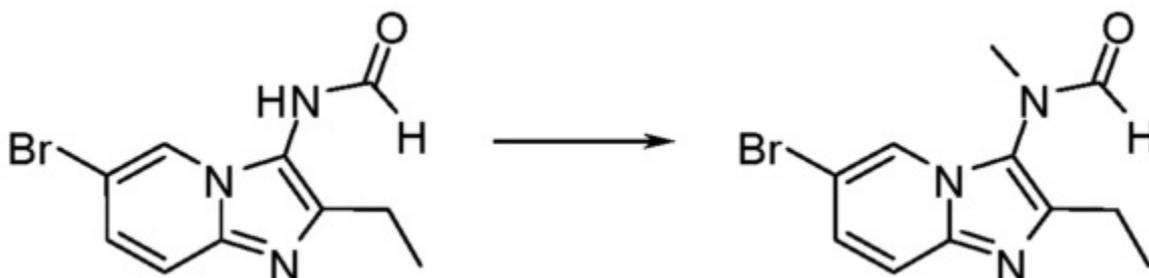
1.2.4.1. Общий способ С1



[0291] К раствору производного имидазо[1,2-а]пиридин-3-иламина (1 экв.) в ДМФА порциями добавляли NaH (1,5 экв.), затем добавляли алкилйодид (1,4 экв.). Реакционную

смесь перемешивали в течение 1 часа, затем гасили водой и разбавляли EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток растирали в DIPE. Твердое вещество отфильтровывали, промывали DIPE и сушили, получая ожидаемое промежуточное соединение.

1.2.4.2. Иллюстративный синтез промежуточного соединения Gen3-b: N-(6-бром-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилформаимид G422636 WINE17-201

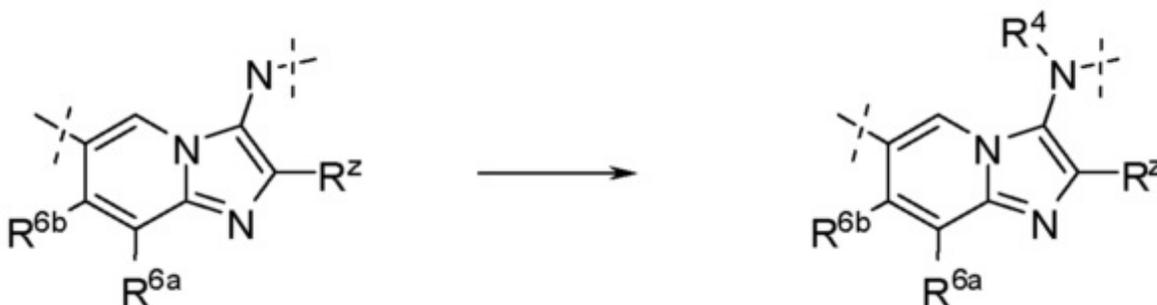


[0292] NaH (60% суспензию в масле, 151 г, 3,76 моль, 1,5 экв.) порциями добавляли при комнатной температуре в течение периода времени, составляющего 30 минут, к раствору промежуточного соединения Gen-2-b (673 г, 2,51 моль, 1 экв.) в ДМФА (6 л). Во время добавления внутренняя температура повышалась до 35°C, и реакционную смесь сразу охлаждали до 15°C. По каплям добавляли метилйодид (502 г, 3,53 моль, 1,4 экв.) в течение периода времени, составляющего 1 час. Реакционную смесь выдерживали при температуре ниже 20°C, перемешивали в течение 1 часа, затем гасили водой (220 мл). Растворители выпаривали в вакууме. Остаток разбавляли водой (3 л) и EtOAc (4 л). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×1 л). Объединенные органические слои промывали водой (2×3 л) и насыщенным раствором соли (1,5 л), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток растирали в DIPE (2 л). Твердые вещества отфильтровывали, промывали DIPE (2×1 л) и сушили, получая промежуточное соединение Gen-3-b.

[0293] ¹H-ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, CDCl₃): 7,92 (1H, с), 7,78 (1H, с), 7,33 (1H, д), 7,30 (1H, д), 3,25 (3H, с), 2,72 (2H, кв), 1,35 (3H, т).

[0294] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 281 (⁷⁹Br), 283 (⁸¹Br); m/z М.м. (найдено): 284 (⁸¹Br M+1)

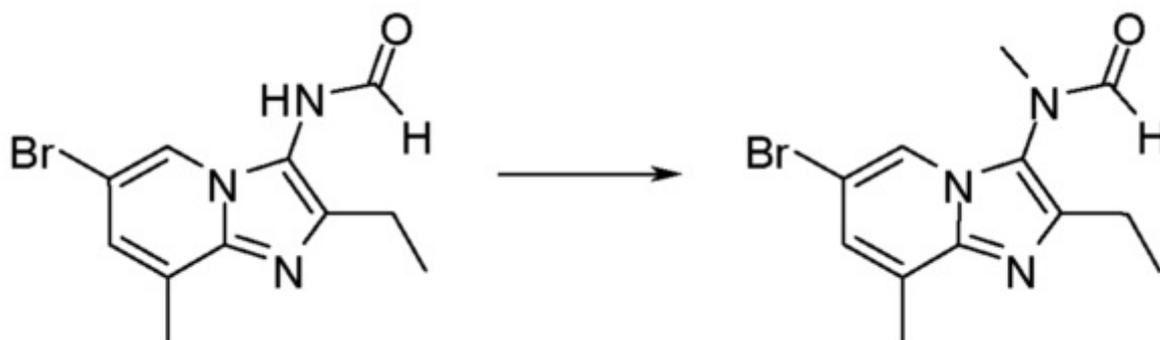
1.2.4.3. Общий способ С2



[0295] К суспензии производного имидазо[1,2-а]пиридин-3-иламина (1 экв.) в ацетоне добавляли карбонат калия (3 экв.) и алкильодид (от 1,5 экв. до 1,9 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре, составляющей от комнатной температуры до температуры образования флегмы. Если после перемешивания в течение ночи реакция

не завершалась, вводили дополнительное количество алкилйодида (0,07 экв.) и перемешивание продолжали в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и промывали ацетоном и ДХМ. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток распределяли между ДХМ и водой. Водный слой дополнительно экстрагировали ДХМ.
 5 Затем объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Твердое вещество растирали в Et_2O при комнатной температуре в течение 1 часа, отфильтровывали и сушили, получая ожидаемое промежуточное соединение.

1.2.4.4. Иллюстративный синтез промежуточного соединения Gen-3-e: N-(6-бром-2-этил-8-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-N-метилформамида
 10



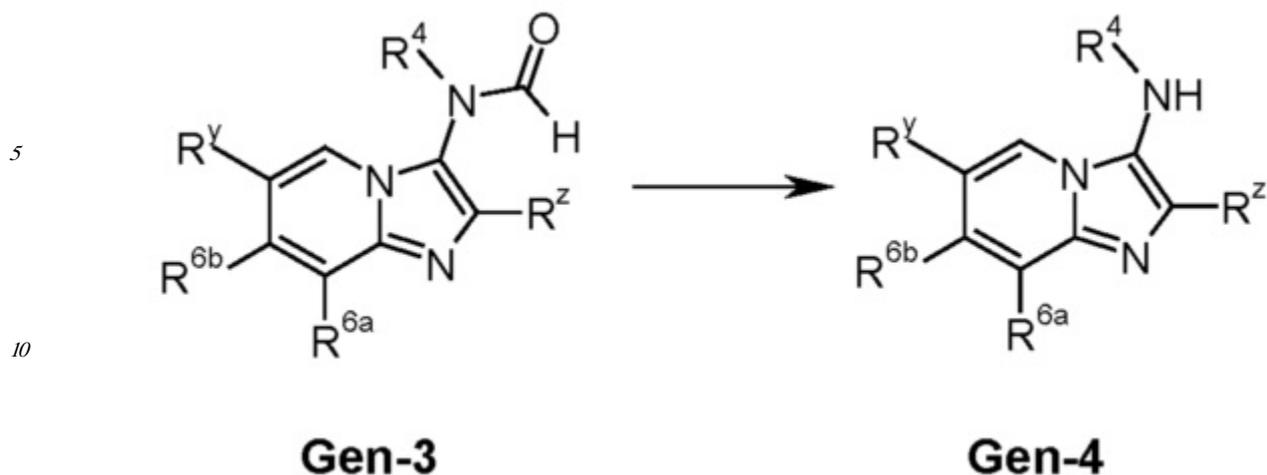
[0296] К суспензии формамида Gen-2-d (720 г, 2,55 моль, 1 экв.) в 5 л ацетона добавляли карбонат калия (1 кг, 7,66 моль, 3 экв.) и метилйодид (700 г, 4,93 моль, 1,9 экв.). Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение ночи. Затем вводили дополнительное количество метилйодида (25 г, 0,18 моль, 0,07 экв.) и перемешивание продолжали в
 25 течение 1 часа при 40°C . Реакционную смесь фильтровали и промывали ацетоном (2×300 мл) и ДХМ (2×300 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток распределяли между ДХМ (3 л) и водой (1 л). Затем водный слой экстрагировали ДХМ. Затем объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Твердое вещество растирали
 30 в Et_2O (1 л) при комнатной температуре в течение 1 часа, отфильтровывали и сушили, получая промежуточное соединение Gen-3-e.

[0297] Ротамер А (основной): ^1H -ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, CDCl_3): 8,19 (1H, с), 7,78 (1H, с), 7,15 (1H, с), 3,24 (3H, с), 2,72 (2H, кв), 2,59 (3H, с), 1,31 (3H, т).

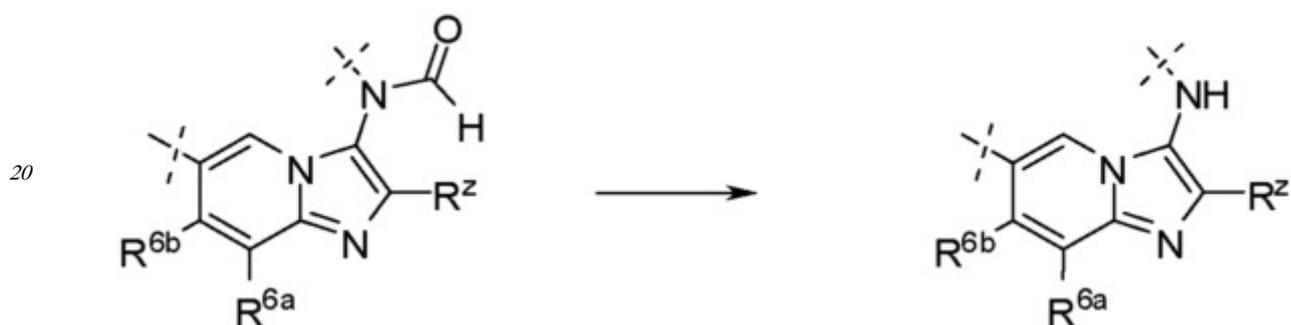
[0298] Ротамер В (минорный): ^1H -ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, CDCl_3): 8,49 (1H, с), 7,65 (1H, с), 7,08 (1H, с), 3,36 (3H, с), 2,72 (2H, кв), 2,59 (3H, с), 1,31 (3H, т).

[0299] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 295 (^{79}Br), 297 (^{81}Br); m/z М.м. (найдено): 296 (^{79}Br M+1), 298 (^{81}Br M+1).

1.2.5. Общие способы D1 и D2: Синтез промежуточного соединения Gen-4
 40



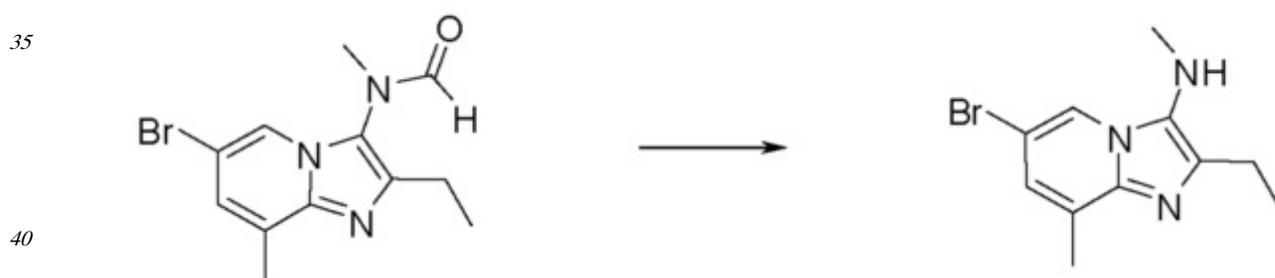
15 1.2.5.1. Общий способ D1



25 [0300] 4 М раствор HCl в диоксане или 1,25 М раствор HCl в MeOH (9 экв.) добавляли к раствору производного имидазо[1,2-а]пиридин-3-илформамида (1 экв.) в MeOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре или кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Добавляли дополнительное количество 4 М раствора HCl (1,5 экв.) и перемешивание продолжали вплоть до завершения реакции. Затем

30 реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая ожидаемое промежуточное соединение.

1.2.5.2. Иллюстративный синтез промежуточного соединения Gen-4-d: (6-бром-2-этил-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламина



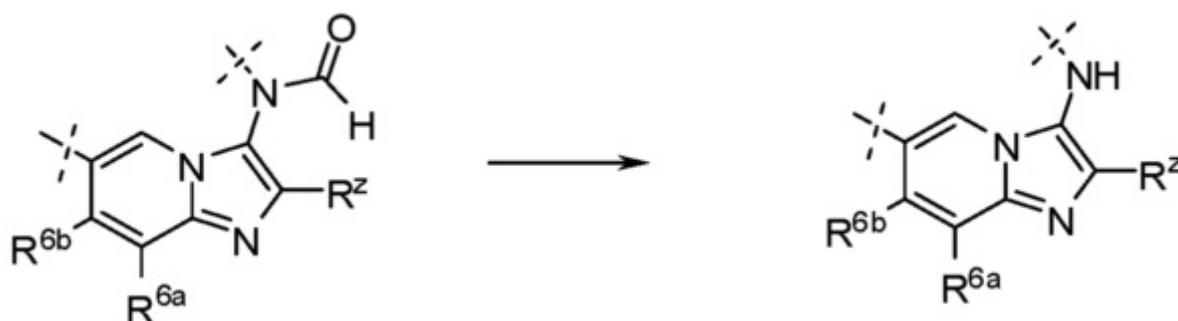
[0301] Промежуточное соединение Gen-3-e (80 г, 270 ммоль, 1 экв.) растворяли в 1,25 М растворе HCl в MeOH (540 мл, 2,5 экв.) и полученную в результате смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Добавляли 270 мл 1,25 М раствора HCl в MeOH и нагревание продолжали в течение ночи. После 48 часов в реакционную смесь вводили дополнительно 70 мл 1,25 М раствора HCl в MeOH. Нагревание поддерживали в течение ночи вплоть до завершения превращения. Затем неочищенную смесь концентрировали в вакууме и остаток распределяли между EtOAc (300 мл) и водой (700

мл). Добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 вплоть до достижения pH 8-9. Водный слой экстрагировали два раза EtOAc (2×300 мл), затем объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение Gen-4-d (6-бром-2-этил-8-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламин) в виде свободного основания.

[0302] ^1H -ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, CDCl_3): 8,05 (1H, с), 7,04 (1H, с), 2,84-2,78 (5 H, м), 2,60 (3H, с), 1,35 (3H, т).

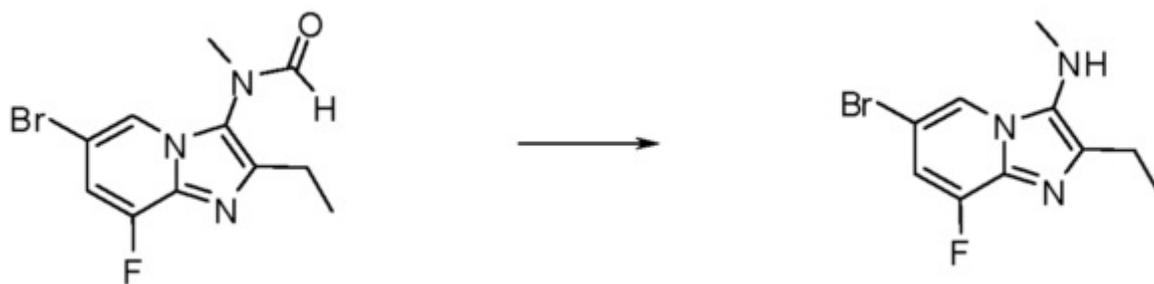
[0303] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 267 (^{79}Br), 269 (^{81}Br); m/z М.м. (найдено): 268 (^{79}Br M+1), 270 (^{81}Br M+1)

1.2.5.3. Общий способ D2



[0304] 10 М водный раствор KOH раствор (15 экв.) добавляли к раствору производного имидазо[1,2-а]пиридин-3-илформамида (1 экв.) в MeOH . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем гасили насыщенным раствором соли и MeOH удаляли в вакууме. Оставшуюся водную фазу три раза экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая ожидаемое промежуточное соединение в виде свободного основания.

1.2.5.4. Иллюстративный синтез промежуточного соединения Gen-4-a: (6-бром-2-этил-8-фтор-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламина

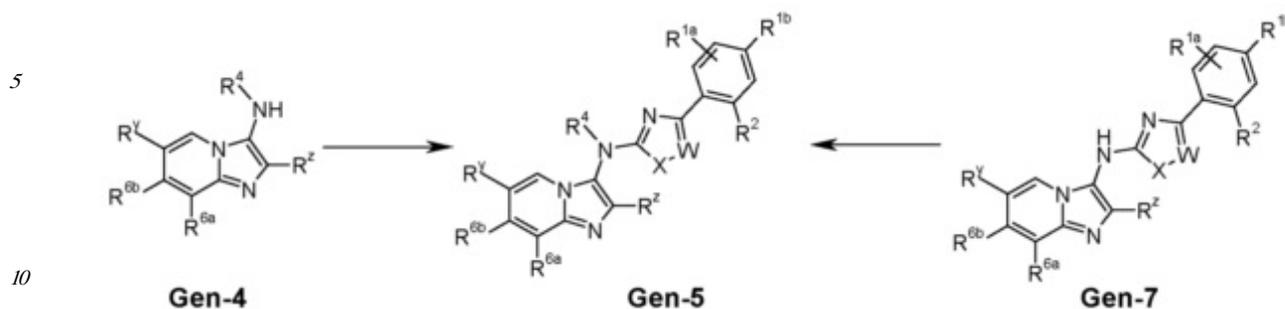


[0305] 10 М водный раствор KOH (25 мл, 250 ммоль, 15 экв.) добавляли к раствору промежуточного соединения имидазопиридина Gen-3-a (5 г, 16,67 ммоль, 1 экв.) в 25 мл MeOH . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем гасили насыщенным раствором соли, и MeOH удаляли в вакууме. Оставшуюся водную фазу три раза экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение Gen-4-a в виде свободного основания.

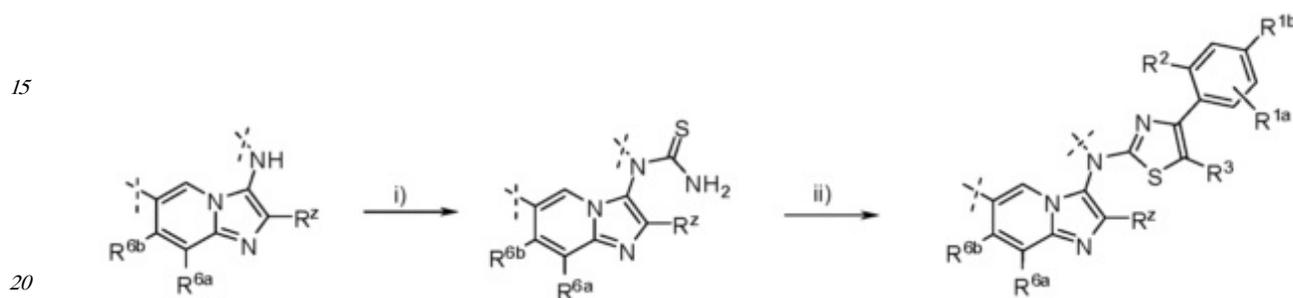
[0306] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 271 (^{79}Br), 273 (^{81}Br); m/z (найдено): 272 (^{79}Br M+

1), 274 ($^{81}\text{Br M}+1$)

1.2.6. Общие способы E1, E2, E3 и C: Синтез промежуточного соединения Gen-5



1.2.6.1. Общий способ E1



Стадия i)

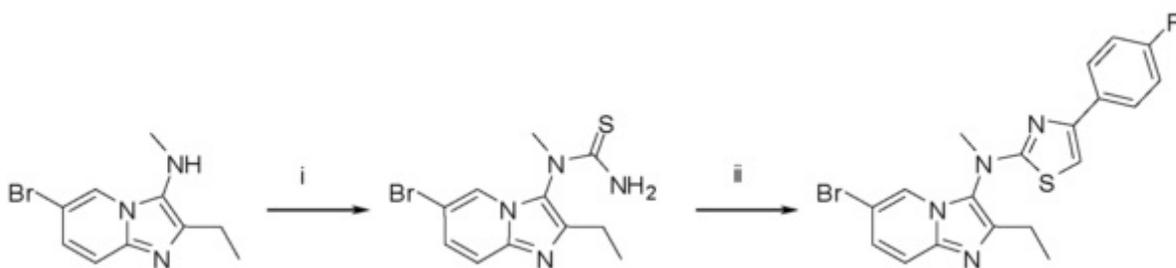
[0307] К суспензии производного имидазо[1,2-а]пиридин-3-иламина (1 экв.) в ДХМ добавляли ТЕА (4,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, затем добавляли Fmoc-изотиоцианат (1,3 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем в реакционную смесь вводили пиперидин (3,2 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К раствору добавляли воду и слои разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ/MeOH. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Ожидаемый продукт получали либо в результате хроматографии на силикагеле, либо кристаллизации, получая соответствующую тиомочевину.

Стадия ii)

[0308] Полученную, как описано выше, тиомочевину (1 экв.) добавляли к раствору соответствующего бромацетофенона Gen-11 или коммерческого продукта (1,3 экв.) в EtOH. Реакционную смесь перемешивали при температуре образования флегмы в течение 3 часов, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растирали в горячем EtOAc и перемешивали в течение 30 минут, давали возможность остыть до комнатной температуры, отфильтровывали и промывали EtOAc, получая ожидаемое промежуточное соединение Gen-5.

1.2.6.2. Иллюстративный синтез промежуточного соединения Gen-5-b: (6-бром-2-этил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламина

5



Стадия i)

10

[0309] К суспензии промежуточного соединения Gen-4-b (170 г, 520 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (3 л) добавляли триэтиламин (325 мл, 2,34 моль, 4,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, затем добавляли Fmoc-изотиоцианат (190 г, 676 ммоль, 1,3 экв.). Образованный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К раствору добавляли пиперидин (164 мл, 1,66 моль, 3,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К раствору добавляли воду (1,5 л) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ/MeOH. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток растирали в MeCN, фильтровали и промывали MeCN и Et₂O, получая соответствующую тиомочевину.

20

[0310] ¹H-ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, CDCl₃): 7,88 (1H, с), 7,32 (1H, д), 7,30 (1H, д), 3,67 (3H, с), 2,75 (2H, кв), 1,33 (3H, т).

[0311] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 312 (⁷⁹Br), 314 (⁸¹Br); m/z М.м. (найдено): 313 (⁷⁹Br M+1), 315 (⁸¹Br M+1)

25

Стадия ii)

30

[0312] Полученную, как описано выше, тиомочевину (62,5 г, 180 ммоль, 1 экв.) добавляли к раствору 2-бром-4'-фторацетофенона (50,7 г, 233 ммоль, 1,3 экв.) в EtOH (1,5 л). Реакционную смесь перемешивали при температуре образования флегмы в течение 3 часов, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растирали в горячем EtOAc и перемешивали в течение 30 минут, давали возможность остыть до комнатной температуры, отфильтровывали и промывали EtOAc, получая промежуточное соединение Gen-5-b.

35

[0313] ¹H-ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, MeOD): 8,75 (1H, с), 7,98 (2H, дд), 7,83-7,75 (3H, м), 7,14-7,03 (3H, м), 3,63 (3H, с), 2,86 (2H, кв), 1,36 (3H, т).

[0314] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 430 (⁷⁹Br), 432 (⁸¹Br); m/z М.м. (найдено): 431 (⁷⁹Br M+1), 433 (⁸¹Br M+1)

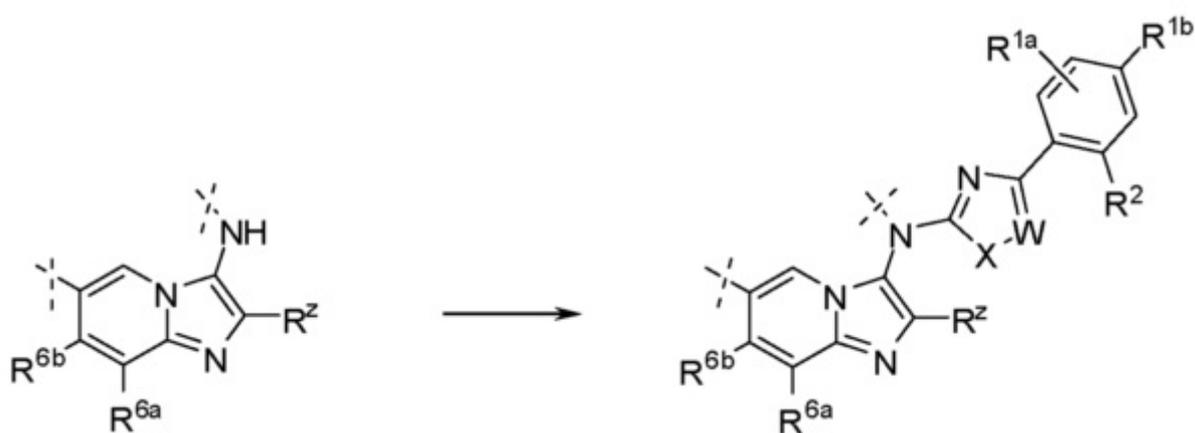
1.2.6.3. Общий способ E2

40

45

5

10



15

20

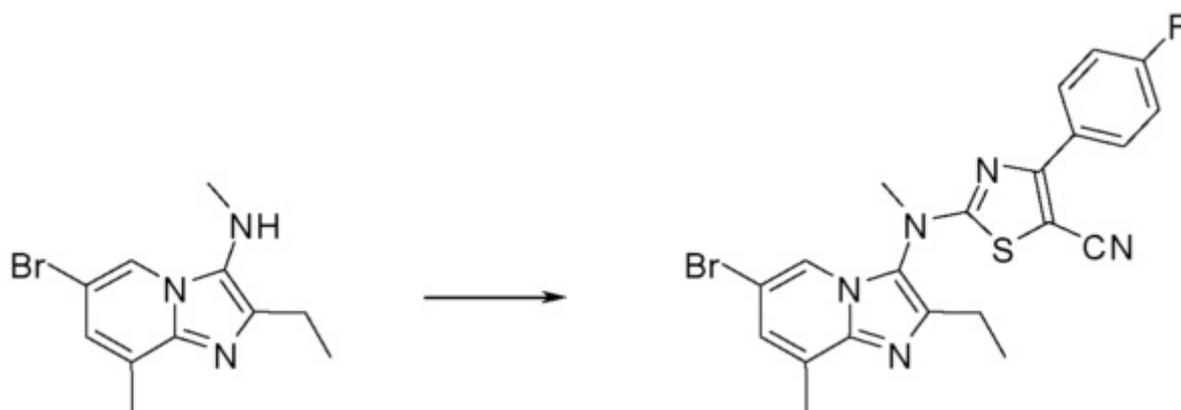
[0315] К раствору производного имидазо[1,2-а]пиридин-3-иламина (1 экв.) и производного галогенгетероарила (1,2 экв.) в ТГФ в атмосфере аргона добавляли NaN (3 экв.). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь медленно гасили добавлением воды и затем разбавляли EtOAc. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали либо хроматографией на силикагеле, либо кристаллизацией, получая ожидаемое промежуточное соединение.

1.2.6.4. Иллюстративный синтез промежуточного соединения Gen-5-t: 2-[(6-Бром-2-этил-8-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-метиламино]-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила

25

30

35



40

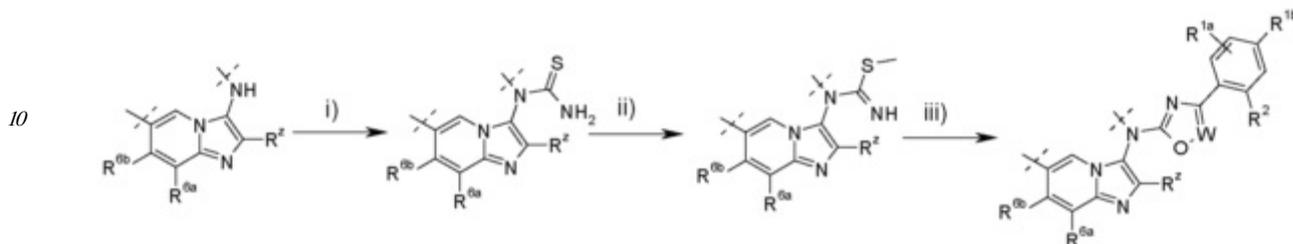
45

[0316] К раствору амина Gen-4-d (4,4 г, 16,6 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (44 мл) в атмосфере аргона медленно добавляли NaN (60% суспензия в масле, 2,0 г, 50,0 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 30 минут, затем охлаждали до 40°C перед добавлением хлортиазола Gen-12-a (4,74 г, 19,9 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь медленно гасили добавлением воды и затем разбавляли EtOAc. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc. Затем объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали в Et₂O, фильтровали и промывали Et₂O и MeCN. Перекристаллизацию осуществляли в MeCN (180 мл), получая промежуточное соединение Gen-5-t (2-[(6-бром-2-этил-8-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-метиламино]-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил).

[0317] ^1H -ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, CDCl_3): 8,15 (2H, дд), 7,80 (1H, с), 7,22-7,14 (3H, м), 3,62 (3H, с), 2,77 (2H, кв), 2,64 (3H, с), 1,35 (3H, т).

[0318] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 469 (^{79}Br), 471 (^{81}Br); m/z М.м. (найдено): 470 (^{79}Br M+1), 472 (^{81}Br M+1)

1.2.6.5. Общий способ E3



Стадия i)

15 [0319] К суспензии производного имидазо[1,2-а]пиридин-3-иламина (1 экв.) в ДХМ добавляли ТЕА (4,5 экв.). Смесь перемешивали вплоть до растворения при комнатной температуре, затем добавляли Fmoc-изотиоцианат (2,2 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем вводили пиперидин (5 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. К раствору добавляли воду и слои разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, получая ожидаемую тиомочевину.

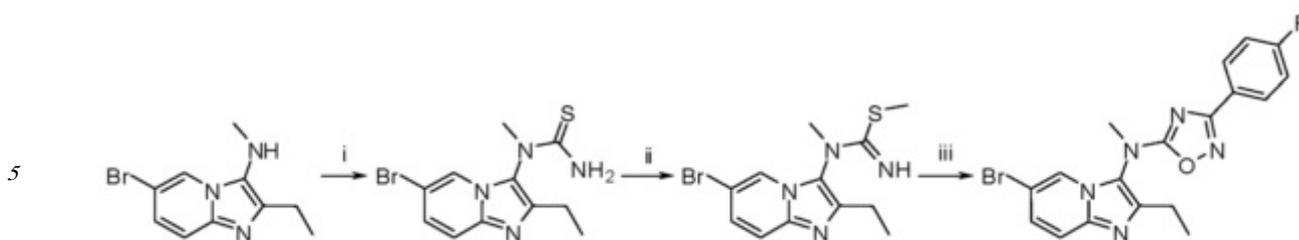
Стадия ii)

25 [0320] Полученную, как описано выше, тиомочевину (1 экв.) растворяли в ацетоне и MeOH, добавляли NaHCO_3 (1 экв.) и MeI (6 экв.), реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток растворяли в смеси ДХМ и MeOH. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование ДХМ/MeOH: от 100/0 до 90/10), получая ожидаемую метилтиомочевину.

Стадия iii)

35 [0321] ТЕА (3 экв.) добавляли к раствору полученной, как описано выше, метилтиомочевины (1 экв.) в EtOH, затем добавляли производное ариламинооксида (2 экв.), затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 суток. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 и три раза экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая ожидаемое промежуточное соединение.

1.2.6.6. Иллюстративный синтез промежуточного соединения Gen-5-ae: (6-бром-2-этил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[3-(4-фторфенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]метиламина



Стадия i)

10 [0322] К суспензии гидрохлоридной соли Gen-4-b (11,6 г, 35,5 ммоль, 1 экв.) в 250 мл ДХМ добавляли ТЕА (20,49 мл, 147,1 ммоль, 4,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре вплоть до полного растворения, затем добавляли Fmoc-изотиоцианат (21,95 г, 74,5 ммоль, 2,2 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем вводили пиперидин (17,52 мл, 177,0 ммоль, 5 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной

15 температуре в течение 4 часов. К раствору добавляли воду и слои разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, получая ожидаемую тиомочевину.

Стадия ii)

20 [0323] Полученную, как описано выше, тиомочевину (500 мг, 1,59 ммоль, 1 экв.) растворяли в 150 мл ацетона и 30 мл MeOH, добавляли NaHCO_3 (134 мг, 1,59 ммоль, 1 экв.) и MeI (1,36 г, 9,58 ммоль, 6 экв.), реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, и остаток

25 растворяли в смеси ДХМ и MeOH (9/1). Твердые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование ДХМ/MeOH: от 100/0 до 90/10), получая ожидаемую метилтиомочевину.

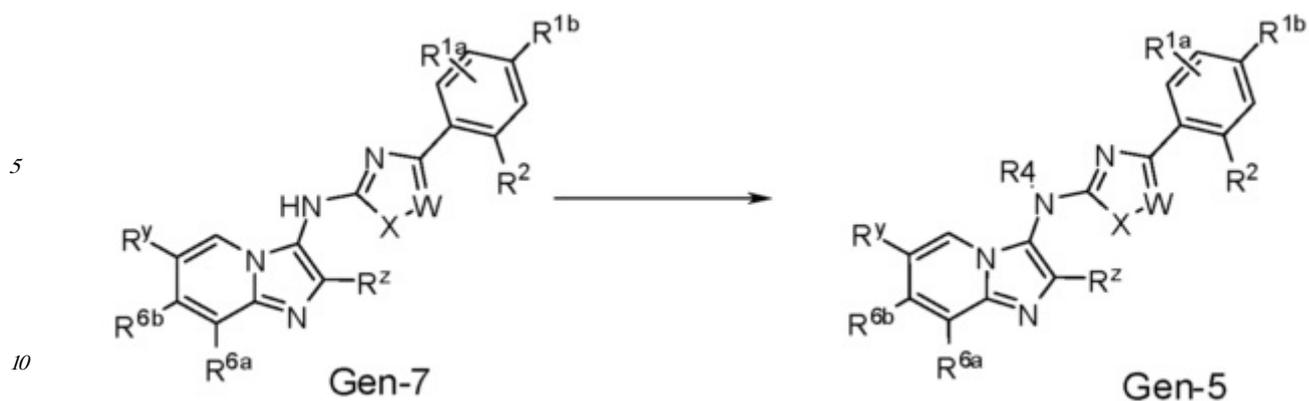
[0324] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 326 (^{79}Br), 328 (^{81}Br); m/z (найдено): 327 (^{79}Br M+ 1), 329 (^{81}Br M+1)

Стадия iii)

35 [0325] ТЕА (0,383 мл, 2,75 ммоль, 3 экв.) добавляли к раствору полученной, как описано выше, метилтиомочевины (300 мг, 0,917 ммоль, 1 экв.) в 10 мл EtOH, с последующим добавлением 4-фторбензамидоксима (283 мг, 1,833 ммоль, 2 экв.), затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 суток. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 (100 мл) и экстрагировали 20 мл ДХМ три раза. Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование ДХМ/MeOH: от 100/0 до 95/5), получая промежуточное соединение Gen-5-ae.

40 [0326] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 415 (^{79}Br), 417 (^{81}Br); m/z (найдено): 416 (^{79}Br M+ 1), 418 (^{81}Br M+1)

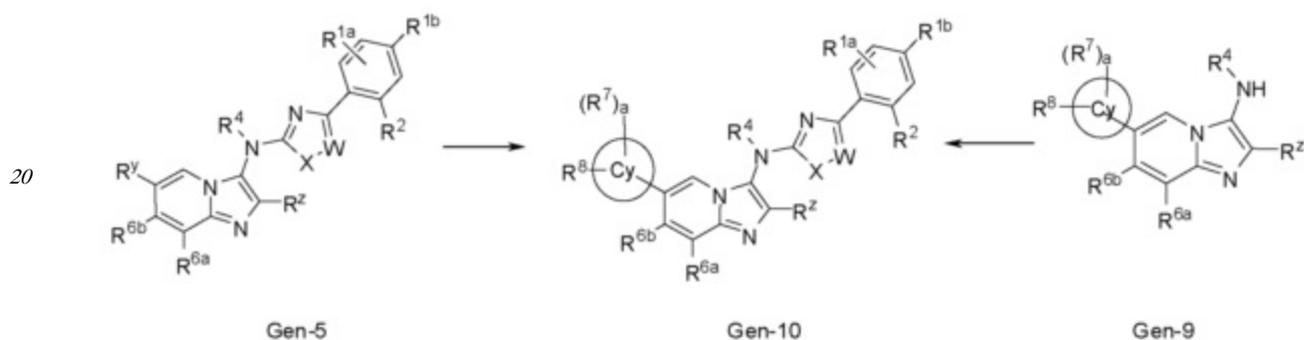
1.2.6.7. Общий способ С1



[0327] Промежуточные соединения Gen-5 получали из промежуточных соединений Gen-7 согласно общему способу C1, описанному ранее.

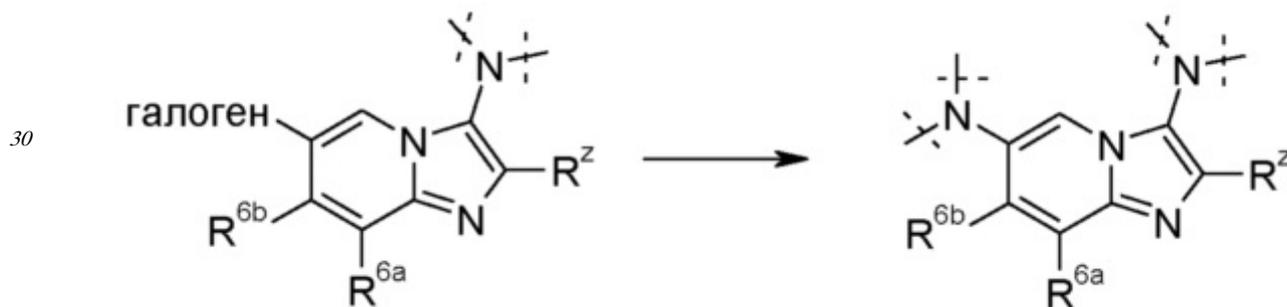
1.2.7. Общие способы F, E1, E4 и E5: Синтез промежуточного соединения Gen-10

15



25

1.2.7.1. Общие способы F1



35

1.2.7.1.1. Общий способ F1a

[0328] К раствору производного 6-галогенимидазо[1,2-а]пиридин-3-иламина (1 экв.) в толуоле в атмосфере аргона последовательно добавляли соответствующий амин (5 экв.), трет-бутоксид натрия (2 экв.) и затем лиганд (0,13 экв. и палладиевый катализатор (0,1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 115°C вплоть до завершения реакции.

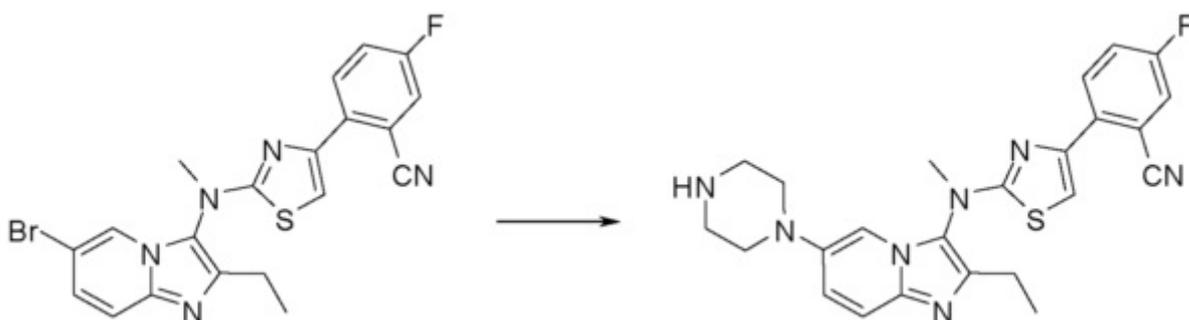
40

После охлаждения до комнатной температуры, неочищенный продукт фильтровали на Celpure® P65, остаток промывали EtOAc и затем фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле, получая ожидаемое промежуточное соединение.

45

1.2.7.1.2. Иллюстративный синтез промежуточного соединения Gen-10-i: 2-((2-этил-6-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила

5



10

[0329] К раствору бромида Gen-5-e (300 мг, 0,66 ммоль, 1 экв.) в толуоле (6 мл) в атмосфере аргона последовательно добавляли пиперазин (283 мг, 3,28 ммоль, 5 экв.) трет-бутоксид натрия (126 мг, 1,31 ммоль, 2 экв.) и затем JohnPhos (26 мг, 0,085 ммоль, 0,13 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (60 мг, 0,065 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 115°C в течение 45 минут. После охлаждения до комнатной температуры, неочищенный продукт фильтровали на Celpure® P65, остаток промывали EtOAc и затем фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование ДХМ/MeOH/7 н. NH_3 в MeOH: от 100/0/0 до 100/8/1), получая промежуточное соединение Gen-10-i.

15

20

[0330] ^1H -ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, CDCl_3): 8,08 (1H, дд), 7,50 (1H, д), 7,46-7,31 (2H, м), 7,21-7,11 (3H, м), 3,61 (3H, с), 3,06 (8H, ушир. с), 2,73 (2H, кв), 1,33 (3H, т).

[0331] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 461; m/z М.м. (найдено): 462 (M+1)

1.2.7.1.3. Общий способ F1b

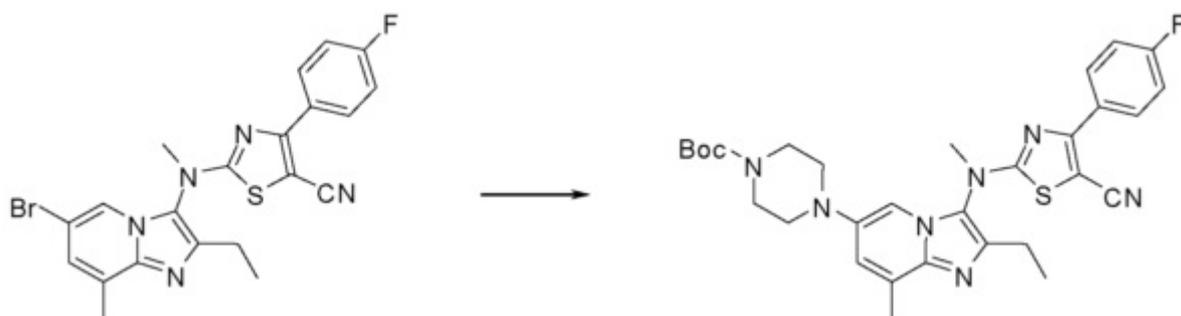
25

[0332] К раствору производного 6-галогенимидазо[1,2-a]пиридин-3-иламина (1 экв.) в толуоле в атмосфере аргона последовательно добавляли соответствующий амин (от 1,1 до 1,5 экв.), трет-бутоксид натрия (от 1,18 до 2 экв.) и затем JohnPhos, XantPhos или DavePhos (от 0,06 до 0,1 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (от 0,02 до 0,05 экв.). Реакционную смесь нагревали при 115°C вплоть до завершения реакции. После охлаждения до комнатной температуры, неочищенный продукт фильтровали на Celpure® P65, остаток промывали EtOAc и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле, получая ожидаемое промежуточное соединение.

30

1.2.7.1.4. Иллюстративный синтез трет-бутилового эфира 4-(3-{[5-циано-4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}-2-этил-8-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты

35



40

45

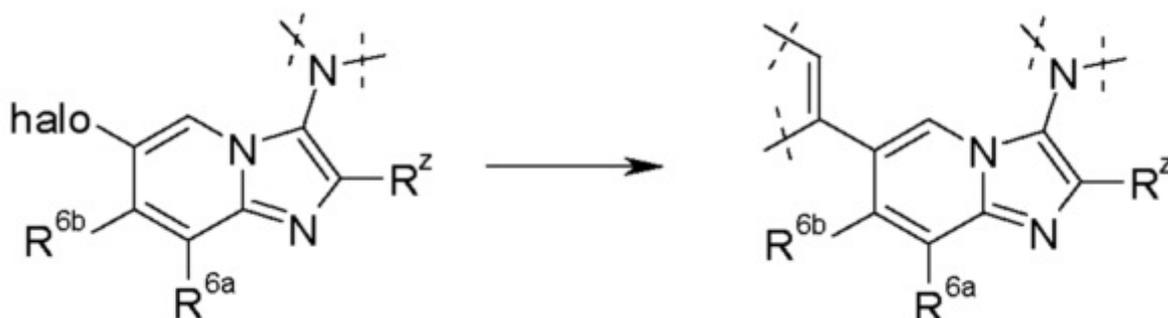
[0333] К раствору промежуточного соединения Gen-5-t (24,2 г, 51,5 ммоль, 1 экв.) в толуоле в атмосфере аргона последовательно добавляли N-Boc пиперазин (14,4 г, 77,3 ммоль, 1,5 экв.), трет-бутоксид натрия (9,9 г, 103 ммоль, 2 экв.), JohnPhos (1,54 г, 5,15 ммоль, 0,1 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,36 г, 2,58 ммоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь нагревали при 115°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры, неочищенный

продукт фильтровали на Celpure® P65 и остаток растворяли в EtOAc и промывали водой. Затем органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гептан/EtOAc: от 90/10 до 20/80),
5 получая ожидаемый продукт.

[0334] ¹H-ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, CDCl₃): 8,16 (2H, дд), 7,17 (2H, каж. т), 6,99 (2H, ушир. с), 3,62-3,53 (4H, м), 3,60 (3H, с), 3,04-2,93 (4H, м), 2,74 (2H, кв), 2,62 (3H, с), 1,47 (9H, с), 1,33 (3H, т).

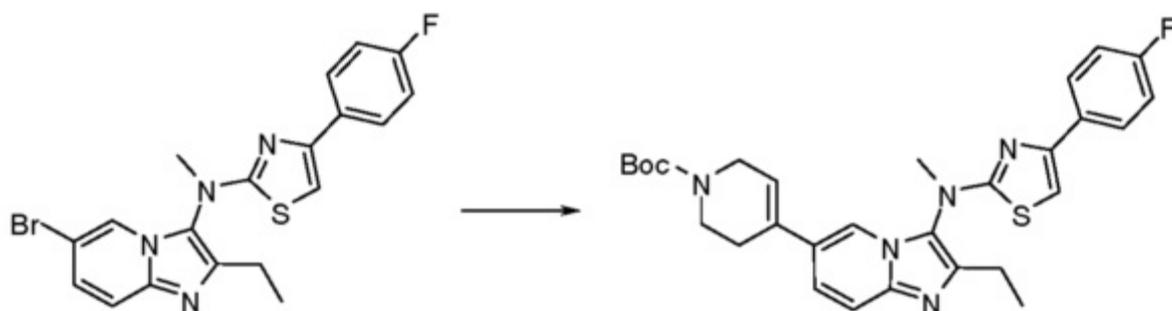
[0335] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 575; m/z М.м. (найдено): 576 (M+1)

1.2.7.2. Общий способ F2



[0336] К раствору бромида Gen-5-b (21,6 г, 45,1 ммоль, 1 экв.) в смеси диоксан/вода (300 мл/75 мл) в атмосфере аргона последовательно добавляли карбонат натрия (14,3 г, 135 ммоль, 3 экв.), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (18,1 г, 58,6 ммоль, 1,3 экв.) и затем Pd(PPh₃)₄ (3,91 г, 3,38 ммоль, 0,075 экв.). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры, неочищенный продукт фильтровали на Clarcel и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая ожидаемое промежуточное соединение.

1.2.7.3. Иллюстративный синтез трет-бутилового эфира 4-(2-этил-3-{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты

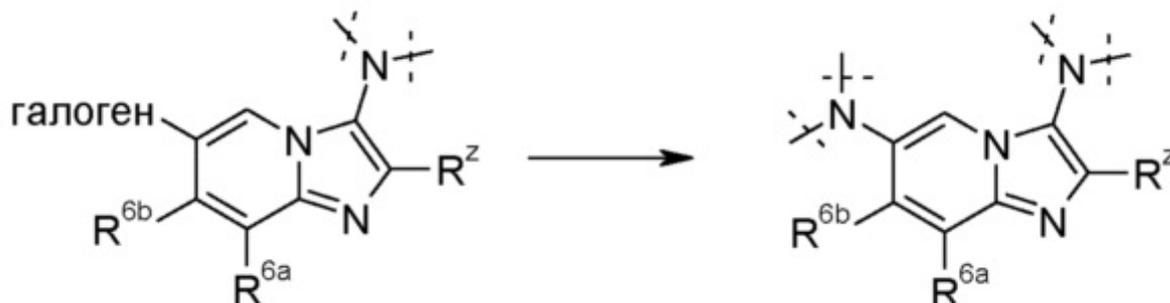


[0337] К раствору бромида Gen-5-b (21,6 г, 45,1 ммоль, 1 экв.) в смеси диоксан/вода (300 мл/75 мл) в атмосфере аргона последовательно добавляли карбонат натрия (14,3 г, 135 ммоль, 3 экв.), соответствующий сложный бороновый эфир (18,1 г, 58,6 ммоль, 1,3 экв.) и затем Pd(PPh₃)₄ (3,91 г, 3,38 ммоль, 0,075 экв.). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 3 часов вплоть до завершения реакции. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт распределяли между EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали два раза

EtOAc. Затем объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование ДХМ/MeOH от 100/0 до 97/3), получая ожидаемое соединение.

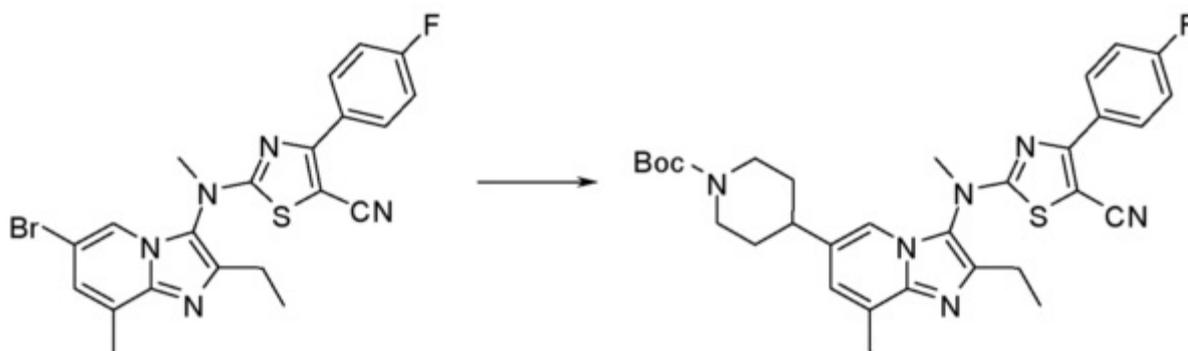
[0338] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 533; m/z М.м. (найдено): 534 (M+1)

1.2.7.4. Общий способ F3



[0339] К раствору производного 6-галогенимидазо[1,2-а]пиридин-3-иламина (1 экв.) в DMA в атмосфере аргона последовательно добавляли йодид меди (0,25 экв.), PdCl_2dppf (0,1 экв.) и раствор соответствующего цинкорганического соединения (1,3 экв.) в DMA. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 часов, затем добавляли дополнительно раствор соответствующего цинкорганического соединения (0,6 экв.) в DMA. Перемешивание при 80°C продолжали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, неочищенный продукт фильтровали на Celpure® P65, остаток промывали EtOAc и фильтрат промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле, получая ожидаемое промежуточное соединение.

1.2.7.5. Иллюстративный синтез трет-бутилового эфира 4-(3-{[5-циано-4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}-2-этил-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты



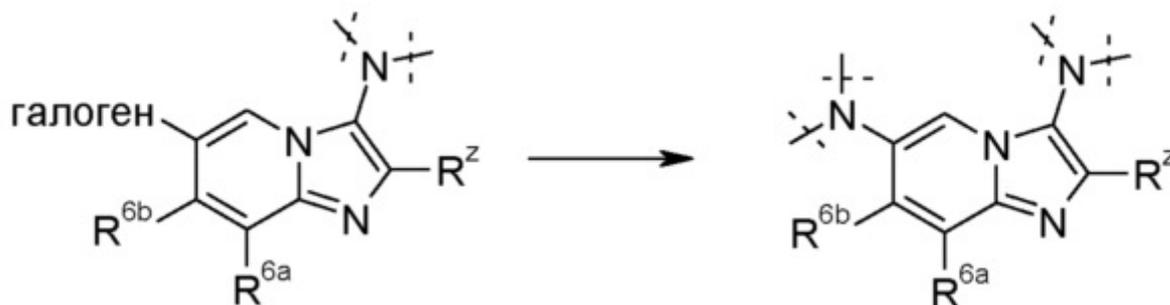
[0340] К раствору бромида Gen-5-t (600 мг, 1,28 ммоль, 1 экв.) в DMA (4,4 мл) в атмосфере аргона последовательно добавляли йодид меди (61 мг, 0,32 ммоль, 0,25 экв.), PdCl_2dppf (93 мг, 0,13 ммоль, 0,1 экв.) и раствор соответствующего цинкорганического соединения (полученного из 4-йод-Вос-пиперидина (Corley et al., 2004)) в DMA (1 М в DMA, 1,66 мл, 1,66 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 часов, затем добавляли дополнительно раствор соответствующего цинкорганического соединения (0,5 мл, 0,5 ммоль, 0,6 экв.) в DMA. Перемешивание при 80°C продолжали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, неочищенный продукт фильтровали на Celpure® P65, остаток промывали EtOAc и фильтрат промывали водой

и насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме.

Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование гептаны/ EtOAc от 100/0 до 50/50), получая ожидаемое соединение.

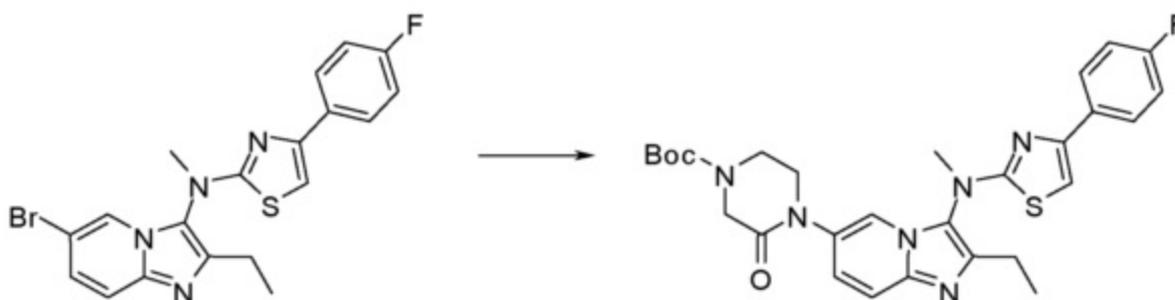
[0341] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 574; m/z М.м. (найдено): 575 ($M+1$)

1.2.7.6. Общий способ F4



[0342] К суспензии производного 6-галоген-имидазо[1,2-а]пиридин-3-иламина (1 экв.), карбоната калия (от 2 до 3 экв.), соответствующего амина (от 1,2 до 2 экв.) и CuI (от 0,1 до 0,2 экв.) в ДМФА в атмосфере аргона добавляли транс-1,2-диаминоциклогексан (от 0,2 до 0,4 экв.) и затем реакционную смесь нагревали до температуры от 85°C до 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, неочищенный продукт фильтровали через целит и остаток промывали EtOAc . Фильтрат промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , две фазы разделяли и водную фазу два раза промывали EtOAc . Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле, получая ожидаемое промежуточное соединение.

1.2.7.7. Иллюстративный синтез соединения 62: трет-бутилового эфира 4-(2-этил-3-{4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил}метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоновой кислоты

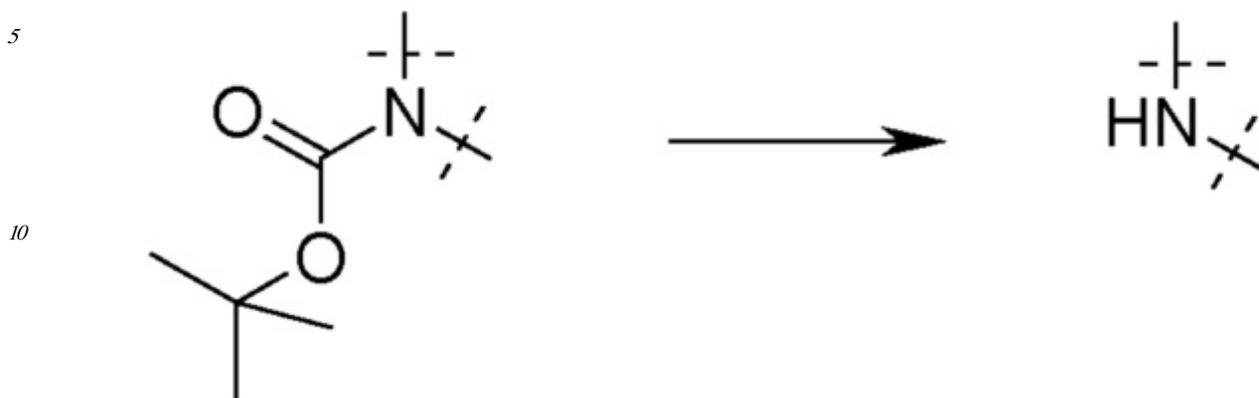


[0343] К суспензии Gen-5-b (600 мг, 1,391 ммоль, 1 экв.), карбоната калия (577 мг, 4,173 ммоль, 3 экв.), трет-бутилового эфира 3-оксо-пиперазин-1-карбоновой кислоты (557 мг, 2,78 ммоль, 2 экв.) и CuI (53 мг, 0,278 ммоль, 0,2 экв.) в ДМФА (4 мл) в атмосфере аргона добавляли 1,2-диаминоциклогексан (67 мкл, 0,56 ммоль, 0,4 экв.) и затем реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, неочищенный продукт фильтровали через целит и остаток промывали EtOAc . Фильтрат промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , две фазы разделяли и водную фазу два раза промывали EtOAc . Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле,

получая ожидаемое соединение.

[0344] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 550; m/z М.м. (найдено): 551 (M+1)

1.2.7.8. Общий способ F5 (удаление Boc)

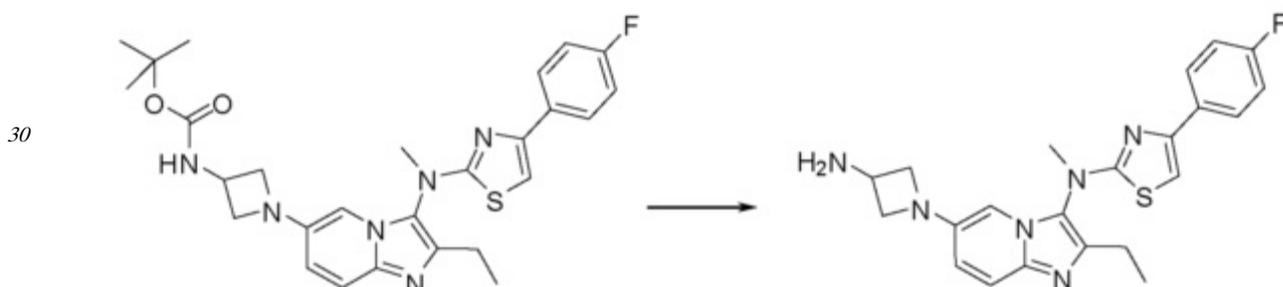


15 1.2.7.8.1. Общий способ F5a

[0345] К раствору boc-защищенного амина (1 экв.) в ДХМ добавляли ТФУ (10 экв.).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре вплоть до завершения
реакции. Затем реакционную смесь распределяли между ДХМ и водой. Водный слой
два раза промывали ДХМ. К водному слою добавляли насыщенный раствор Na_2CO_3
20 вплоть до достижения pH 8-9 и дважды экстрагировали ДХМ. Затем объединенные
органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 ,
фильтровали и концентрировали в вакууме, получая ожидаемое промежуточное
соединение.

25 1.2.7.8.2. Иллюстративный синтез соединения 177: [6-(3-аминоазетидин-1-ил)-2-
этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламина



35 [0346] трет-Бутиловый эфир [1-(2-этил-3-{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}
имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-азетидин-3-ил]карбаминовой кислоты получали из
промежуточного соединения Gen-5-b и 3-N-Boc-аминоазетидина, используя способ F1b.
К раствору указанного соединения (200 мг, 0,383 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли
ТФУ (291 мкл, 3,827 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной
40 температуре в течение 2,5 суток, затем реакционную смесь распределяли между ДХМ
и водой. Водный слой дважды промывали ДХМ. К водному слою добавляли
насыщенный раствор Na_2CO_3 вплоть до достижения pH 8-9 и дважды экстрагировали
ДХМ. Затем объединенные органические слои промывали насыщенным раствором
соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая ожидаемое
45 соединение.

[0347] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 422; m/z М.м. (найдено): 423 (M+1)

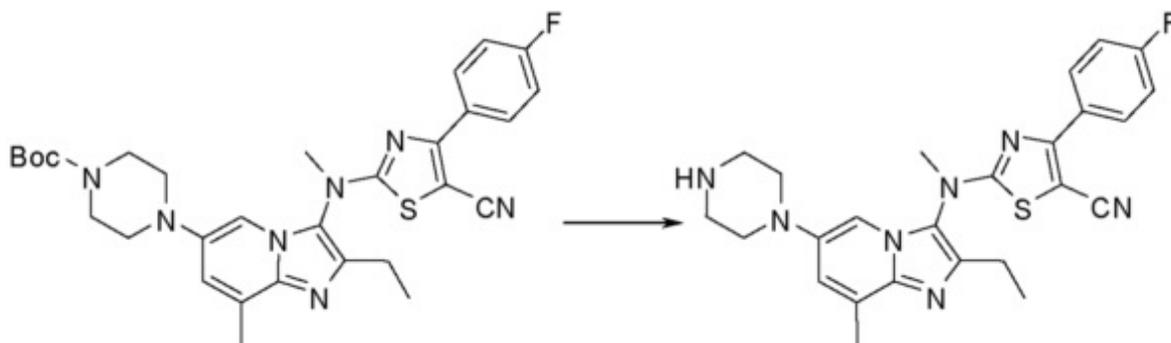
1.2.7.8.3. Общий способ F5b

[0348] К раствору boc-защищенного амина (1 экв.) в MeOH добавляли 2 н. раствор

HCl в Et₂O или 4 М раствор HCl в диоксане или 1,25 М раствор HCl в MeOH (6 экв.).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре вплоть до завершения реакции, затем концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между EtOAc и водой. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. К водному слою добавляли 2 н. раствор NaOH вплоть до достижения pH 8-9 и осуществляли дополнительную экстракцию EtOAc. Затем объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение Gen-10.

1.2.7.8.4. Иллюстративный синтез соединения 1: 2-[(2-этил-8-метил-6-пиперазин-1-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламино]-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила



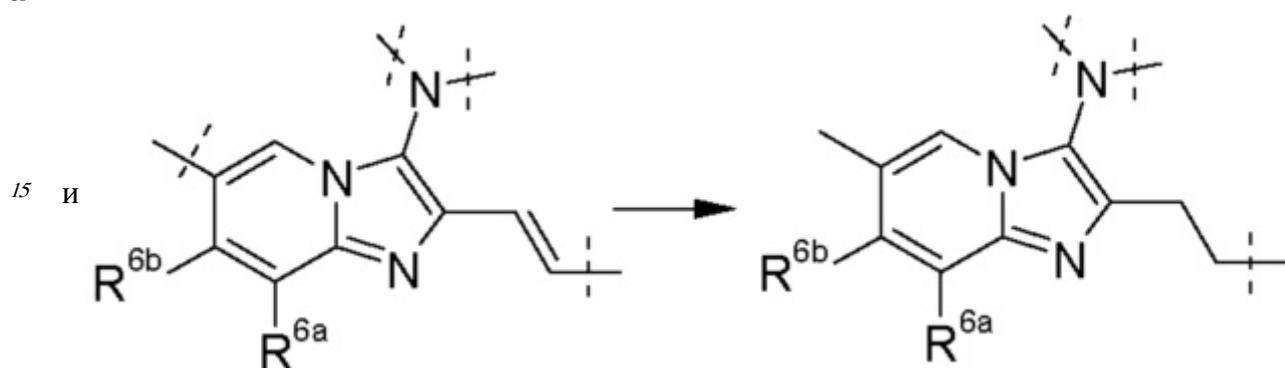
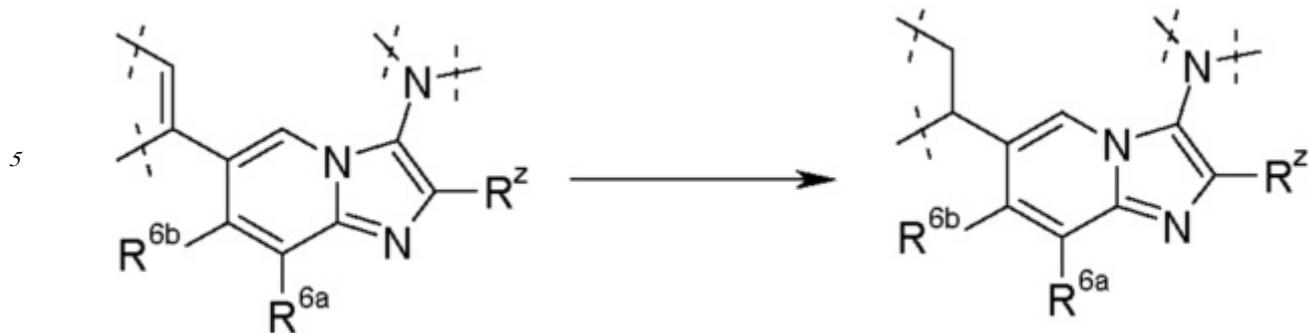
[0349] трет-Бутиловый эфир 4-(3-{[5-циано-4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}-2-этил-8-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты получали из промежуточного соединения Gen-5-t, используя Вос-пиперазин и способ F1b.

[0350] К раствору трет-бутилового эфира 4-(3-{[5-циано-4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}-2-этил-8-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (24,4 г, 42 ммоль, 1 экв.) в MeOH (100 мл) добавляли 2 М раствор HCl в Et₂O (127 мл, 254 ммоль, 6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 часа, затем концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между EtOAc и водой. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. К водному слою добавляли 2 М раствор NaOH вплоть до достижения pH 8-9 и осуществляли дополнительную экстракцию EtOAc. Затем объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Твердое вещество растирали в гептане (100 мл) при комнатной температуре в течение ночи, отфильтровывали, промывали гептаном и Et₂O и сушили, получая ожидаемое соединение.

[0351] ¹H-ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, CDCl₃): 8,17 (2H, дд), 7,18 (2H, каж. т), 6,99 (2H, ушир. с), 3,61 (3H, с), 3,09-2,98 (8H, м), 2,75 (2H, кв), 2,61 (3H, с), 1,34 (3H, т).

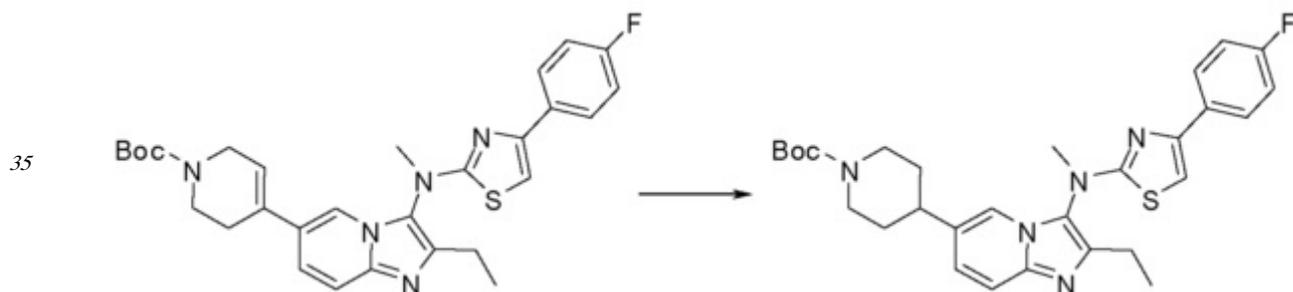
[0352] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 475; m/z М.м. (найдено): 476 (M+1)

1.2.7.9. Общий способ F6



[0353] К раствору производного имидазо[1,2-а]пиридин-3-иламина (1 экв.) в смеси ТГФ/МеОН с АсОН (от 0 до 0,05 экв.) добавляли PtO₂ (15%) или Pd/C (10%). Из колбы откачивали воздух и снова заполняли аргоном. Затем из реакционной смеси откачивали газ и снова заполняли H₂ и перемешивали при комнатной температуре при атмосферном давлении вплоть до завершения реакции. Неочищенный продукт фильтровали через подушку Clarcel и промывали МеОН. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая ожидаемое соединение.

1.2.7.10. Иллюстративный синтез трет-Бутилового эфира 4-(2-этил-3-{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты



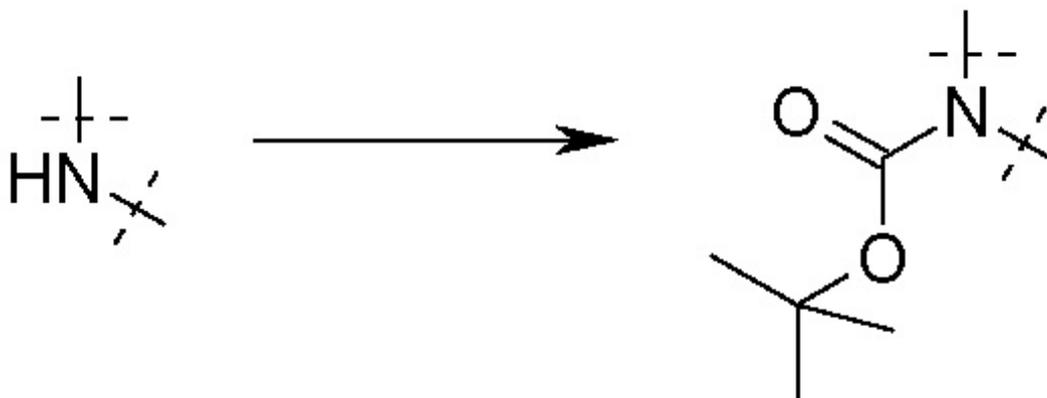
[0354] трет-Бутиловый эфир 4-(2-этил-3-{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты получали из промежуточного соединения Gen-5-b и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата, используя способ F2.

[0355] К раствору трет-бутилового эфира 4-(2-этил-3-{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты (60,0 г, 97 ммоль, 1 экв.) в смеси ТГФ (750 мл) и МеОН (750 мл) с АсОН (0,279 мл, 4,83 ммоль, 0,05 экв.) добавляли Pd/C (10,3 г, 9,67 ммоль, 0,1 экв.). Из колбы откачивали воздух и снова заполняли аргоном. Затем из реакционной смеси откачивали газ и снова заполняли H₂ и перемешивали при комнатной температуре при атмосферном

давлении в течение ночи. Неочищенный продукт фильтровали через подушку Clarcel и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая ожидаемое соединение.

[0356] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 535; m/z М.м. (найдено): 536 (M+1)

1.2.7.11. Общий способ F7



[0357] К раствору производного амина в ДХМ добавляли TEA (5 экв.), затем Boc_2O (0,9 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа, затем разбавляли ДХМ. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая соответствующее промежуточное соединение.

1.2.7.12. Иллюстративный синтез трет-бутилового эфира 4-(2-этил-3-метиламино-имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты



[0358] 2-Этил-6-пиперидин-4-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-метиламин получали из промежуточного соединения Gen-3-b, последовательно применяя способы F2 (с использованием трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата), F6 и D1.

[0359] К раствору (2-этил-6-пиперидин-4-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламина (1,67 г, 4,15 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (35 мл) добавляли TEA (2,9 мл, 20,7 ммоль, 5 экв.), затем Boc_2O (815 мг, 3,74 ммоль, 0,9 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа, затем разбавляли ДХМ. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая ожидаемое соединение.

[0360] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 358; m/z М.м. (найдено): 359 (M+1)

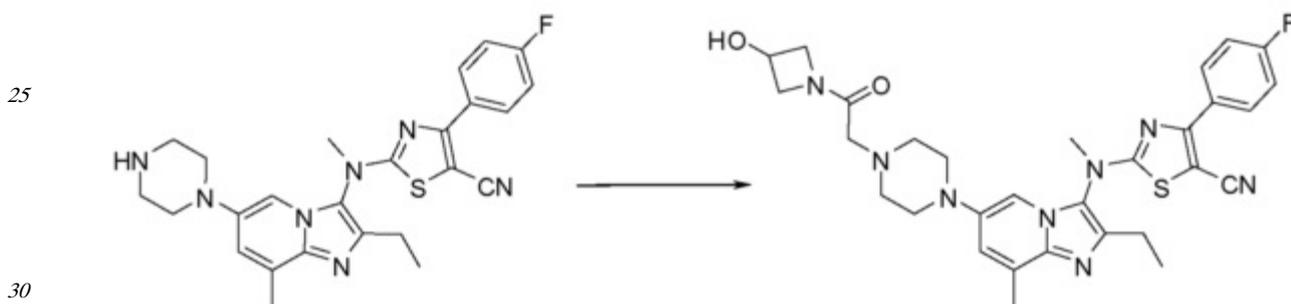
1.2.7.13. Общий способ F8



10 [0361] К раствору производного амина (1 экв.) в MeCN добавляли карбонат калия (2 экв.) или TEA (5 экв.) и галогенированное производное Gen-13 (или коммерчески доступный продукт) (1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до температуры от 70°C и до температуры кипения флегмы в течение от 1,5 часа до 6 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили водой и разбавляли EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали

15 водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая ожидаемое соединение. Если продукт преципитировал в реакционной смеси, использовали следующую обработку: после охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь фильтровали. Твердое вещество промывали MeCN, водой и сушили в вакууме, получая ожидаемый продукт.

20 1.2.7.14. Иллюстративный синтез соединения 2: 2-((2-этил-6-(4-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила



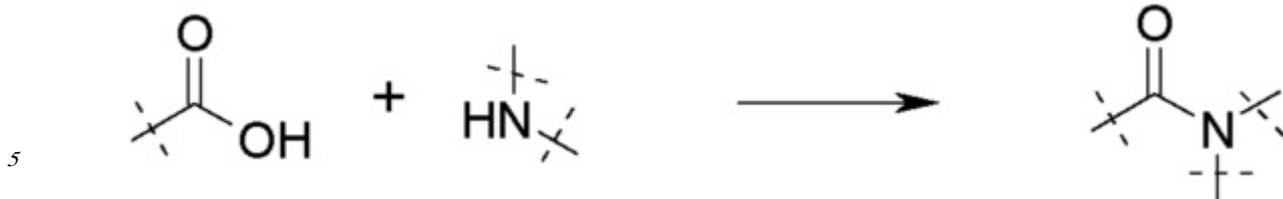
35 [0362] К раствору соединения амина 1 (12,6 г, 27 ммоль, 1 экв.) в 100 мл MeCN добавляли карбонат калия (7,3 г, 53 ммоль, 2 экв.) и Gen-13-а (5,2 г, 34 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5,5 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 40 часов. Неочищенный продукт фильтровали и промывали MeCN. Затем собранный преципитат суспендировали в 300 мл воды, перемешивали в течение 1 часа, фильтровали и, наконец, промывали водой и MeCN. Полученное твердое вещество сушили в вакууме в течение 48 часов, получая соединение 2.

40 [0363] ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,20-8,12 (2H, м), 7,22-7,13 (2H, м), 6,99 (2H, с), 4,68 (1H, м), 4,43 (1H, дд), 4,26 (1H, дд), 4,14-4,05 (1H, м), 3,88 (1H, дд), 3,61 (3H, с), 3,58-3,52 (1H, м), 3,14-3,02 (6H, м), 2,74 (2H, кв), 2,70-2,62 (4H, м), 2,59 (3H, с), 1,33 (3H, т).

[0364] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 588; m/z М.м. (найдено): 589 (M+1)

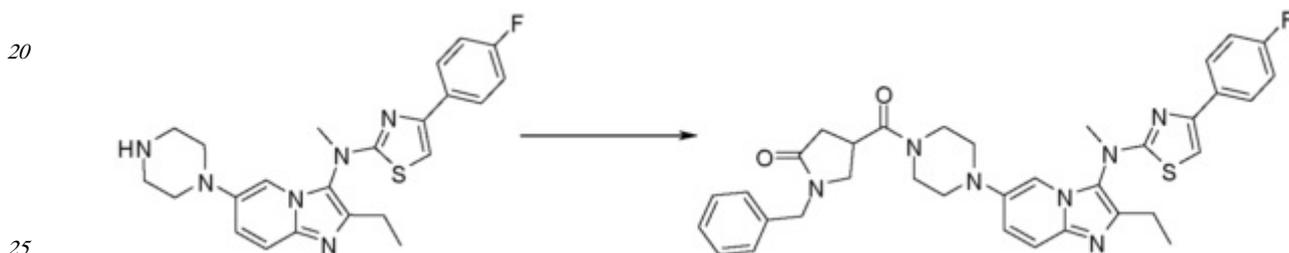
45 1.2.7.15. Общие способы F9

1.2.7.15.1. Общий способ F9a



[0365] К раствору кислоты (1,1 экв.) в ДХМ добавляли НОВТ (1,2 экв.) и EDC.HCl (1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут, затем добавляли приготовленный раствор амина (1 экв.) в ДХМ с TEA (3 экв.).
 10 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре вплоть до завершения реакции, затем добавляли воду и раствор HCl 1 М, водный слой экстрагировали ДХМ, органический слой промывали насыщенным раствором Na₂CO₃ и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток
 15 очищали хроматографией на силикагеле, получая ожидаемое соединение.

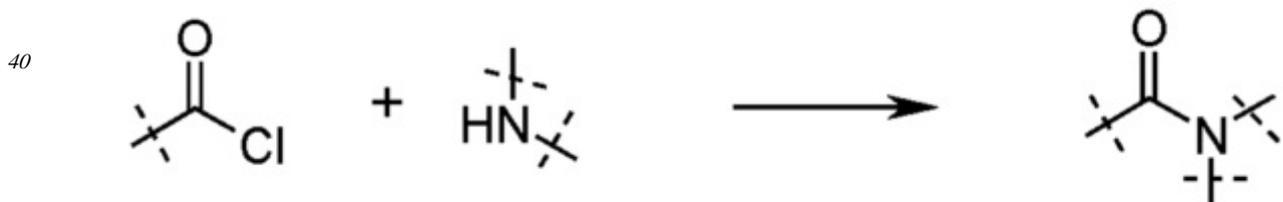
1.2.7.15.2. Иллюстративный синтез соединения 205: 1-бензил-4-[4-(2-этил-3-{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидazo[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбонил]-пирролидин-2-она



[0366] К раствору 1-бензил-5-оксопирролидин-3-карбоновой кислоты (38 мг, 0,173 ммоль, 1,1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли НОВТ (25 мг, 0,188 ммоль, 1,2 экв.) и EDC.HCl (36 мг, 0,188 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут затем добавляли Gen-10-е (80 мг, 0,157 ммоль, 1 экв.),
 30 растворенный в ДХМ (1 мл) с TEA (65 мкл, 0,471 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли воду и 1 М раствор HCl, водный слой экстрагировали ДХМ, органический слой промывали насыщенным раствором Na₂CO₃ и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄,
 35 фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая соединение 205.

[0367] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 637; m/z М.м. (найдено): 638 (M+1)

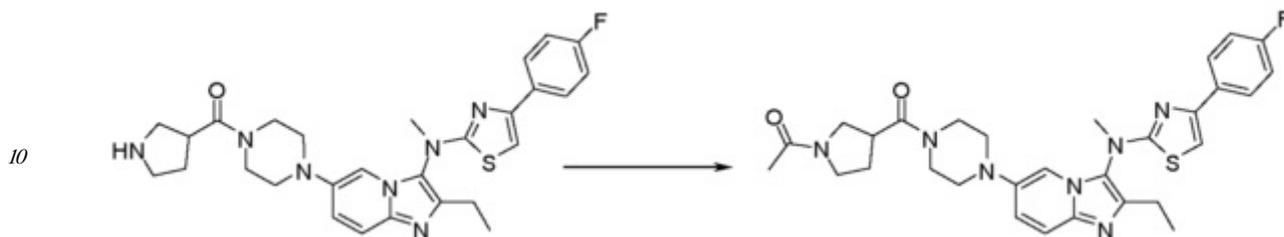
1.2.1.15.3. Общий способ F9b



[0368] К раствору амина (1 экв.) в ДХМ добавляли TEA (от 4 до 5 экв.), затем производное ацилхлорида (от 1,2 до 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре вплоть до завершения реакции, затем гасили водой и водный слой дважды экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой и насыщенным

раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая ожидаемое соединение.

1.2.7.15.4. Иллюстративный синтез соединения 48: 1-{3-[4-(2-этил-3-[[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино]имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбонил]пирролидин-1-ил}этанона



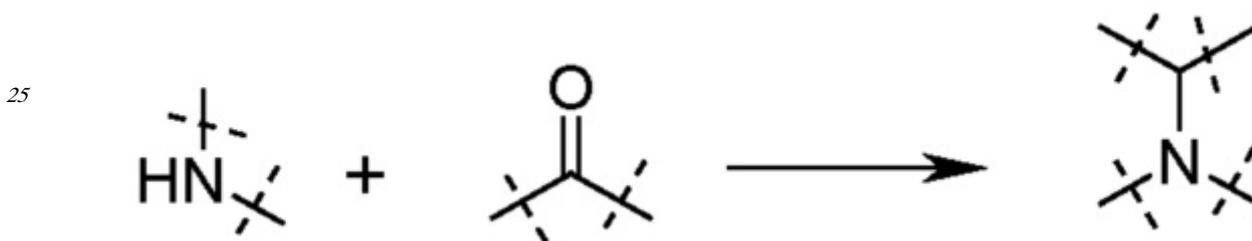
[0369] К раствору соединения 47 (30 мг, 0,049 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли ТЕА (34 мкл, 0,247 ммоль, 5 экв.), затем ацетилхлорид (7 мкл, 0,099 ммоль, 2 экв.).

15 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем гасили водой, водный слой дважды экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и

концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая соединение 48.

20 [0370] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 575; m/z М.м. (найдено): 576 (M+1)

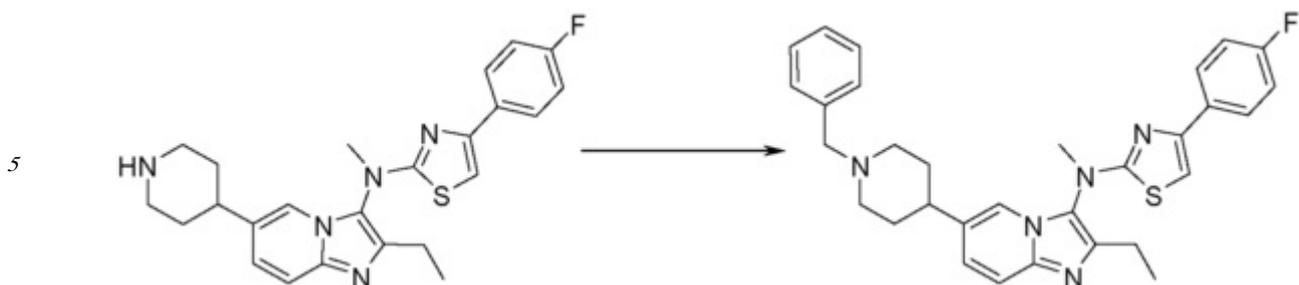
1.2.7.16. Общий способ F10



30 [0371] К раствору соответствующего амина (1,0 экв.) в MeOH добавляли ТЕА (от 0 до 3 экв.), при необходимости уксусную кислоту (от 0 до 3 экв.) и альдегид или кетон (от 1,5 до 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли NaNH_3CN (от 1,5 до 3 экв.). Реакционную смесь

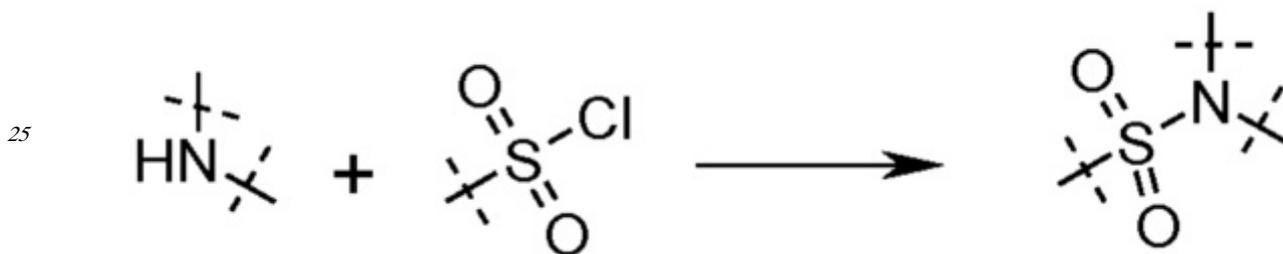
35 перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси ДХМ и воды, две фазы разделяли и водную фазу экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором Na_2CO_3 и насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая

40 1.2.7.17. Иллюстративный синтез соединения 217: [6-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламина



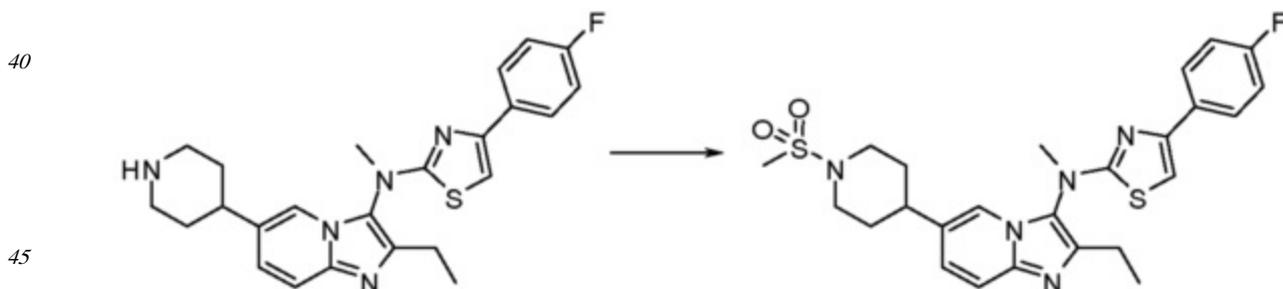
10 [0372] К раствору амина Gen-10-с (40 мг, 0,085 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли TEA (35 мкл, 0,254 ммоль, 3 экв.) и бензальдегид (17 мкл, 0,169 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли NaBH₃CN (158 мг, 0,254 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в смеси ДХМ и воды, две фазы разделяли и водную фазу экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором Na₂CO₃ и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая соединение 217.

15 [0373] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 525; m/z М.м. (найдено): 526 (M+1)
20 1.2.7.18. Общий способ F11



30 [0374] К раствору соответствующего амина (1 экв.) в ДХМ при 0°C добавляли TEA (3 экв.) и сульфонилхлорид (от 1,3 до 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре вплоть до завершения реакции. Неочищенный продукт гасили водой и разбавляли ДХМ, водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая ожидаемое соединение.

35 1.2.7.19. Иллюстративный синтез соединения 80: N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил) пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина



[0375] К раствору ранее полученного амина Gen-10-с (2,9 г, 6,7 ммоль, 1 экв.) в ДХМ при 0°C добавляли TEA (2,8 мл, 20,1 ммоль, 3 экв.) и мезилхлорид (1,03 мл, 13,3 ммоль,

2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Неочищенный продукт гасили водой и разбавляли ДХМ, водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование ДХМ/MeOH, 90/10), получая соединение 80.

[0376] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 513; m/z М.м. (найдено): 514 (M+1)

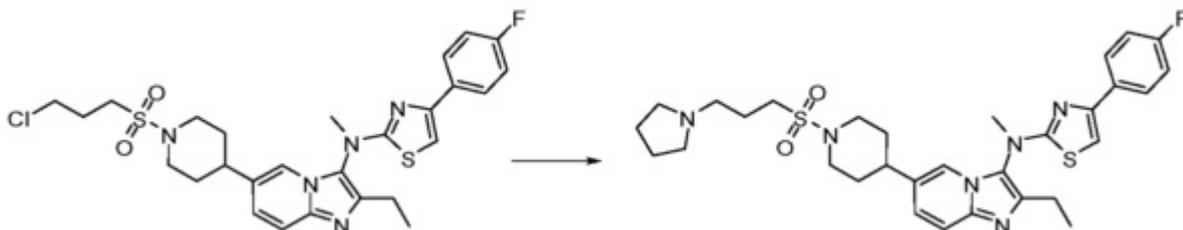
1.2.7.20. Общие способы F12

1.2.7.20.1. Общие способы F12a



[0377] К раствору соответствующего нуклеофила (от 2 до 6 экв.) в ТГФ или ДМФА добавляли NaI или KI (каталитическое количество) и содержащие группу галогеналкила производное имидазо[1,2-а]пиридин-3-иламина Gen-10 (1 экв.). Когда соответствующий нуклеофильный амин находится в форме гидрохлорида, амин предварительно смешивают с K_2CO_3 (от 5 до 6 экв.) в растворителе в течение 10 минут перед добавлением катализатора и содержащего группу галогеналкила производного имидазо[1,2-а]пиридин-3-иламина. Реакционную смесь нагревали при температуре от 80°C до 150°C , используя микроволновое излучение или в термических условиях в течение от 1,5 до 3 часов. После охлаждения к реакционной смеси добавляли воду и EtOAc, водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая ожидаемое соединение.

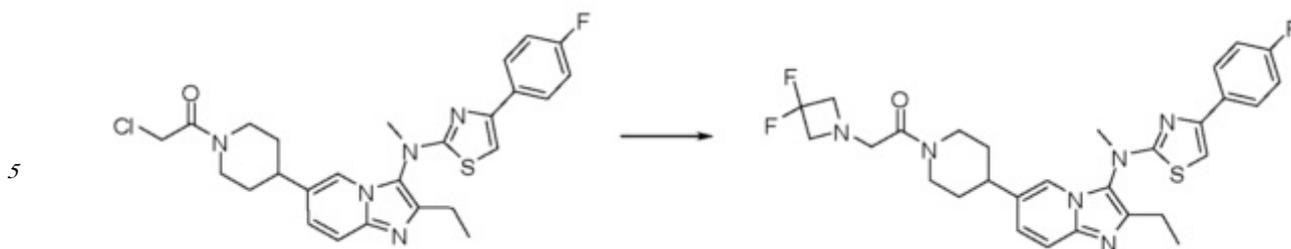
1.2.7.20.2. Иллюстративный синтез соединения 89: {2-этил-6-[1-(3-пирролидин-1-илпропан-1-сульфонил)пиперидин-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламина



[0378] К раствору пирролидина (36 мкл, 0,434 ммоль, 5 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли NaI (2 мг, каталитическое количество) и соединение 86 (50 мг, 0,087 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 150°C , используя микроволновое излучение, в течение 2 часов. После охлаждения к реакционной смеси добавляли воду и EtOAc, водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая соединение 89.

[0379] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 610; m/z М.м. (найдено): 611 (M+1).

1.2.7.20.3. Иллюстративный синтез соединения 131: {2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-1-[4-(2-этил-3-{4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил}метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]пиперидин-1-ил}этанона



[0380] К раствору гидрохлорида 3,3-дифторазетидина (40 мг, 0,31 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (1,5 мл) добавляли K₂CO₃ (111 мг, 0,80 ммоль, 5 экв.), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляли KI (4 мг, каталитическое количество) и 2-хлор-1-[4-(2-этил-3-{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил]этанон (1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 80°C в термических условиях в течение 2 часов. После охлаждения к реакционной смеси добавляли воду и EtOAc, водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая соединение 131.

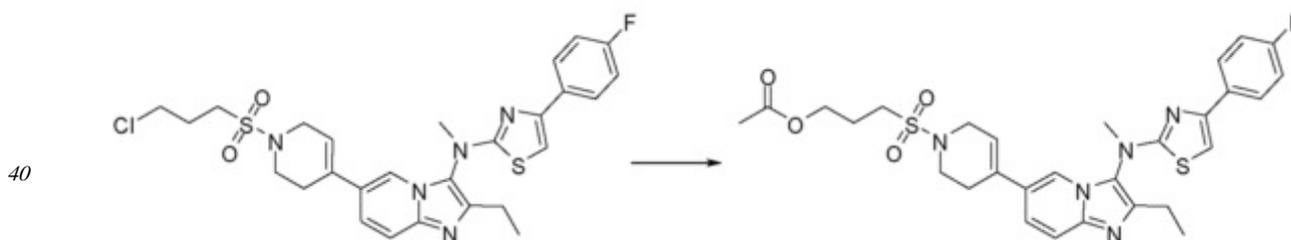
[0381] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 568; m/z М.м. (найдено): 569 (M+1)

1.2.7.20.4. Общие способы F12b



[0382] К раствору содержащего группу галогеналкила производного имидазо[1,2-а]пиридин-3-иламина (1 экв.) в ДМФА добавляли ацетат калия (3 экв.), реакционную смесь нагревали при 90°C в течение от 4 часов до периода в течение ночи. После охлаждения к реакционной смеси добавляли воду и EtOAc, водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая ожидаемое соединение.

1.2.7.20.5. Иллюстративный синтез соединения 74: 3-[4-(2-этил-3-{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-сульфонил]пропилового эфира уксусной кислоты



[0383] К раствору {6-[1-(3-хлорпропан-1-сульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]-2-этил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламина (105 мг, 0,183 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли ацетат калия (54 мг, 0,549 ммоль, 3 экв.), реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 4 часов. После охлаждения к реакционной смеси добавляли воду и EtOAc, водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором

соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая соединение 74.

[0384] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 597; m/z М.м. (найдено): 598 (M+1)

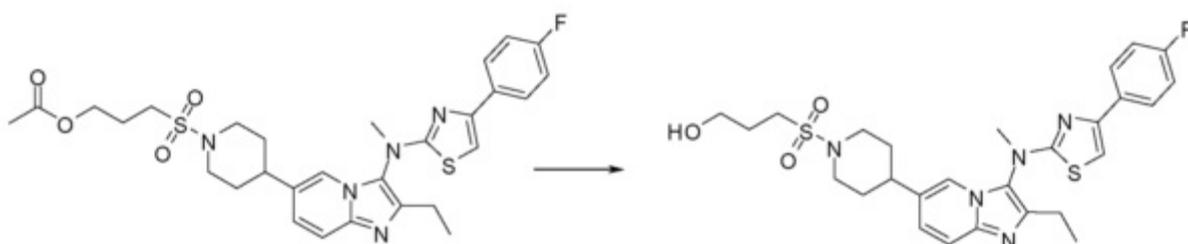
1.2.7.21. Общий способ F13



[0385] К раствору соответствующего сложного эфира (1 экв.) в EtOH или смеси ТГФ/вода добавляли избыточное количество 1 н. раствора NaOH или LiOH (5 экв.).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме и остаток растворяли в смеси ДХМ и воды. Водный слой дважды экстрагировали ДХМ, объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая ожидаемое соединение.

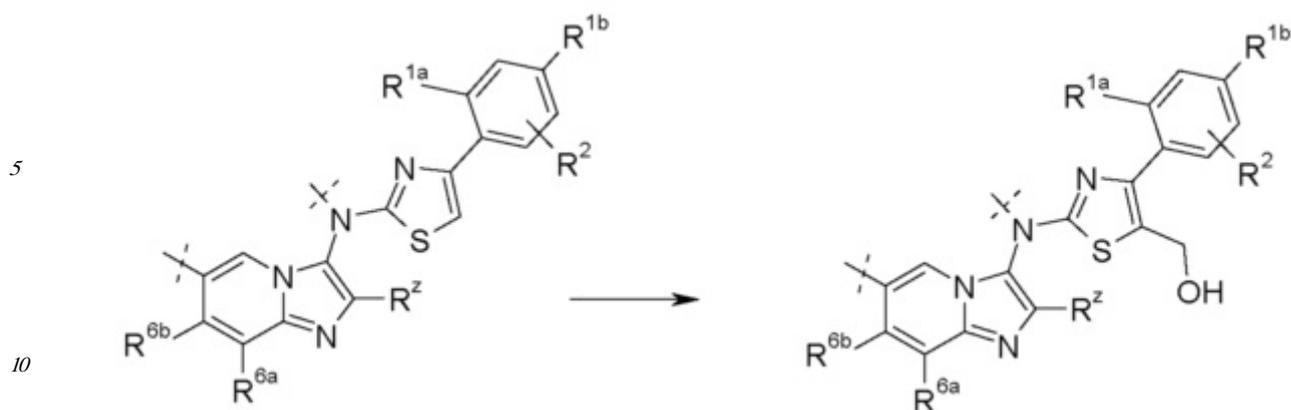
1.2.7.22. Иллюстративный синтез соединения 94: 3-[4-(2-этил-3-[[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино]имидazo[1,2-a]пиридин-6-ил)-пиперидин-1-сульфонил]пропан-1-ола



[0386] К раствору соединения 93 (1,14 г, 1,901 ммоль, 1 экв.) в EtOH (15 мл) добавляли избыточное количество 1 н. раствора NaOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме и остаток растворяли в смеси ДХМ и воды. Водный слой дважды экстрагировали ДХМ, объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая соединение 94.

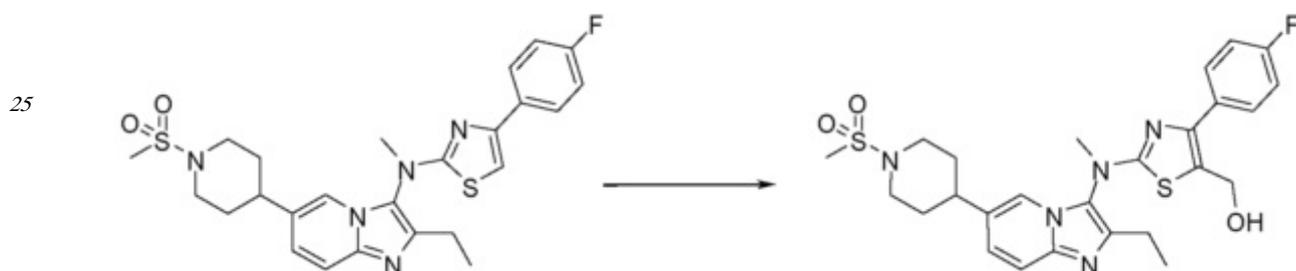
[0387] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 557; m/z М.м. (найдено): 558 (M+1).

1.2.7.23. Общий способ F14



[0388] К раствору производного тиазола (1 экв.) в ТГФ добавляли формальдегид (48 экв.), ТЕА (5,9 экв.) и воду. Реакционную смесь нагревали до 140°C, используя микроволновое излучение, в течение 2,5 часа. Смесь неочищенного продукта гасили водой и водным раствором NH₃. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая ожидаемое соединение.

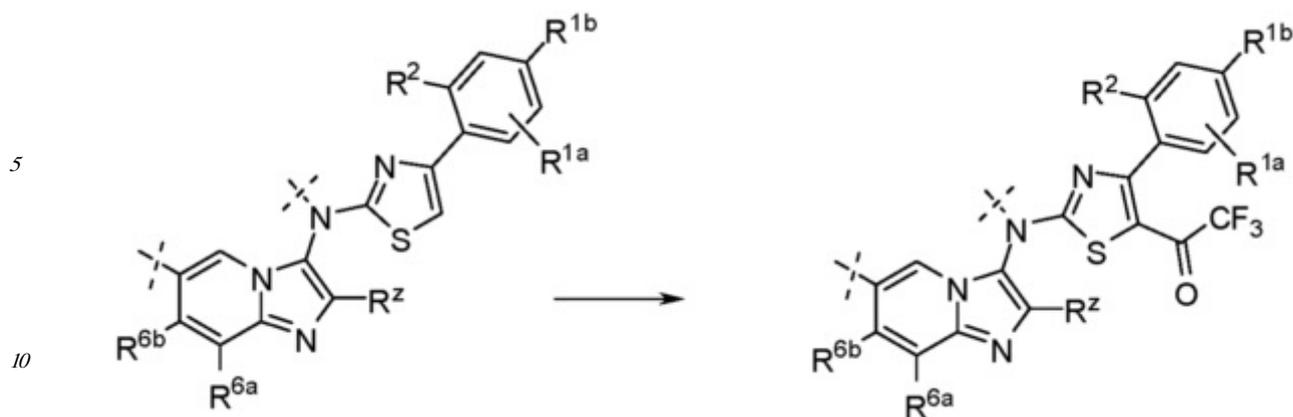
1.2.7.24. Иллюстративный синтез соединения 147: (2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-ил)метанола



[0389] К раствору соединения 80 (500 мг, 0,97 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (3,5 мл) добавляли формальдегид (37% в воде, 3,5 мл, 47 ммоль, 48 экв.), ТЕА (800 мкл, 5,75 ммоль, 5,9 экв.) и воду (3,5 мл). Реакционную смесь нагревали до 140°C, используя микроволновое излучение, в течение 2,5 часа. Неочищенную смесь гасили водой и водным раствором NH₃. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью ДХМ/MeOH: от 100/0 до 97/3), получая соединение 147.

[0390] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 543; m/z М.м. (найдено): 544 (M+1)

1.2.7.25. Общий способ F15



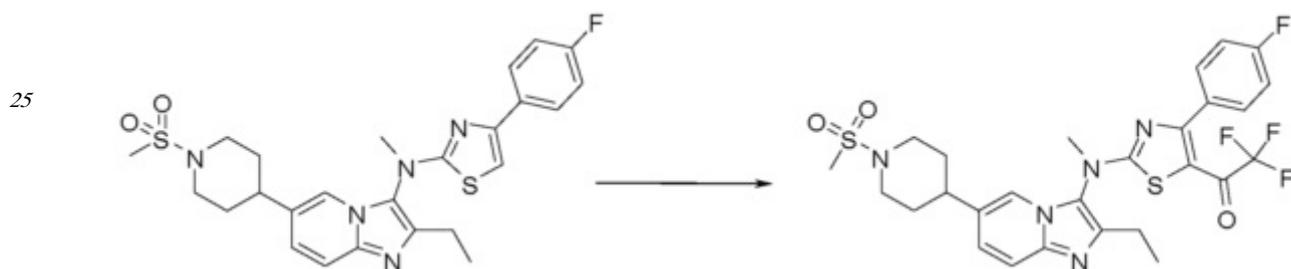
[0391] К раствору производного тиазола (1 экв.) в пиридине при 0°C медленно добавляли трифторуксусный ангидрид (6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем распределяли между ДХМ и водой. Органическую фазу

15

отделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая ожидаемое соединение.

1.2.7.26. Иллюстративный синтез соединения 160: 1-(2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтанона

20



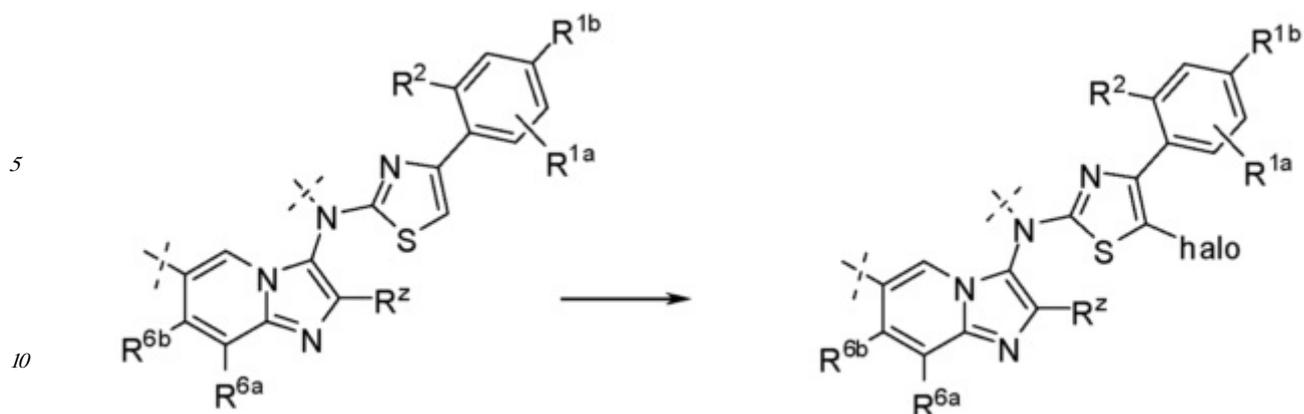
[0392] К раствору соединения 80 (80 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.) в пиридине (5 мл) при 0°C медленно добавляли трифторуксусный ангидрид (150 мкл, 0,93 ммоль, 6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем распределяли между ДХМ и водой. Органическую фазу отделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью ДХМ/MeOH: от 100/0 до 95/5), получая соединение 160.

35

[0393] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 609; m/z М.м. (найдено): 610 (M+1)

1.1.7.27. Общие способы F16

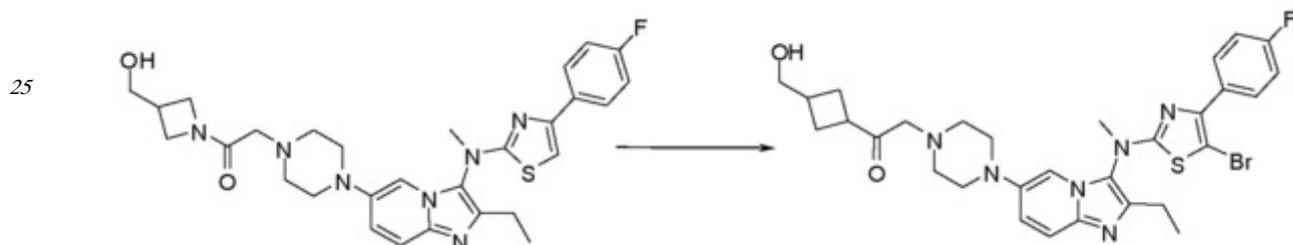
40



1.2.7.27.1. Общий способ F16a

15 [0394] К раствору производного тиазола (1 экв.) в ДХМ добавляли бромид на полимерной подложке (1,1 экв.). Смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Неочищенную смесь фильтровали, остаток промывали ДХМ и MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме, затем разбавляли ДХМ, промывали насыщенным раствором NaHCO₃, водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая ожидаемое соединение.

20 1.2.7.27.2. Иллюстративный синтез 2-[4-(3-{[5-бром-4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил] метиламино}-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил]-1-(3-гидроксиметилциклобутил)этанона



30 [0395] К раствору соединения 34 (200 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (7,5 мл), добавляли бромид на полимерной подложке (1,2-1,8 ммоль/г, 244 мг, 0,39 ммоль, 1,1 экв.). Смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Неочищенную смесь фильтровали; остаток промывали ДХМ и MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме, затем разбавляли ДХМ, промывали насыщенным раствором NaHCO₃, водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая ожидаемое соединение.

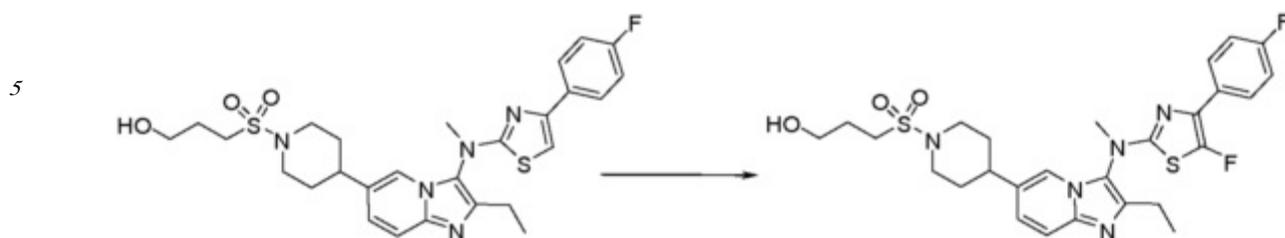
[0396] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 641 (⁷⁹Br), 643 (⁸¹Br); m/z М.М. (найдено): 642(⁷⁹Br M+1), 644(⁸¹Br M+1)

40 1.2.7.27.3. Общий способ F16b

[0397] К раствору производного тиазола (1 экв.) в MeCN порциями добавляли реагент Selectfluor (1,2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение от 20 часов до 2 суток. Неочищенную смесь концентрировали в вакууме, остаток растворяли в смеси EtOAc и воды. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои промывали водой, затем насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая ожидаемое соединение.

1.2.7.27.4. Иллюстративный синтез соединения 95: 3-[4-(2-этил-3-{[5-фтор-4-(4-

фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино }имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-сульфонил]пропан-1-ола

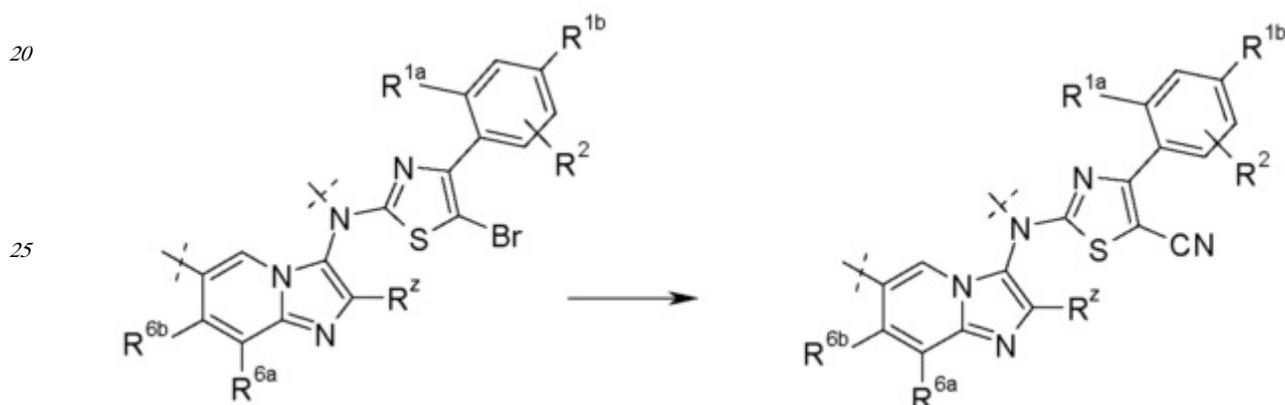


10 [0398] К раствору соединения 94 (90 мг, 0,161 ммоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) порциями добавляли реагент Selectfluor (69 мг, 0,194 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток. Неочищенную смесь концентрировали в вакууме, остаток растворяли в смеси EtOAc и воды. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали

15 хроматографией на силикагеле, получая соединение 95.

[0399] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 575; m/z М.м. (найдено): 576 (M+1)

1.2.7.28. Общий способ F17

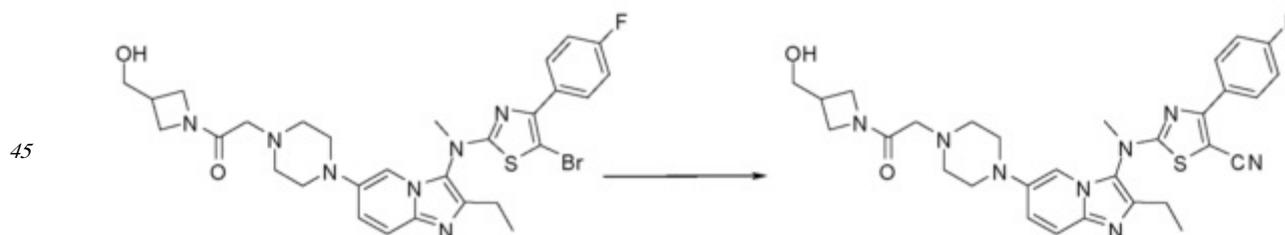


30 [0400] К раствору полученного, как описано выше, бромида (1 экв.) в пиридине добавляли цианид меди (5 экв.). Смесь нагревали до 160°C, используя микроволновое излучение, в течение 2 часов. Неочищенную смесь гасили водой и водным раствором NH₃ и разбавляли EtOAc. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали

35 хроматографией на силикагеле или препаративной ЖХ-МС, получая ожидаемое соединение.

1.2.7.29. Иллюстративный синтез соединения 139: 2-((2-этил-6-(4-(2-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила

40

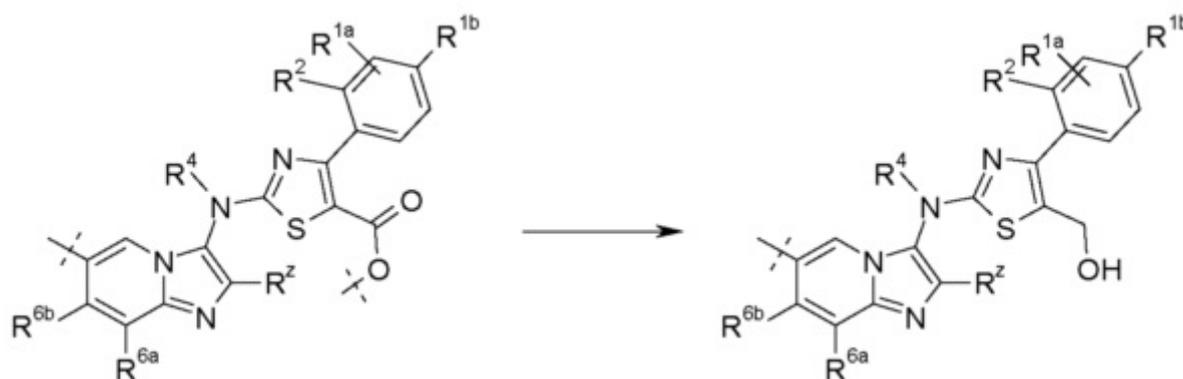


[0401] Бром-производное (128 мг, 0,20 ммоль, 1 экв.), полученное бромированием

соединения 34 с использованием общего способа F16a, растворяли в пиридине (3 мл), затем добавляли цианид меди (89 мг, 1 ммоль, 5 экв.). Смесь нагревали до 160°C, используя микроволновое излучение, в течение 2 часов. Неочищенную смесь гасили водой и водным раствором NH₃ и разбавляли EtOAc. Органический слой отделяли; водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ЖХ-МС, получая соединение 139.

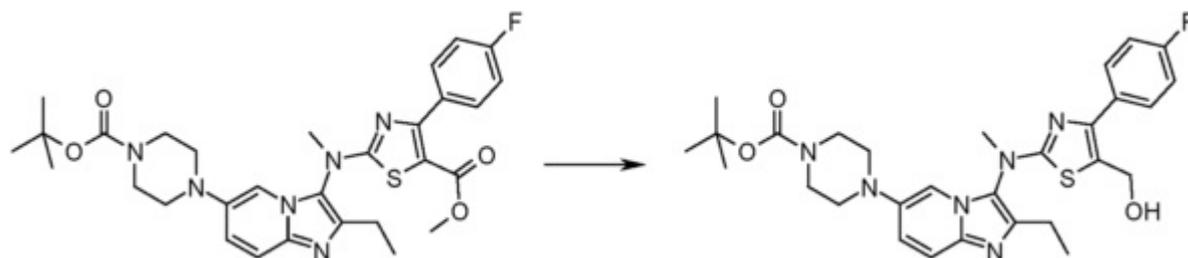
[0402] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 588; m/z М.м. (найдено): 589 (M+1)

1.2.7.30. Общий способ F18



[0403] К раствору сложнотетрагидрофуранового производного (1 экв.) в безводном ТГФ при 0°C добавляли LiBH₄ (2 М в ТГФ, 5 экв.). Реакционной смеси давали возможность нагреться до комнатной температуры, затем перемешивали в течение ночи при 80°C. Добавляли твердый гидрат сульфата натрия и смесь оставляли перемешиваться на 10 минут. Затем реакционную смесь фильтровали и твердое вещество промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали, получая гидроксиметильное производное, которое можно использовать как таковое на следующей стадии или очистить хроматографией.

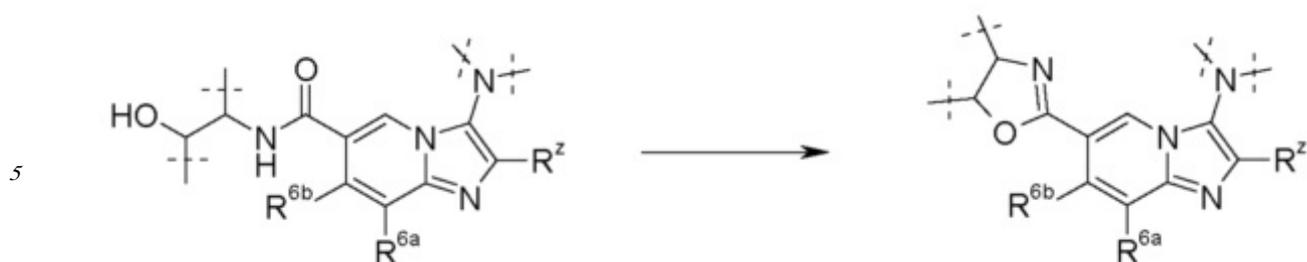
1.2.7.31. Иллюстративный синтез трет-бутилового эфира 4-(2-этил-3-[[4-(4-фторфенил)-5-гидроксиметил-тиазол-2-ил]метиламино]имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты



[0404] К раствору промежуточного соединения Gen-10-ag (723 мг, 1,22 ммоль, 1 экв.) в безводном ТГФ (12 мл) при 0°C добавляли LiBH₄ (2 М в ТГФ, 3 мл, 6,1 ммоль, 5 экв.). Реакционной смеси давали возможность нагреться до комнатной температуры, затем перемешивали в течение ночи при 80°C. Добавляли твердый гидрат сульфата натрия и смесь оставляли перемешиваться в течение 10 минут. Затем реакционную смесь фильтровали и твердое вещество промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали, получая ожидаемое соединение, используемое как таковое на следующей стадии.

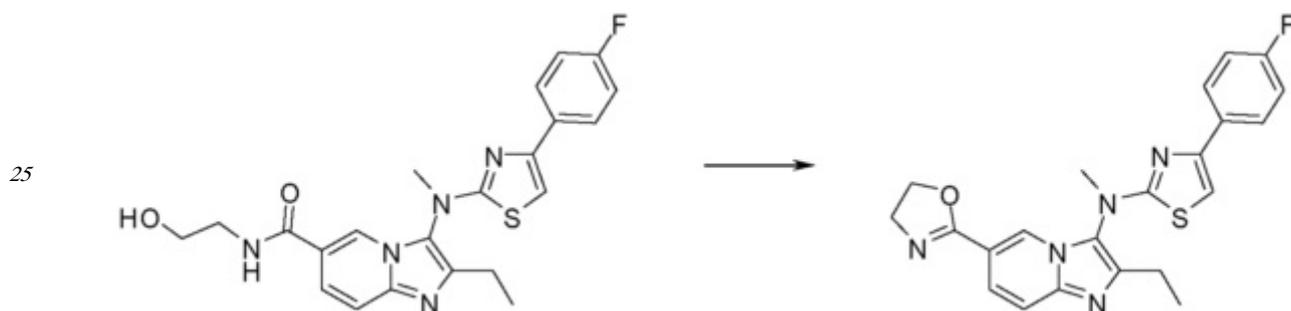
ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 566; m/z (найдено): 567 (M+1)

1.2.7.32. Общий способ F19: Общий синтез производного оксазолина



[0405] Производное (2-гидроксиэтил)амида 3-аминоимидазо[1,2-а]пиридин-6-
 10 карбоновой кислоты получали из промежуточного соединения Gen-5 (с $R^y = \text{CO}_2R$) и
 производного 2-этанолamina, последовательно используя общие способы синтеза F13
 и F9a. К производному (2-гидроксиэтил)амида 3-аминоимидазо[1,2-а]пиридин-6-
 карбоновой кислоты, полученному из промежуточного соединения Gen-5-aa с
 использованием требуемого амина при последовательном применении способов синтеза
 15 F13 и F9a (1 экв.), в безводном ДХМ добавляли трифенилфосфин (1,5 экв.) и DDQ (1,5
 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа,
 затем растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией,
 получая ожидаемое соединение.

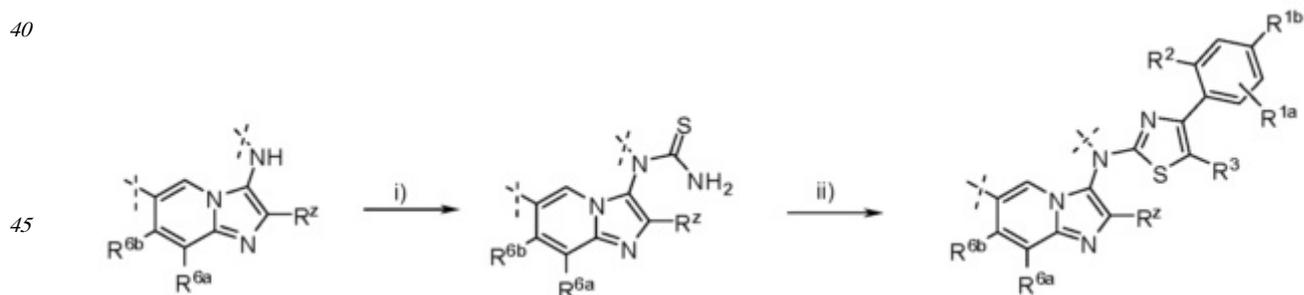
1.2.7.33. Иллюстративный синтез соединения 240: [6-(4,5-дигидрооксазол-2-ил)-2-
 20 этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламина



[0406] К раствору 3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этил-N-(2-
 30 гидроксипропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид (40 мг, 0,09 ммоль, 1 экв.),
 полученного из промежуточного соединения Gen-5-aa и этаноламина в результате
 последовательного применения общих способов синтеза F13 и F9a, в ДХМ (1,5 мл)
 добавляли трифенилфосфин (35 мг, 0,13 ммоль, 1,5 экв.) и DDQ (30 мг, 0,13 ммоль, 1,5
 35 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа
 и затем концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле
 (элюент ДХМ/MeOH от 100/0 до 97/3), получая соединение 240.

[0407] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 437; m/z (найдено): 438(M+1)

1.2.7.34. Общий способ E1



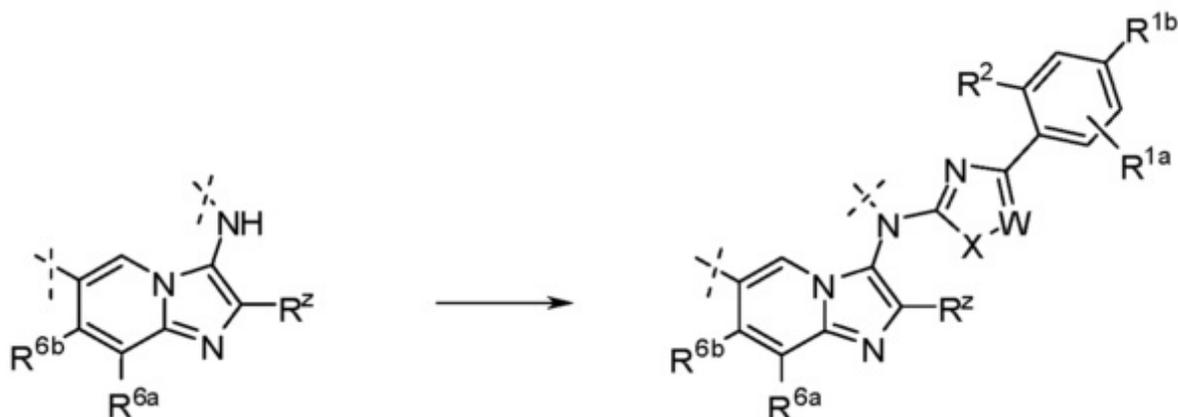
[0408] Промежуточные соединения Gen-10 получали из промежуточных соединений

Gen-9 согласно общему способу E1, описанному ранее.

1.2.7.35. Общий способ E4

5

10



15

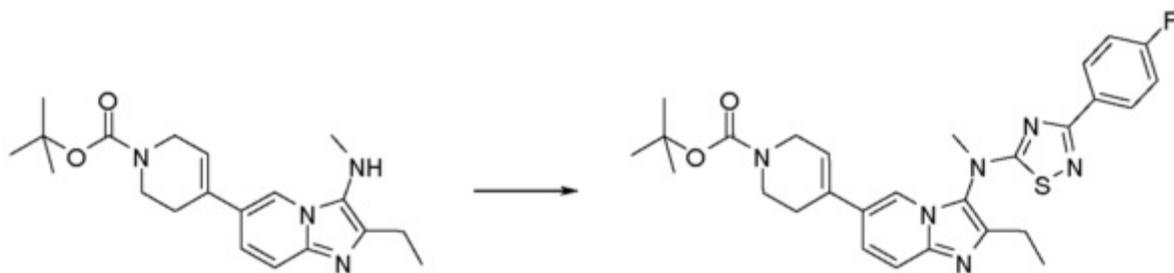
20

[0409] К предварительно дегазированному раствору производного галогенгетероарила (1 экв.), производного имидазо[1,2-а]пиридин-3-иламина (1,2 экв.), карбоната цезия (3 экв.) и Xantphos (0,15 экв.) в диоксане в атмосфере аргона добавляли Pd(OAc)₂ (0,2 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником вплоть до завершения реакции. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле, получая ожидаемое промежуточное соединение.

25

1.2.7.36. Иллюстративный синтез трет-бутилового эфира 4-(2-этил-3-{{3-(4-фторфенил)-[1,2,4]тиадиазол-5-ил}метиламино}имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты

30



35

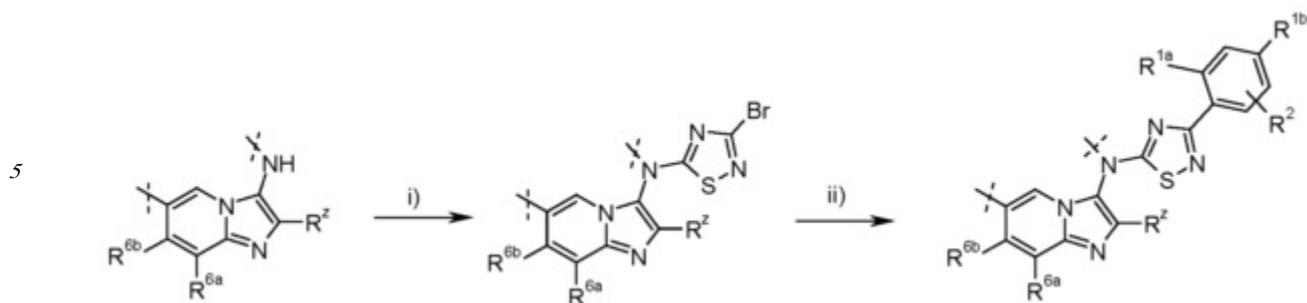
40

45

[0410] К предварительно дегазированному раствору 5-хлор-3-(4-фторфенил)-1,2,4-тиадиазола (800 мг, 3,73 ммоль, 1 экв.), амина Gen-9-с (1,57 г, 4,41 ммоль, 1,2 экв.), карбоната цезия (3,64 г, 11,2 ммоль, 3 экв.) и Xantphos (323 мг, 0,56 ммоль, 0,15 экв.) в диоксане (20 мл) в атмосфере аргона добавляли Pd(OAc)₂ (167 мг, 0,74 ммоль, 0,2 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc и слои разделяли. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гептан/EtOAc: от 80/20 до 40/60), получая ожидаемое соединение.

[0411] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 534; m/z М.м. (найдено): 535 (M+1)

1.2.7.37. Общий способ E5



10 Стадия i

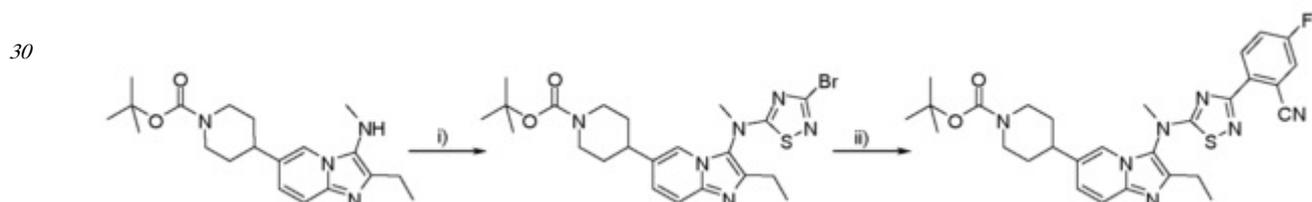
[0412] Раствор производного имидазо[1,2-а]пиридин-3-иламина (1 экв.) и 3-бром-5-хлор-1,2,4-тиадиазола (3,3 экв.) в MeCN (2,5 мл) в атмосфере аргона в герметично закрытой пробирке нагревали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле.

15 Стадия ii

[0413] К раствору полученного, как описано выше, бром-производного (1 экв.) в смеси диоксан/вода в атмосфере аргона добавляли фторид цезия (2,1 экв.), соответствующее производное арилбороновой кислоты (1,2 экв.) и затем PdCl₂(P-tBu₂(p-NMe₂Ph))₂ (0,1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 48 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь распределяли между водой и EtOAc и слои разделяли. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали

25 хроматографией на силикагеле, получая ожидаемое промежуточное соединение.

1.2.7.38. Иллюстративный синтез трет-бутилового эфира 4-(3-{[3-(2-циано-4-фторфенил)-[1,2,4]тиадиазол-5-ил]метиламино}-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты



35 Стадия i

[0414] Раствор промежуточного соединения Gen-9-d (500 мг, 1,40 ммоль, 1 экв.) и 3-бром-5-хлор-1,2,4-тиадиазола (917 мг, 4,61 ммоль, 3,3 экв.) в MeCN (2,5 мл) в атмосфере аргона в герметично закрытой пробирке нагревали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью ДХМ/MeOH: от 100/0 до 96/4), получая ожидаемое соединение.

[0415] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 520 (⁷⁹Br), 522 (⁸¹Br); m/z М.м. (найдено): 521 (⁷⁹Br M+1), 523 (⁸¹Br M+1)

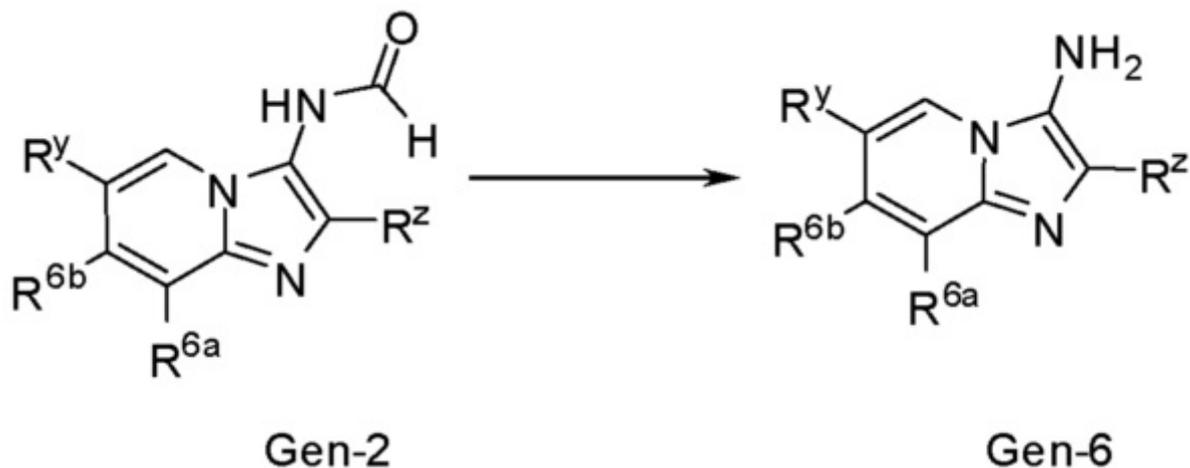
45 Стадия ii

[0416] К раствору бромида, полученного ранее на стадии i) (120 мг, 0,23 ммоль, 1 экв.) в смеси диоксан/вода (1,1/0,68 мл) в атмосфере аргона добавляли фторид цезия (73 мг, 0,48 ммоль, 2,1 экв.), пинаколиновый эфир 2-циано-4-фторбензолбороновой

кислоты (69 мг, 0,28 ммоль, 1,2 экв.) и затем Pd(P-tBu₂(p-NMe₂Ph))₂ (16 мг, 0,022 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 48 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc и слои разделяли. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью ДХМ/MeOH: от 100/0 до 96/4), получая ожидаемое соединение.

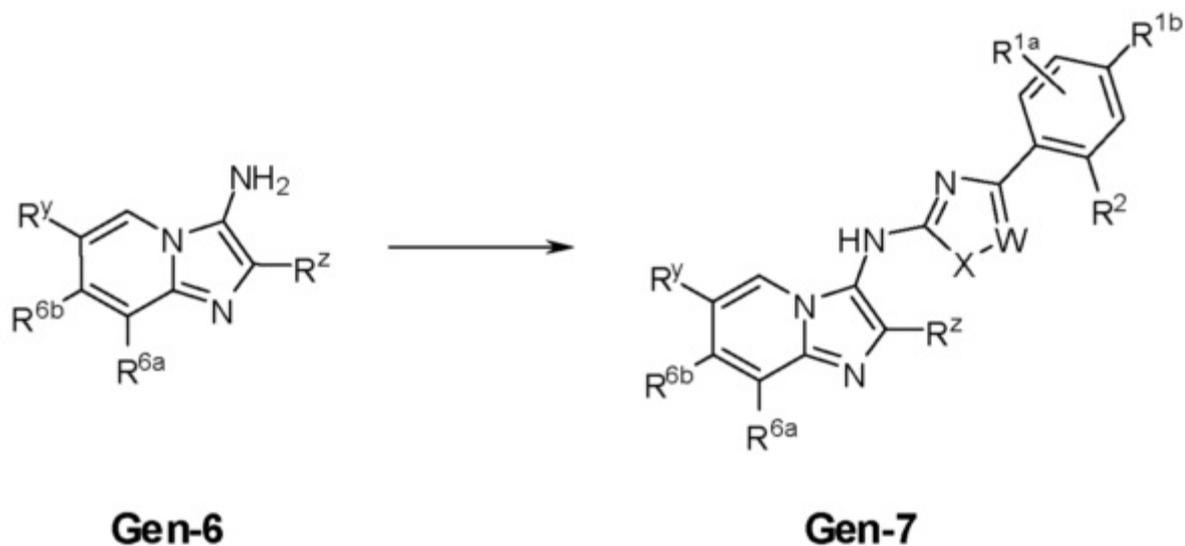
[0417] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 561; m/z М.М. (найдено): 562 (M+1)

1.2.8. Общий способ D1: Синтез промежуточного соединения Gen-6



[0418] Промежуточное соединение Gen-6 получали из промежуточных соединений Gen-2 согласно общему способу D1, описанному ранее.

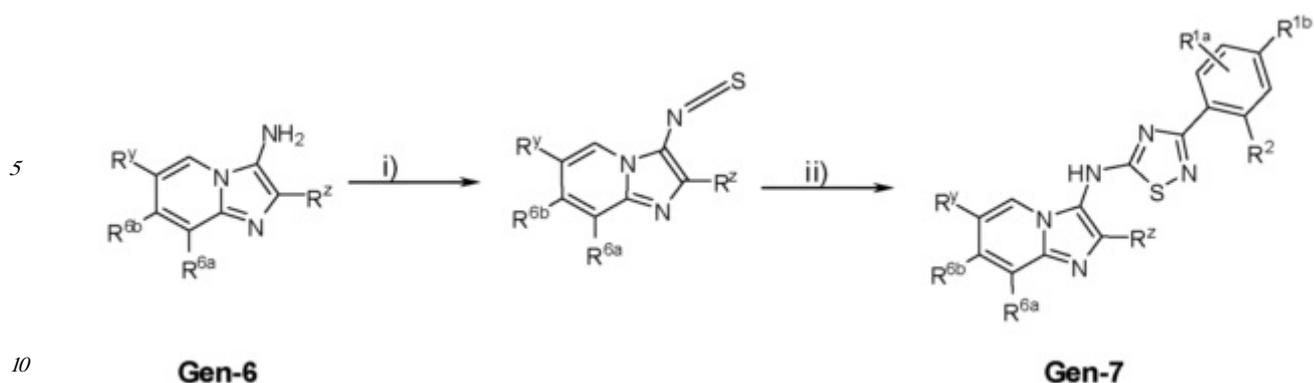
1.2.9. Общие способы E1 или H1: Синтез промежуточного соединения Gen-7



1.2.9.1. Общий способ E1

[0419] Промежуточные соединения Gen-7 получали из промежуточных соединений Gen-6 согласно общему способу E1, описанному ранее.

1.2.9.2. Общий способ H1



Стадия i

[0420] К раствору соответствующего промежуточного соединения (1 экв.) в ДХМ при 0°C добавляли карбонат кальция (3 экв.) и спустя несколько минут тиофосген (1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3,5 часа, затем гасили водой.

15 Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая ожидаемый изотиоцианат.

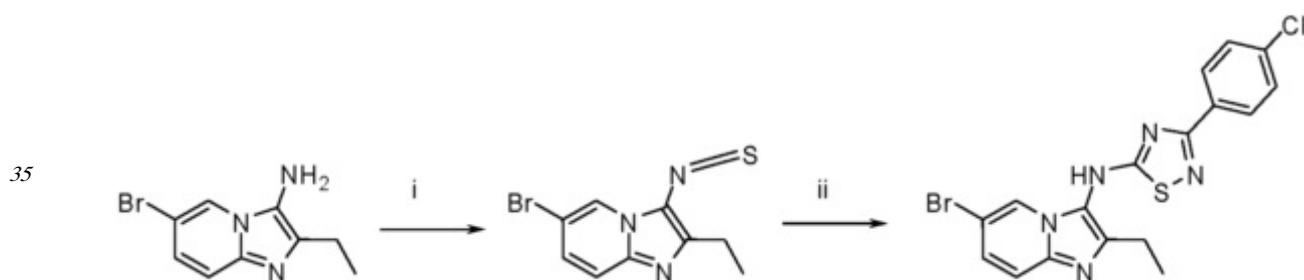
Стадия ii

20 [0421] К раствору полученного, как описано выше, изотиоцианата (1 экв.) в ДМФА добавляли DIPEA (1,1 экв.) и затем соответствующий гидрохлорид бензамидина (1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли DIAD (1,1 экв.) и полученную в результате смесь нагревали при 80°C в течение 45 минут. Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение

25 3 часов, затем добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле и получали промежуточное соединение Gen-7.

1.2.9.3. Иллюстративный синтез промежуточного соединения Gen-7-а: (6-бром-2-этил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[3-(4-хлорфенил)-[1,2,4]тиадиазол-5-ил]амина

30



Стадия i

40 [0422] К суспензии гидрохлоридной соли промежуточного соединения Gen-6-а (530 мг, 1,92 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (7 мл) при 0°C добавляли карбонат кальция (799 мг, 5,75 ммоль, 3 экв.) и спустя несколько минут тиофосген (176 мкл, 2,30 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3,5 часа, затем гасили водой. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои

45 промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая изотиоцианат 6-бром-2-этил-3-изотиоцианатимидазо[1,2-а]пиридина.

[0423] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 281 (⁷⁹Br), 283 (⁸¹Br); m/z М.м. (найдено): 282 (⁷⁹Br

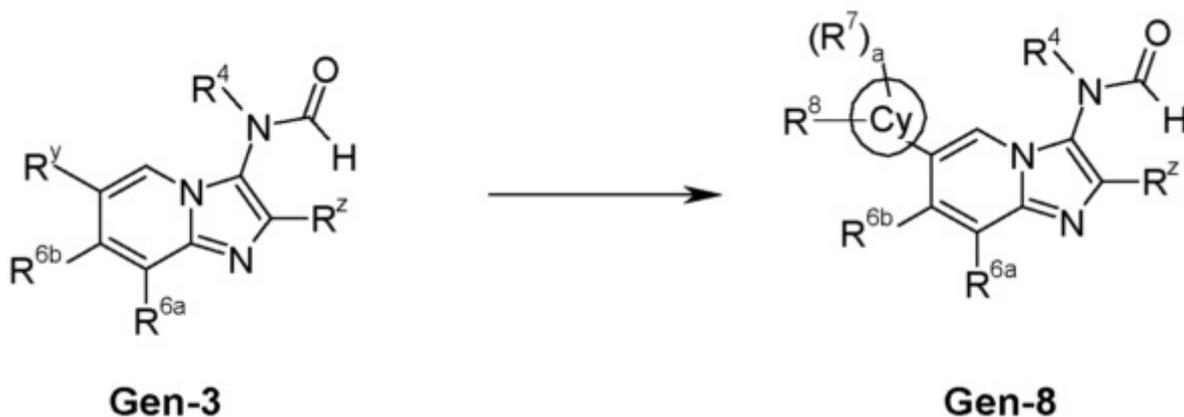
M+1), 284 (^{81}Br M+1).

Стадия ii

[0424] К раствору полученного, как описано выше, изотиоцианата (305 мг, 1,08 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (6 мл) добавляли DIPEA (207 мкл, 1,19 ммоль, 1,1 экв.) и затем гидрохлорид 4-хлорбензамидина (207 мг, 1,08 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли DIAD (236 мкл, 1,19 ммоль, 1,1 экв.) и полученную в результате смесь нагревали при 80°C в течение 45 минут. Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гептан/EtOAc: от 100/0 до 50/50. затем смесью ДХМ/MeOH 98/2), получая промежуточное соединение Gen-7-a.

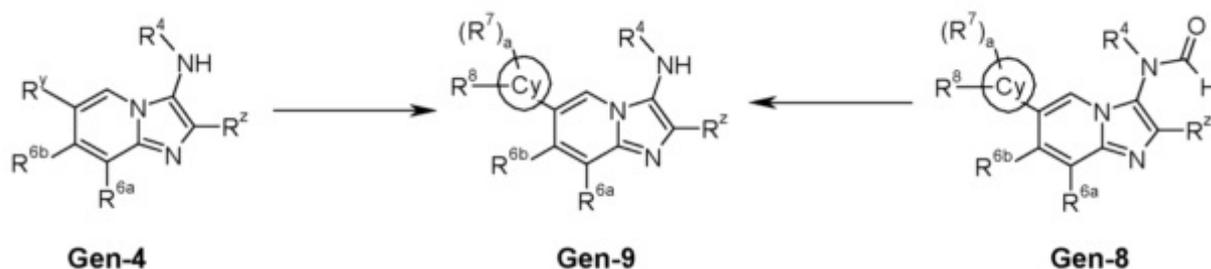
[0425] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 433 (^{79}Br), 435 (^{81}Br); m/z М.м. (найдено): 434 (^{79}Br), 436 (^{81}Br M+1)

1.2.10. Общие способы F: Синтез промежуточного соединения Gen-8



[0426] Промежуточные соединения Gen-8 получали из промежуточных соединений Gen-3 согласно одному или нескольким общим способам F, описанным ранее.

1.2.11. Общие способы D и F: Синтез промежуточного соединения Gen-9



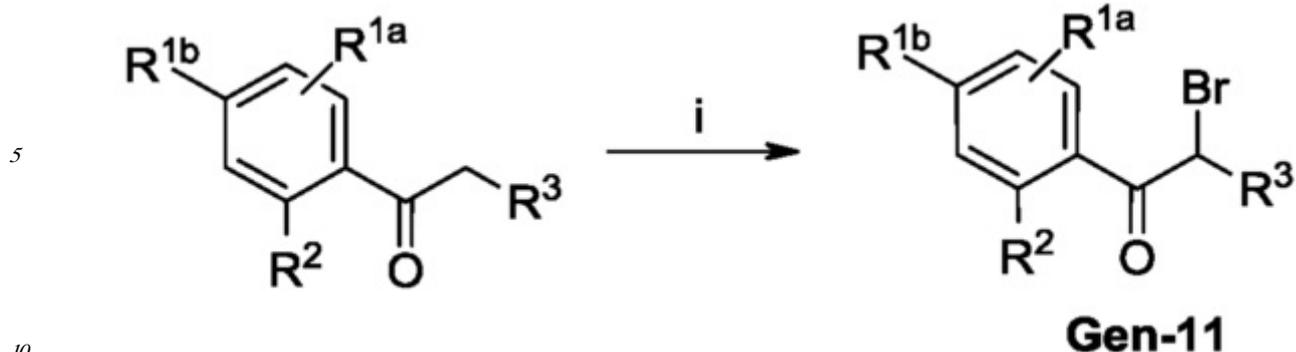
1.2.11.1. Общий способ D и F

[0427] Промежуточные соединения Gen-9 получали из промежуточных соединений Gen-8 согласно общему способу D1 и одному или нескольким общим способам F, описанным ранее.

1.2.11.2. Общий способ F

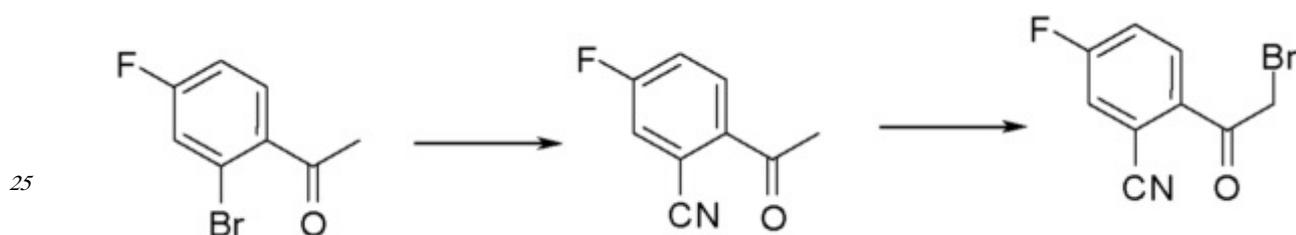
[0428] Промежуточные соединения Gen-9 получали из промежуточного соединения Gen-4 согласно одному или нескольким общим способам F, описанным ранее.

1.2.12. Общий способ G1: Общий синтез α -галогенкетонов Gen-11



[0429] К раствору кетона (1 экв.) в MeCN добавляли трибромид фенилтриметиламмония (1 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и затем концентрировали в вакууме. Органический остаток растворяли в EtOAc и органический слой промывали водой, насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение Gen-11. Неочищенный продукт непосредственно использовали для следующей стадии без очистки.

1.2.13. Иллюстративный синтез промежуточного соединения Gen-11-a: 2-(2-бромацетил)-5-фторбензонитрила



Стадия i

[0430] К раствору 1-(2-бром-4-фторфенил)этанона (3,0 г, 13,82 ммоль, 1 экв.) в DMA (150 мл) в атмосфере аргона добавляли Zn(CN)₂ (1,6 г, 13,82 ммоль, 1 экв.), Pd₂(dba)₃ (1,26 г, 1,38 ммоль, 0,1 экв.), dppf (1,53 г, 2,76 ммоль, 0,2 экв.) и Zn-порошок (107,8 мг, 1,65 ммоль, 0,12 экв.). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1,4 часа, после охлаждения до комнатной температуры смесь медленно гасили добавлением воды и затем разбавляли EtOAc. Органический слой отделяли и водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая промежуточное соединение 2-ацетил-5-фторбензонитрил

[0431] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 163; m/z М.м. (найдено): 164 (M+1)

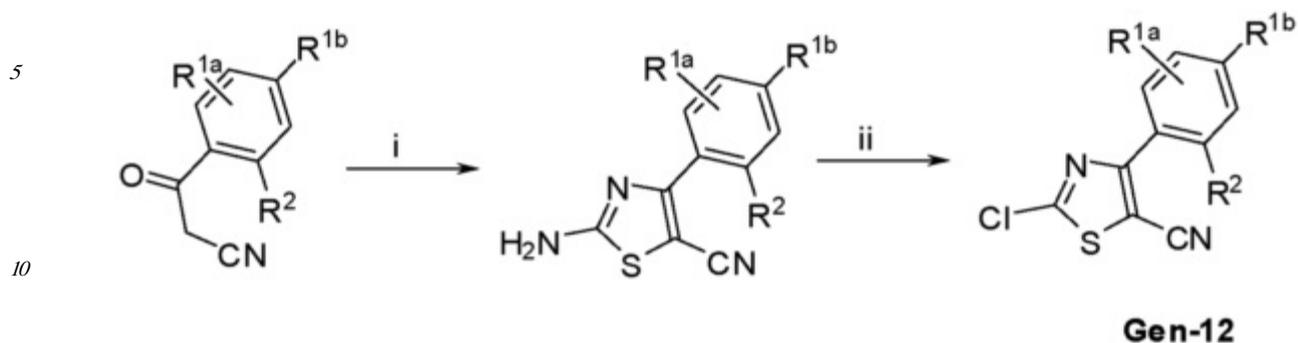
Стадия ii

[0432] К раствору 2-ацетил-5-фторбензонитрила (1,52 г, 9,33 ммоль, 1 экв.) в MeCN (40 мл) добавляли трибромид фенилтриметиламмония (3,51 г, 1 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и затем концентрировали в вакууме. Органический остаток растворяли в EtOAc и органический слой промывали водой, насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение Gen-11-a. Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

[0433] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 241 (⁷⁹Br), 243 (⁸¹Br); m/z М.м. (найдено): 242 (⁷⁹Br)

M+1), 244 (^{81}Br M+1)

1.2.14. Общий способ G2: Общий синтез хлортиазолов Gen-12:



Стадия i

[0434] К раствору производного бензоилацетонитрила (1 экв.) в EtOH добавляли пиридин (1 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 70°C в течение 15 минут, затем охлаждали при комнатной температуре. Затем медленно добавляли предварительно перемешанную суспензию тиомочевины (2 экв.) и йода (1 экв.) в EtOH. После 1 часа выдерживания при комнатной температуре при перемешивании добавляли холодный 1 М раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Полученный преципитат фильтровали, промывали

15

20

водой и, наконец, сушили в вакууме, получая производное amino-4-фенилтиазол-5-карбонитрила.

Стадия ii

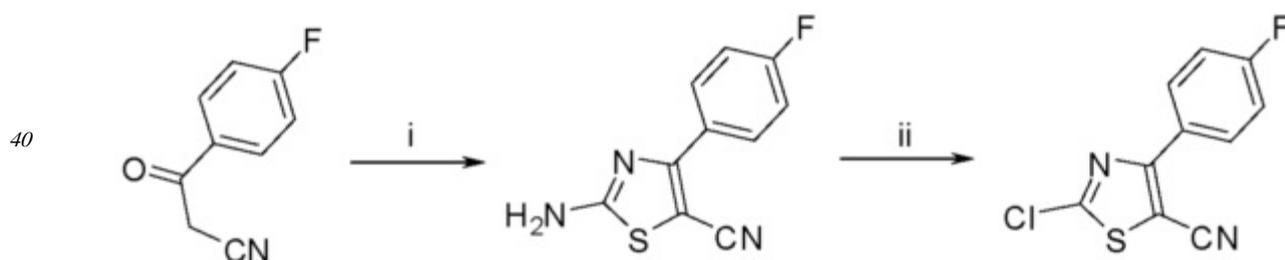
[0435] К раствору хлорида меди(II) (1,2 экв.) в MeCN по каплям добавляли трет-бутилнитрит (1,5 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут порциями вводили amino-4-фенилтиазол-5-карбонитрил (1 экв.) и перемешивание продолжали в течение 1 часа. Затем реакцию осторожно гасили добавлением 1 н. раствора HCl. После перемешивания в течение 15 минут органическую фазу отделяли; водную фазу дополнительно экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт фильтровали через подушку диоксида кремния и элюируют ДХМ. Растворители выпаривали и, наконец, остаток растирали в гептане, фильтровали и сушили, получая промежуточное соединение Gen-12.

25

30

35

1.2.15. Иллюстративный синтез промежуточного соединения Gen-12-а: 2-Хлор-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила:



Стадия i

[0436] К раствору 4-фторбензоилацетонитрила (50 г, 306 ммоль, 1 экв.) в EtOH (600 мл) добавляли пиридин (24,7 мл, 306 ммоль, 1 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали при 70°C в течение 15 минут, затем охлаждали до комнатной температуры. Затем медленно добавляли предварительно перемешанную суспензию тиомочевины

(46,7 г, 613 ммоль, 2 экв.) и йода (77,8 г, 306 ммоль, 1 экв.) в EtOH (300 мл). После выдерживания в течение 1 часа при комнатной температуре при перемешивании добавляли холодный 1 М раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (360 мл). Полученный преципитат фильтровали, промывали водой и наконец сушили в вакууме, получая 2-амино-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил.

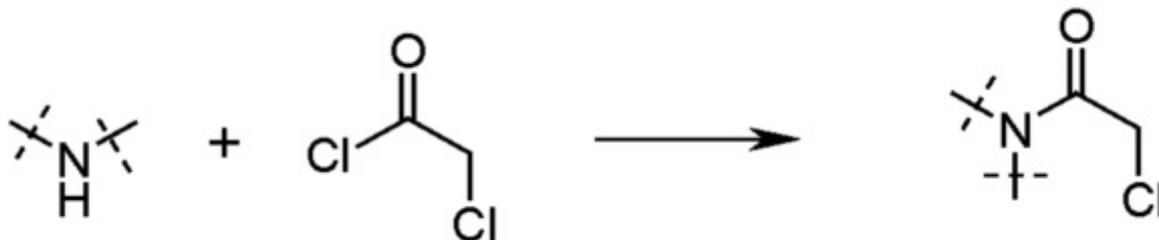
[0437] ^1H -ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, ДМСО): 8,26 (2H, с), 7,97 (2H, дд), 7,36 (2H, т).

Стадия ii

[0438] К раствору хлорида меди(II) (36,8 г, 273 ммоль, 1,2 экв.) в MeCN (500 мл) по каплям добавляли трет-бутилнитрит (40,7 мл, 342 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут, порциями вводили амин, ранее полученный на стадии i (50 г, 228 ммоль, 1 экв.) и перемешивание продолжали в течение 1 часа. Затем реакционную смесь осторожно гасили добавлением 1 н. раствора HCl (750 мл). После перемешивания в течение 15 минут, органическую фазу отделяли; водную фазу дополнительно экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт фильтровали через подушку диоксида кремния (250 г) и элюировали ДХМ. Растворители выпаривали и, наконец, остаток растирали в гептане, фильтровали и сушили, получая 2-хлор-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил (промежуточное соединение Gen-12-a).

[0439] ^1H -ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, ДМСО): 8,06 (2H, дд), 7,46 (2H, дд).

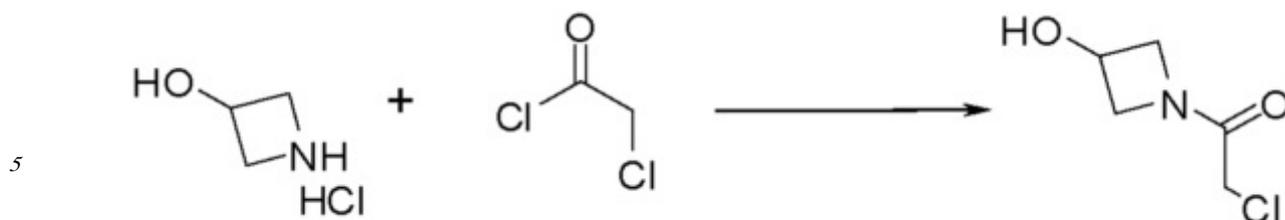
1.2.16. Общий способ G3: Общий синтез промежуточного соединения Gen-13



1.2.16.1. Общий способ G3a

[0440] К суспензии карбоната калия (2,2 экв.) в воде добавляли производное амина (1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре вплоть до полного растворения, затем разбавляли ДХМ и охлаждали до 0°C перед введением по каплям хлорацетилхлорида (1,2 экв.) в течение 30 минут. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре, реакционную смесь фильтровали, органический слой и водную фазу разделяли, и водную фазу экстрагировали либо ДХМ, либо смесью EtOAc/nBuOH 1:1. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток суспендируют в ацетоне и энергично перемешивали в течение 20 минут, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение Gen-13.

1.2.16.2. Иллюстративный синтез промежуточного соединения Gen-13-a: 2-хлор-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанона



[0441] К суспензии карбоната калия (13,9 г, 100 ммоль, 2,2 экв.) в воде (33,5 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиазетидина (5 г, 45,6 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре вплоть до полного растворения, затем разбавляли, используя 33,5 мл ДХМ, и охлаждали до 0°C перед введением по каплям хлорацетилхлорида (4,4 мл, 54,8 ммоль, 1,2 экв.) в течение 30 минут. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре, реакционную смесь фильтровали, органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали смесью EtOAc/ nBuOH 1:1 (6×16 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в ацетоне (48 мл) и энергично перемешивали в течение 20 минут, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение Gen-13-a.

15

[0442] ¹H-ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, CDCl₃): 4,77-4,68 (1H, м), 4,50 (1H, дд), 4,50 (1H, дд), 4,32 (1H, дд), 4,16 (1H, дд), 3,89 (2H, с), 2,55 (1H, д).

20

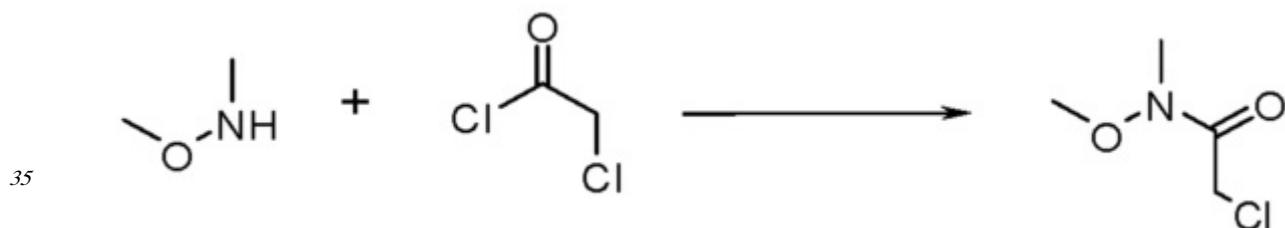
1.2.17. Общий способ G3b

[0443] К раствору хлорацетилхлорида (1 экв.) и ТЕА (1,5 экв.) в ДХМ при 0°C добавляли производное амина (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали в вакууме. Остаток суспендируют в ацетоне и энергично перемешивали в течение 20 минут, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение Gen-13, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки.

25

1.2.17.1. Иллюстративный синтез промежуточного соединения Gen-13-о: 2-хлор-N-метокси-N-метилацетамида

30



[0444] К раствору хлорацетилхлорида (0,195 мл, 1,21 ммоль, 1 экв.) и ТЕА (0,253 мл, 1,81 ммоль, 1,5 экв.) в 3 мл ДХМ при 0°C добавляли N,O-диметилгидроксиламин (0,081 г, 1,33 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в ацетоне и энергично перемешивали в течение 20 минут, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме, получая промежуточное соединение Gen-13-о, которое использовали без дополнительной очистки.

40

[0445] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 137 (³⁵Cl) 139 (³⁷Cl); m/z М.м. (найдено): 138 (³⁵Cl M+1), 140 (³⁷Cl M+1).

45

Пример 2. Получение соединений согласно изобретению

2.1. Соединение 1: 2-((2-этил-8-метил-6-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)

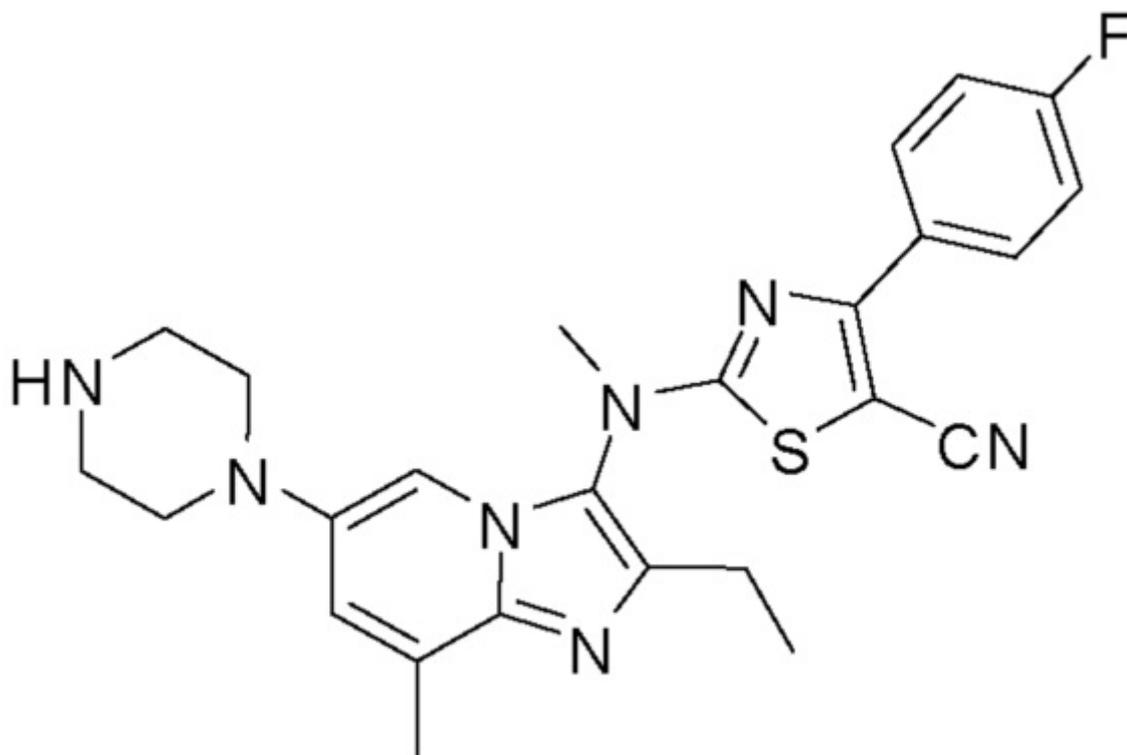
(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил

5

10

15

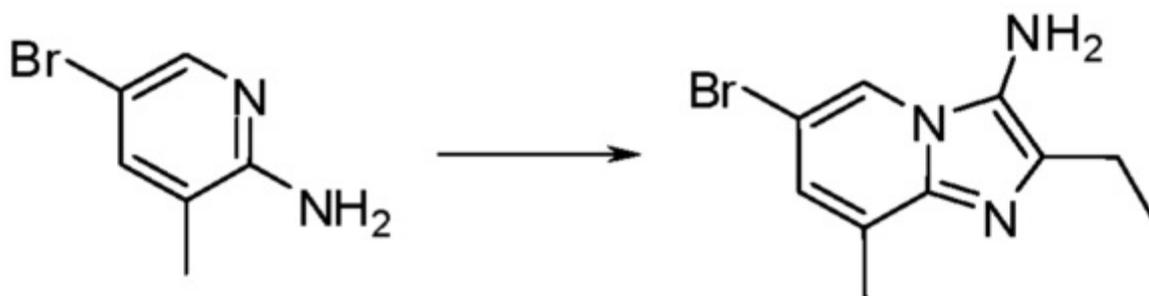
20



Стадия i: 6-Бром-2-этил-8-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-иламин

25

30



35

40

[0446] К суспензии 2-амино-5-бром-3-метилпиридина (420 г, 2,24 моль, 1 экв.), перед использованием предварительно промытого насыщенным раствором NaHCO_3 , в 1,5 л толуола в атмосфере азота добавляли пропиональдегид (248 мл, 3,36 моль, 1,5 экв.) и 1Н-бензотриазол (281 г, 2,36 моль, 1,05 экв.). Полученную в результате смесь перемешивали 4 часа при комнатной температуре перед добавлением 3,5 л EtOH и цианида калия (175 г, 2,70 моль, 1,2 экв.). Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и 2 часа при 78°C . После охлаждения до комнатной температуры, смесь гасили добавлением 2,5 М раствора NaOH (3 л).

45

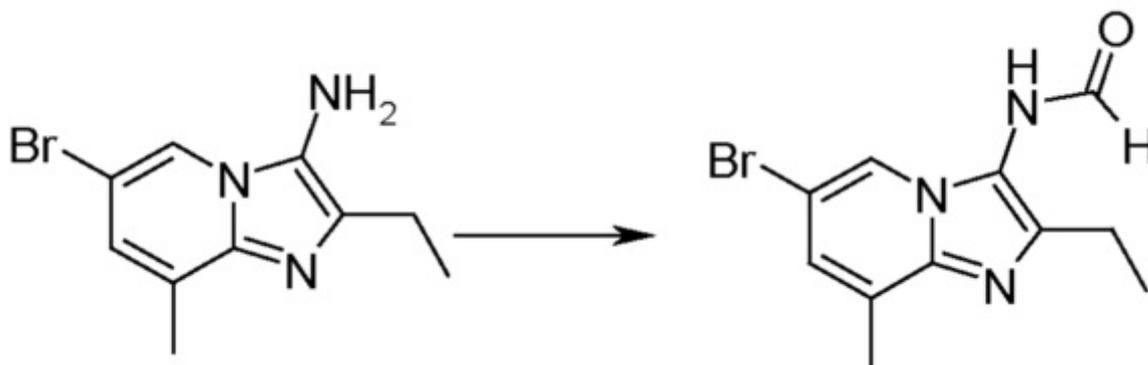
[0447] Указанный эксперимент осуществляли, получая четыре партии с использованием одних и тех же количеств реагентов, затем неочищенную смесь объединяли вместе и концентрировали в вакууме до небольшого объема. Оставшееся масло разбавляли EtOAc (15 л) и промывали 2 М раствором NaOH (2×2 л). Водный слой дважды экстрагировали EtOAc (2×1 л). Затем объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь растворяли в EtOH (2 л) и осторожно добавляли к раствору ацетилхлорида (1 л, 14,0 моль, 1,6 экв.)

в EtOH (6 л). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали досуха. Остаток растирали в ДХМ (7 л) в течение 3 суток, образовавшийся преципитат собирали, промывали ДХМ (2×500 мл) и сушили, получая 6-бром-2-этил-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин в виде гидрохлоридной соли.

[0448] ^1H -ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, ДМСО): 8,70 (1H, с), 7,75 (1H, с), 4,86 (3H, ушир. с), 2,81 (2H, кв), 2,56 (3H, с), 1,56 (3H, т).

[0449] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 253 (^{79}Br) и 255 (^{81}Br); m/z (найдено): 254 (^{79}Br M+1) и 256 (^{81}Br M+1)

Стадия ii: N-(6-бром-2-этил-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)формаимид (Gen-2-d)



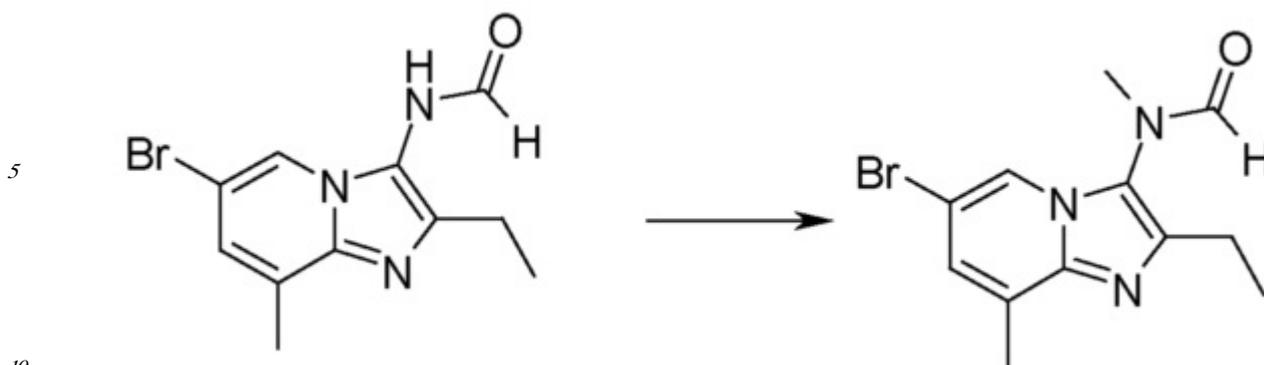
[0450] Суспензию последнего соединения (785 г, 2,70 моль, 1 экв.) в муравьиной кислоте (713 мл, 18,9 моль, 7 экв.) нагревали до 80°C в течение 2 часов. Неочищенную смесь концентрировали в вакууме до небольшого объема (примерно 400 мл). Остаток собирали в воде (1 л) и 3 М растворе NaOH (2 л) и затем подщелачивали насыщенным раствором NaHCO_3 вплоть до прекращения образования пены и достижения pH 8-9.

После гомогенизации в течение 1 часа преципитат отфильтровывали и промывали водой (2×300 мл). Очистку осуществляли растворением в смеси толуола и MeOH 3:1 (4 л) с последующим концентрированием в вакууме. Растирание остатка в смеси 200 мл MeOH и 5 л DIPE, декантация и фильтрование полученной в результате суспензии давали промежуточное соединение Gen-2-d N-(6-бром-2-этил-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)формаимид.

[0451] ^1H -ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, ДМСО): присутствие 2 ротамеров 10,2 (1H, ушир. с, один ротамер), 8,51 (1H, с, один ротамер), 8,36 (1H, с, один ротамер), 8,23 (1H, с, один ротамер), 8,11 (1H, с, оба ротамера), 7,23 (1H, с, один ротамер), 7,21 (1H, с, один ротамер), 2,63-2,60 (2H, м, оба ротамера), 2,58 (3H, с, один ротамер), 2,56 (3H, с, один ротамер), 1,24-1,17 (3H, м, оба ротамера).

[0452] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 281 (^{79}Br) и 283 (^{81}Br); m/z (найдено): 282 (^{79}Br M+1) и 284 (^{81}Br M+1).

Стадия iii: N-(6-бром-2-этил-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилформаимид (Gen-3-e)



[0453] К суспензии формамида Gen-2-d (720 г, 2,55 моль, 1 экв.) в 5 л ацетона добавляли карбонат калия (1 кг, 7,66 моль, 3 экв.) и метилйодид (700 г, 4,93 моль, 1,9 экв.). Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение ночи. Затем вводили дополнительное количество метилйодида (25 г, 0,18 моль, 0,07 экв.) и перемешивание продолжали в течение 1 часа при 40°C. Реакционную смесь фильтровали и промывали ацетоном (2×300 мл) и ДХМ (2×300 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток распределяли между ДХМ (3 л) и водой (1 л). Водный слой дополнительно экстрагировали ДХМ. Затем объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Твердое вещество растирали в Et₂O (1 л) при комнатной температуре в течение 1 часа, отфильтровывали и сушили, получая промежуточное соединение Gen-3-е.

15

20

[0454] ¹H-ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, CDCl₃), присутствие 2 ротамеров, основной ротамер: 8,19 (1H, с), 7,78 (1H, с), 7,15 (1H, с), 3,24 (3H, с), 2,72 (2H, кв), 2,59 (3H, с), 1,31 (3H, т).

25

[0455] ¹H-ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, CDCl₃), минорный ротамер: 8,49 (1H, с), 7,65 (1H, с), 7,08 (1H, с), 3,36 (3H, с), 2,72 (2H, кв), 2,59 (3H, с), 1,31 (3H, т).

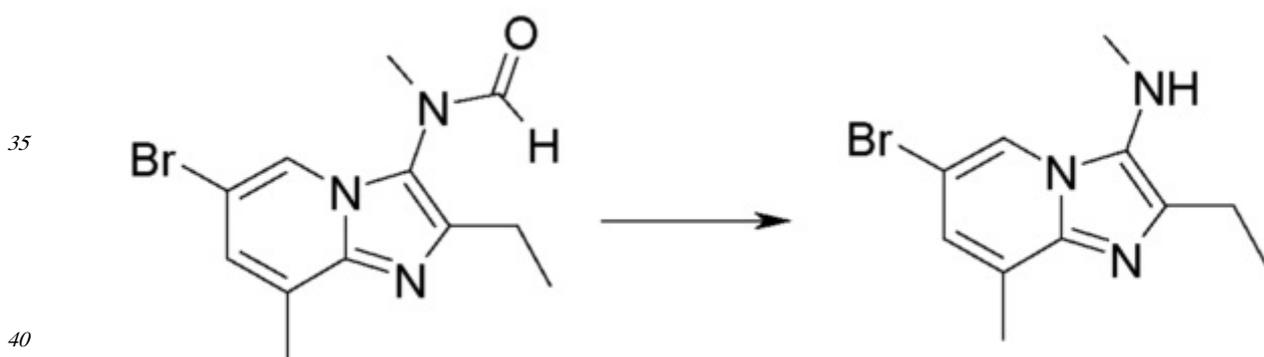
30

[0456] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 295 (⁷⁹Br) и 297 (⁸¹Br); m/z (найдено): 296 (⁷⁹Br M+1) и 298 (⁸¹Br M+1).

35

Стадия iv: (6-бром-2-этил-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламин

40



[0457] Полученный, как описано выше, формамид Gen-3-е (80 г, 270 ммоль, 1 экв.) растворяли в 1,25 М растворе HCl в MeOH (540 мл, 2,5 экв.) и полученную в результате смесь нагревали при 110°C в течение ночи. Добавляли 270 мл 1,25 М раствора HCl в MeOH и нагревание продолжали в течение ночи. Через 48 часов в реакционную смесь вводили дополнительно 70 мл 1,25 М раствора HCl. Нагревание поддерживали в течение ночи вплоть до завершения превращения. Неочищенную смесь затем концентрировали в вакууме и остаток распределяли между EtOAc (300 мл) и водой (700 мл). Насыщенный

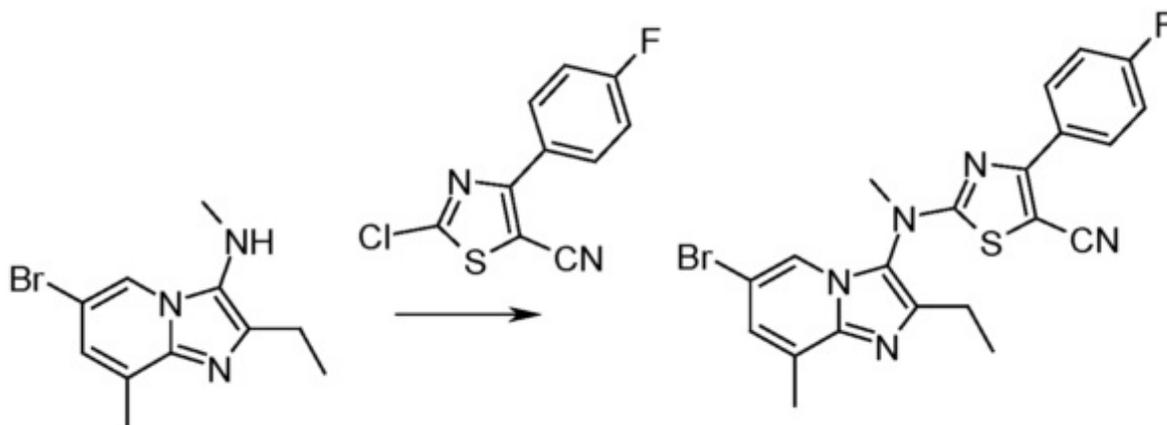
45

раствор NaHCO_3 добавляли вплоть до достижения pH 8-9. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc (2×300 мл). Затем объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая (6-бром-2-этил-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламин Gen-4-d в виде свободного основания.

[0458] ^1H -ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, CDCl_3): 8,05 (1H, с), 7,04 (1H, с), 2,84-2,78 (5H, м), 2,60 (3H, с), 1,35 (3H, т).

[0459] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 267 (^{79}Br) и 269 (^{81}Br); m/z (найдено): 268 (^{79}Br M+1) и 270 (^{81}Br M+1).

Стадия v: 2-[(6-бром-2-этил-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламино]-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил

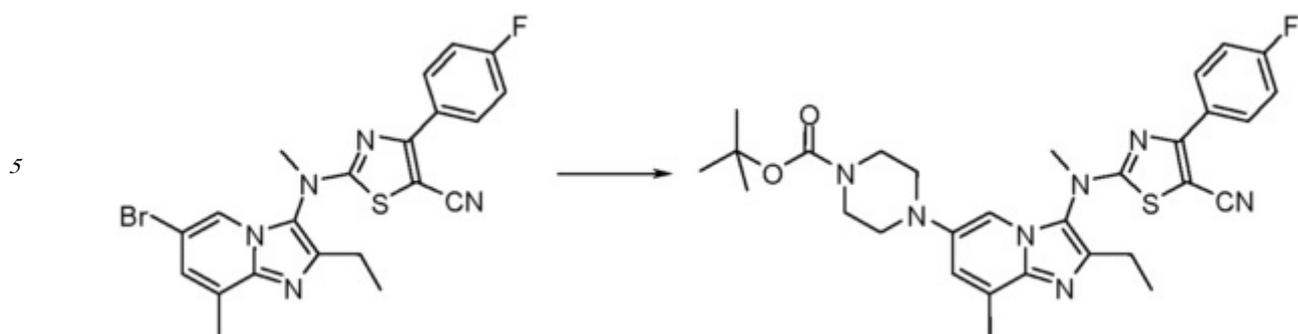


[0460] К раствору амина Gen-4-d (4,4 г, 16,6 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (44 мл) в атмосфере аргона медленно добавляли NaNH (60% суспензия в масле, 2,0 г, 50,0 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 30 минут, затем охлаждали до 40°C перед добавлением хлортиазола Gen-12-a (4,74 г, 19,9 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь медленно гасили добавлением воды и затем разбавляли EtOAc . Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc . Затем объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали в Et_2O , фильтровали и промывали Et_2O и MeCN . Перекристаллизацию осуществляли в MeCN (180 мл), получая 2-[(6-бром-2-этил-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламино]-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил (промежуточное соединение Gen-5-t).

[0461] ^1H -ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, CDCl_3): 8,15 (2H, дд), 7,80 (1H, с), 7,22-7,14 (3H, м), 3,62 (3H, с), 2,77 (2H, кв), 2,64 (3H, с), 1,35 (3H, т).

[0462] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 469 (^{79}Br), 471 (^{81}Br); m/z (найдено): 470 (^{79}Br M+1), 472 (^{81}Br M+1).

Стадия vi: трет-Бутиловый эфир 4-(3-{[5-циано-4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}-2-этил-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты

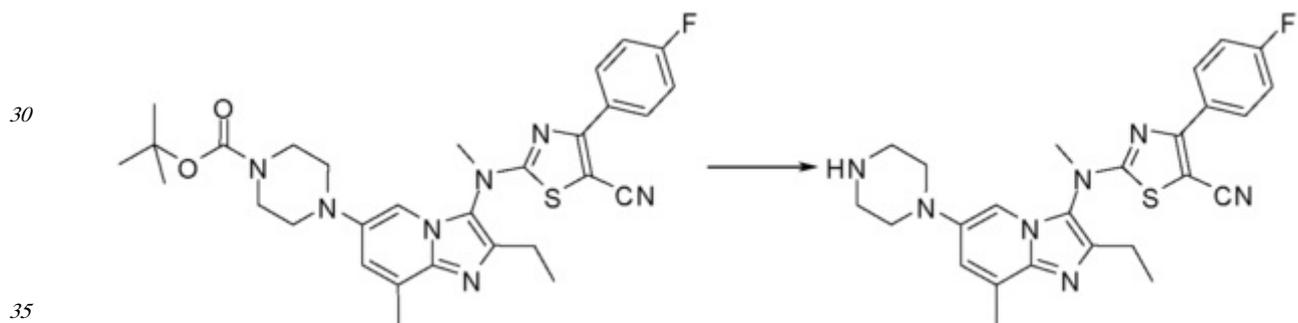


10 [0463] К раствору полученного, как описано выше, бромида Gen-5-t (24,2 г, 51,5 ммоль, 1 экв.) в толуоле (345 мл) в атмосфере аргона последовательно добавляли N-Вос-пиперазин (14,4 г, 77,3 ммоль, 1,5 экв.), трет-бутоксид натрия (9,9 г, 103 ммоль, 2 экв.) и затем JohnPhos (1,54 г, 5,15 ммоль, 0,1 экв.) и Pd₂(dba)₃ (2,36 г, 2,58 ммоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь нагревали при 115°C в течение 1 часа. После охлаждения до
15 комнатной температуры, неочищенный продукт фильтровали на Celpure® P65 и остаток промывали водой и EtOAc. Органический слой фильтрата промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гептан/EtOAc: от 90/10 до 20/80), получая ожидаемое соединение.

20 [0464] ¹H-ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, CDCl₃): 8,16 (2H, дд), 7,17 (2H, каж. т), 6,99 (2H, ушир. с), 3,62-3,53 (4H, м) 3,60 (3H, с), 3,04-2,93 (4H, м), 2,74 (2H, кв), 2,62 (3H, с), 1,47 (9H, с), 1,33 (3H, т).

[0465] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 575; m/z (найдено): 576 (M+1).

25 Стадия vii: 2-[(2-этил-8-метил-6-пиперазин-1-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) метиламино]-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил



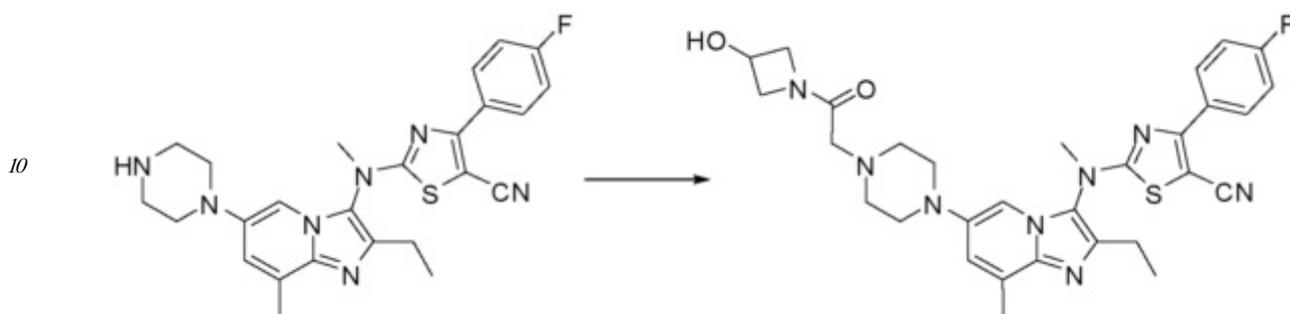
[0466] К раствору трет-бутилового эфира 4-(3-{[5-циано-4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}-2-этил-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (24,4 г, 42 ммоль, 1 экв.) в MeOH (100 мл) добавляли 2 М раствор HCl в Et₂O (127 мл, 254 ммоль, 6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной
40 температуре в течение 3,5 часа, затем концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между EtOAc и водой. Водный слой дважды экстрагировали EtOAc. К водному слою добавляли 2 М раствор NaOH вплоть до достижения pH 8-9 и затем осуществляли экстракцию EtOAc. Затем объединенные органические слои промывали насыщенным
45 раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Твердое вещество растирали в гептане (100 мл) при комнатной температуре в течение ночи, отфильтровывали, промывали гептаном и Et₂O и сушили, получая соединение 1.

[0467] ¹H-ЯМР δ (м.д.) (400 МГц, CDCl₃): 8,17 (2H, дд), 7,18 (2H, каж. т), 6,99 (2H,

ушир. с), 3,61 (3H, с), 3,09-2,98 (8H, м), 2,75 (2H, кв), 2,61 (3H, с), 1,34 (3H, т).

[0468] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 475; m/z (найдено): 476 (M+1).

2.2. Соединение 2: 2-((2-этил-6-(4-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил



15 [0469] К раствору соединения амина 1 (12,6 г, 27 ммоль, 1 экв.) в 100 мл MeCN добавляли карбонат калия (7,3 г, 53 ммоль, 2 экв.) и Gen13-а (5,2 г, 34 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5,5 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 40 часов. Неочищенный продукт фильтровали и промывали MeCN. Затем собранный преципитат

20 суспендировали в 300 мл воды, перемешивали в течение 1 часа, фильтровали и, наконец, промывали водой и MeCN. Полученное твердое вещество сушили в вакууме в течение 48 часов, получая соединение 2.

[0470] ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,20-8,12 (2H, м), 7,22-7,13 (2H, м), 6,99 (2H, с), 4,68 (1H, м), 4,43 (1H, дд), 4,26 (1H, дд), 4,14-4,05 (1H, м), 3,88 (1H, дд), 3,61 (3H, с), 3,58-3,52 (1H, м), 3,14-3,02 (6H, м), 2,74 (2H, кв), 2,70-2,62 (4H, м), 2,59 (3H, с), 1,33 (3H, т).

[0471] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 588; m/z (найдено): 589 (M+1).

2.3. Соединения 3-5

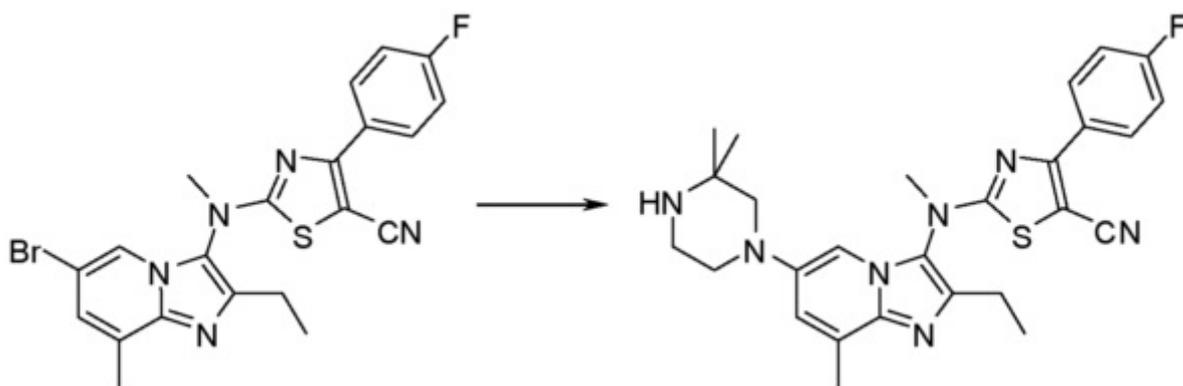
30 [0472] Соединения 3-5, перечисленные в таблице соединений, получали подобно соединению 2, следуя общему способу синтеза F8, используя соединение 1 и промежуточные соединения Gen-13-b, Gen-13-g, Gen-13-h, перечисленные в таблице синтетических промежуточных соединений. Подробности анализа таких соединений и

35 следующих соединений приведены в таблице подробных аналитических данных. Подробные аналитические данные для синтетических промежуточных соединений приведены в таблице синтетических промежуточных соединений.

2.4. Соединение 6: 2-((2-этил-6-(4-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-3,3-диметилпиперазин-1-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил

40 Стадия i: 2-{{[6-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)-2-этил-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метиламино}-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил

5



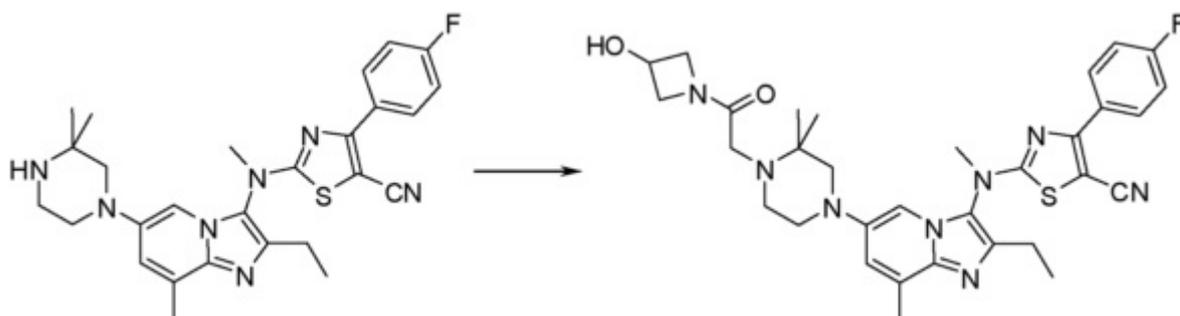
10

[0473] Промежуточное соединение Gen-10-х 2-{{6-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)-2-этил-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}метиламино}-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил получали из промежуточного соединения Gen-5-т и 2,2-диметилпиперазина, следуя общему способу синтеза F1а.

15

Стадия ii: 2-[(2-этил-6-{4-[2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил]-3,3-диметилпиперазин-1-ил}-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-метиламино]-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил

20



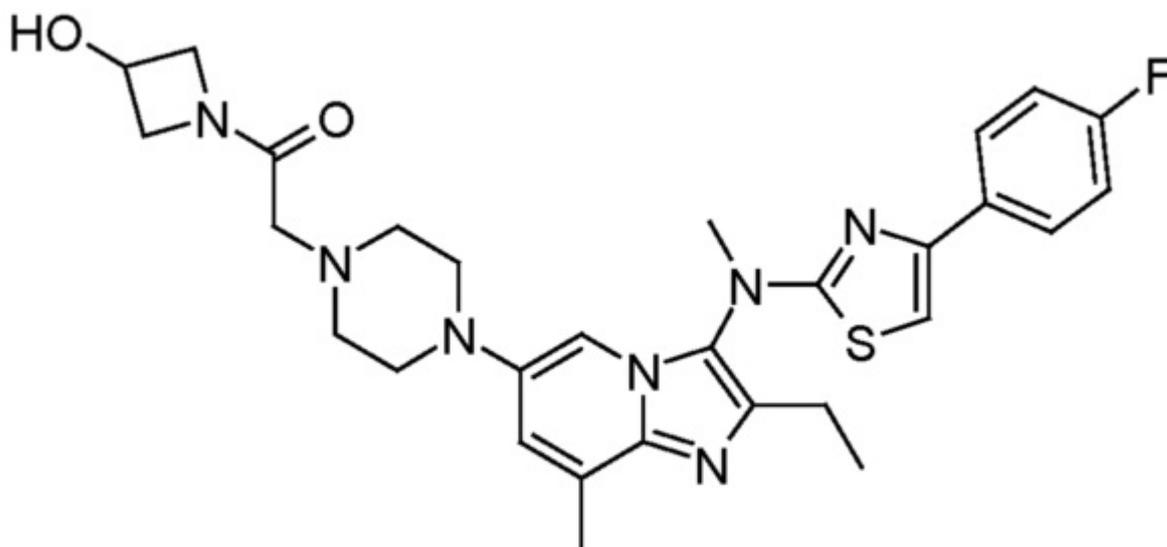
25

[0474] Соединение 6 получали из промежуточного соединения Gen-10-х алкилированием с использованием промежуточного соединения Gen-13-а, следуя общему способу синтеза F8.

30

2.5. Соединение 7: 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанон

35

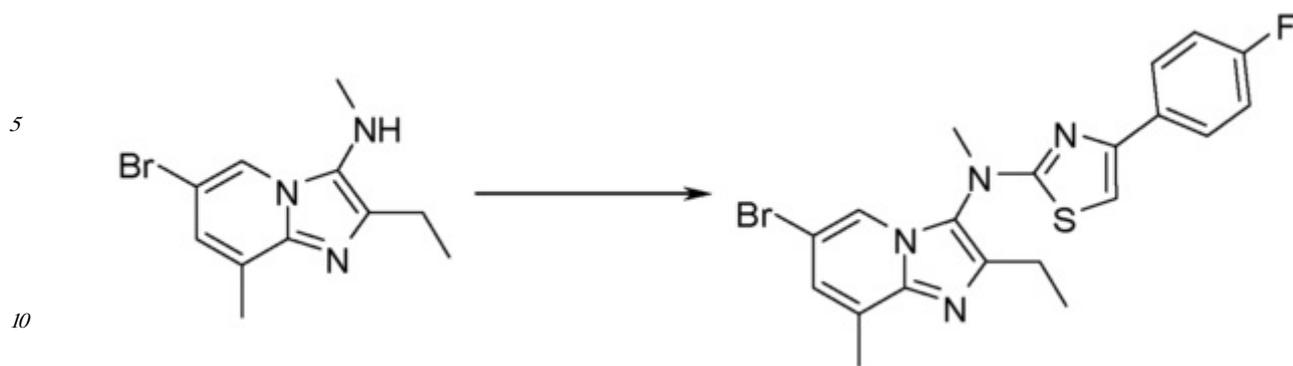


40

45

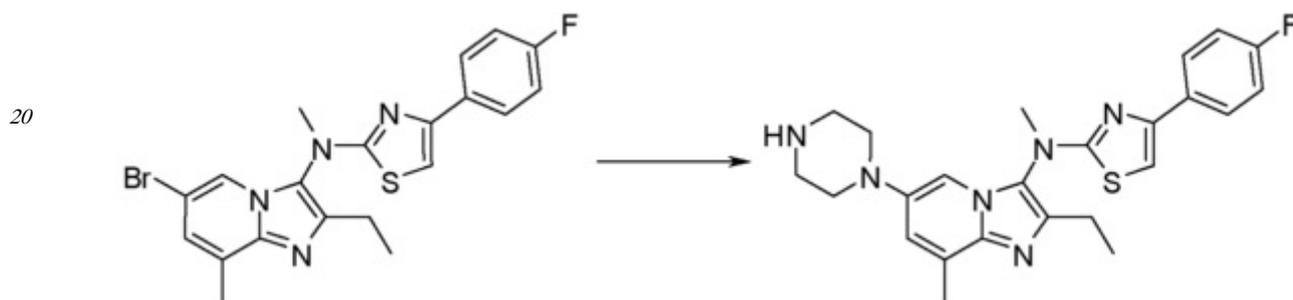
Стадия i: (6-бром-2-этил-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[4-(4-фторфенил)тиазол-

2-ил]метиламин



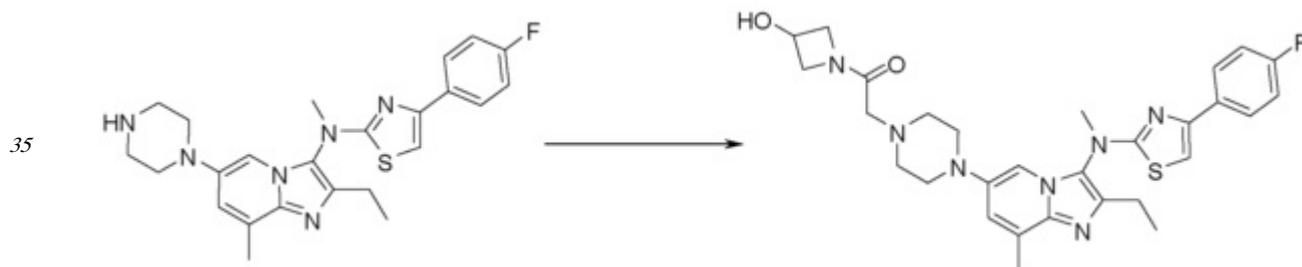
[0475] Промежуточное соединение Gen-5-d (6-бром-2-этил-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин получали из промежуточного соединения Gen-4-d и 2-бром-4'-фторацетофенона, следуя общему способу синтеза E1.

15 Стадия ii: (2-этил-8-метил-6-пиперазин-1-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин



[0476] Промежуточное соединение Gen-10-n (2-этил-8-метил-6-пиперазин-1-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин получали из промежуточного соединения Gen-5-d и пиперазина, следуя общему способу синтеза F1a.

30 Стадия iii: 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанон



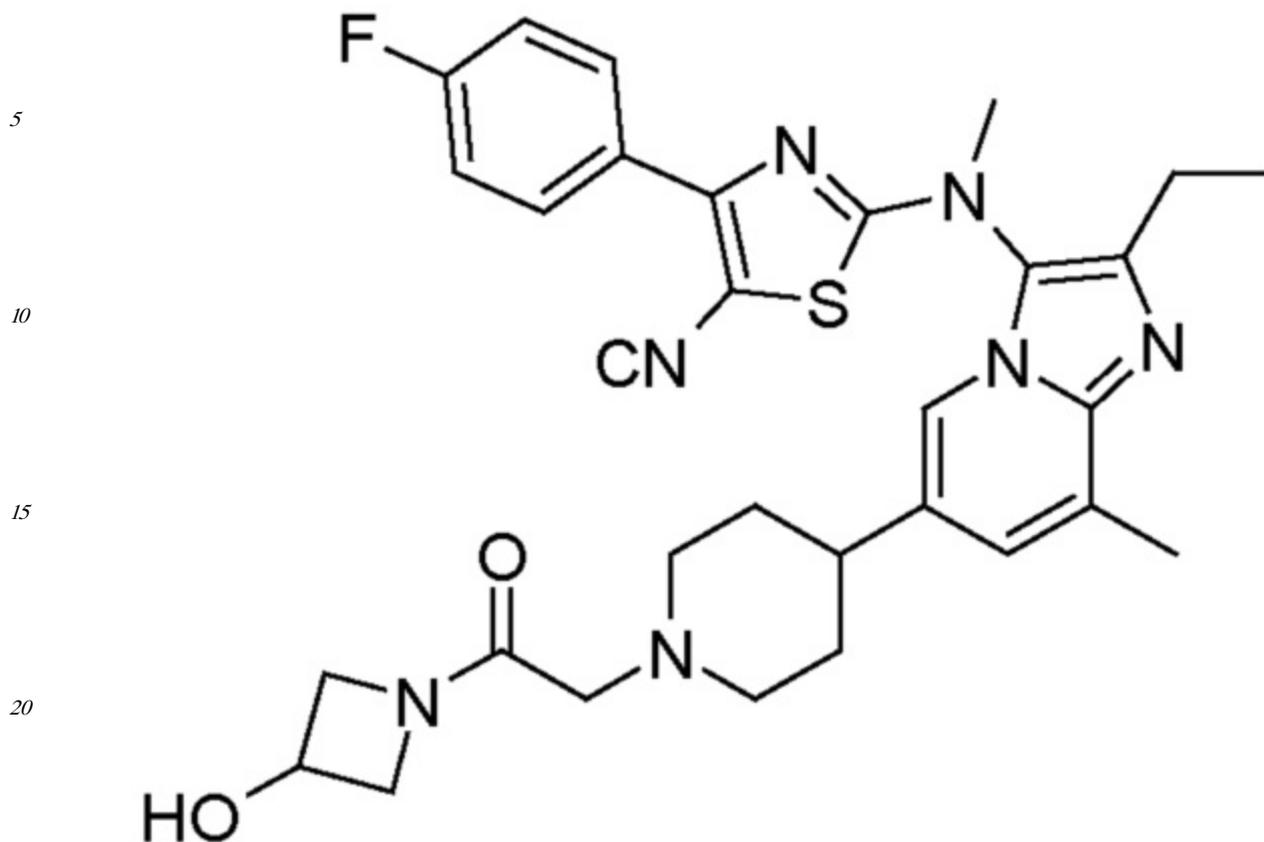
[0477] Соединение 7 получали алкилированием промежуточного соединения Gen-10-n с использованием промежуточного соединения Gen-13-a, следуя общему способу синтеза F8.

2.6. Соединения 8 и 9

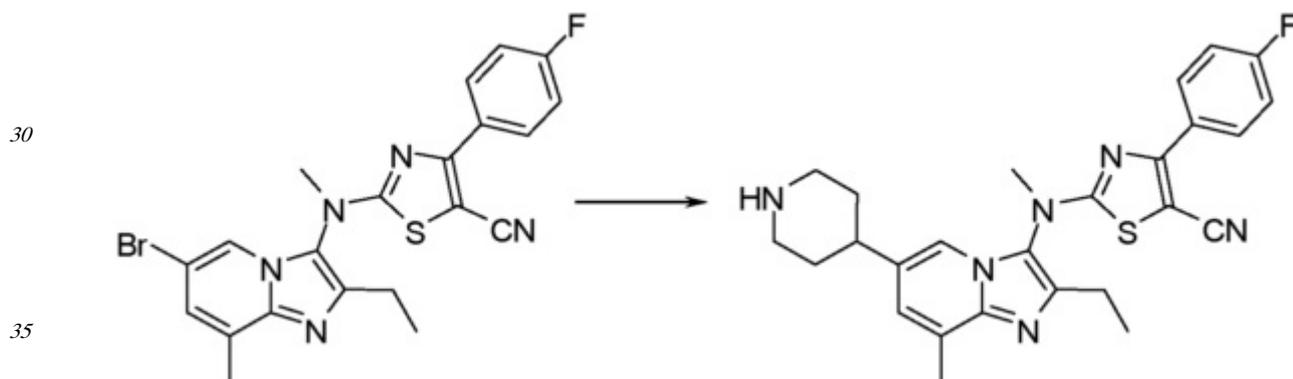
[0478] Соединения 8-9, перечисленные в таблице соединений, получали подобно соединению 7, следуя общему способу синтеза F8, с использованием промежуточных соединений Gen-10-n, Gen-13-g, Gen-13-h, перечисленных в таблице синтетических промежуточных соединений.

2.7. Соединение 10: 2-((2-этил-6-(1-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-

карбонитрил



Стадия i) 2-[(2-этил-8-метил-6-пиперидин-4-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-метиламино]-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил



[0479] Синтетическое промежуточное соединение Gen-10-о 2-[(2-этил-8-метил-6-пиперидин-4-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-метиламино]-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил получали из промежуточного соединения Gen-5-t, используя общие способы синтеза F3, затем F5b.

Стадия ii) 2-((2-этил-6-(1-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил

[0480] Затем получали соединение 10 алкилированием промежуточного соединения Gen-10-о с использованием промежуточного соединения Gen-13-а, применяя общий способ синтеза F8.

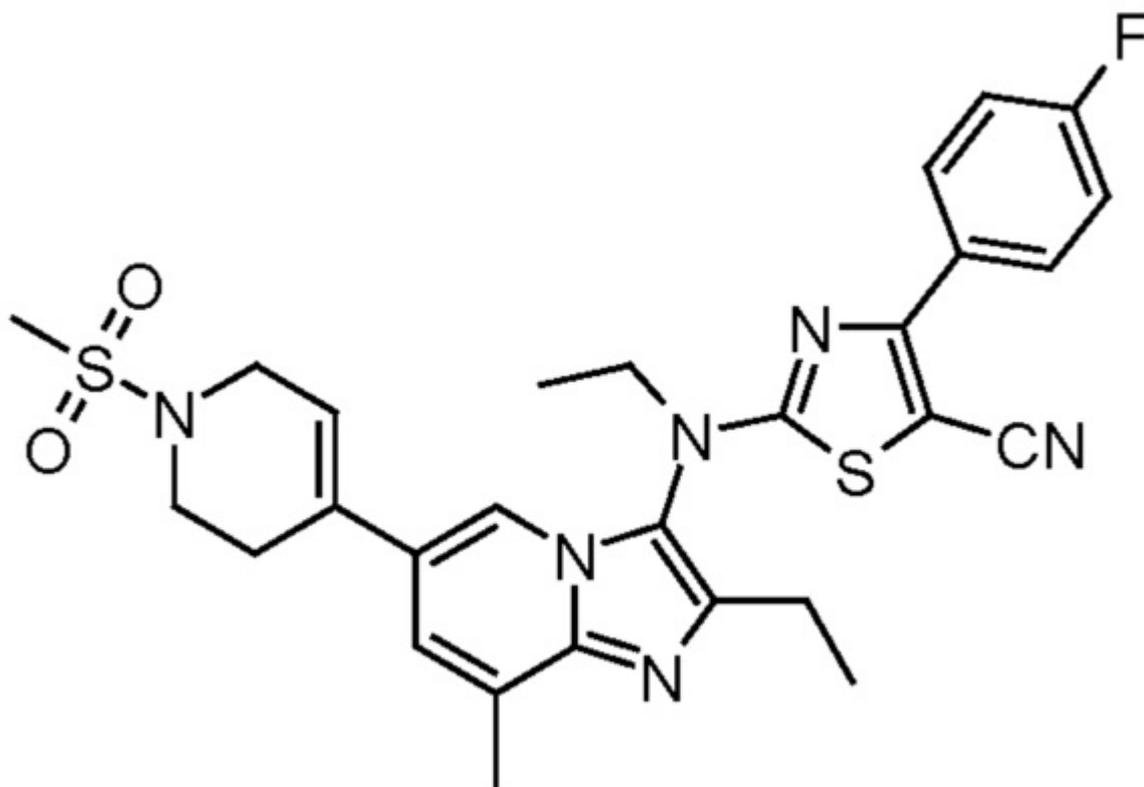
2.8. Соединение 11: 2-(этил(2-этил-8-метил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил

5

10

15

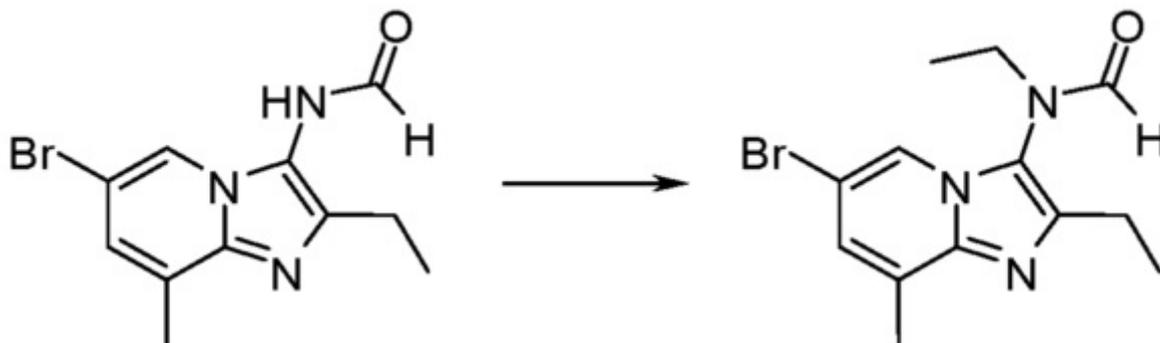
20



Стадия i) N-(6-бром-2-этил-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-этилформамид

25

30



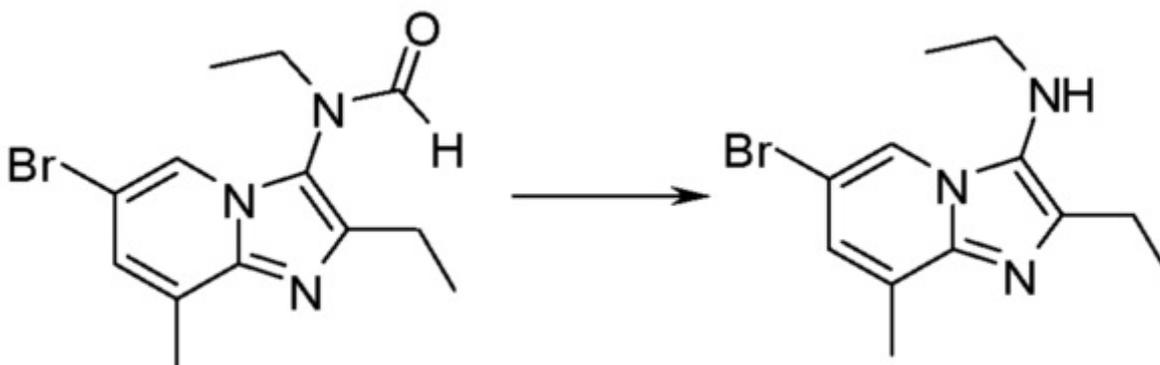
35

[0481] Промежуточное соединение Gen-3-h N-(6-бром-2-этил-8-метилимидазо[1,2-а] пиридин-3-ил)-N-этилформамид получали из промежуточного соединения Gen-2-d с использованием йодэтана согласно общему способу синтеза C2.

Стадия ii)

40

45



[0482] Взаимодействие с использованием промежуточного соединения Gen-3-h, следуя

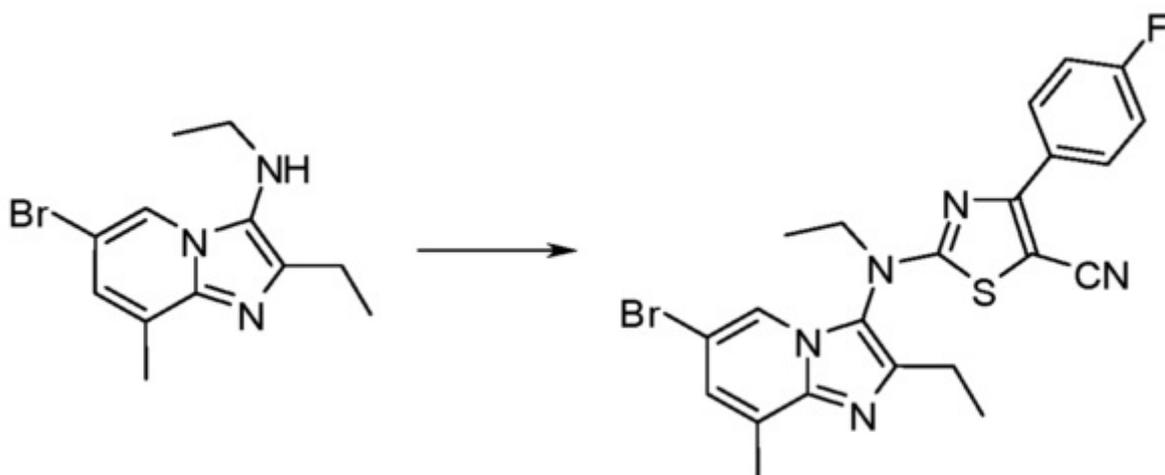
общему способу синтеза D1, давало промежуточное соединение Gen-4-h.

Стадия iii)

5

10

15



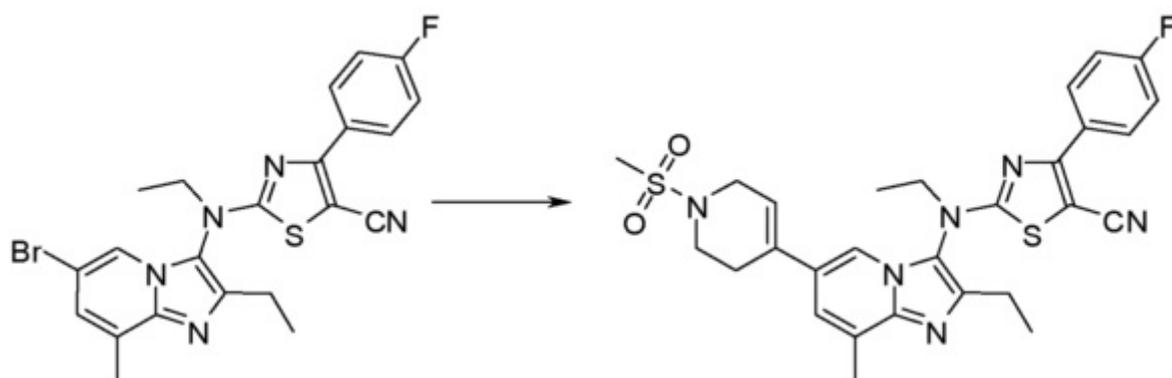
[0483] Взаимодействие промежуточного соединения Gen-4-h с промежуточным соединением Gen-12-a, следуя общему способу синтеза E2, давало промежуточное соединение Gen-5-h.

Стадия iv)

20

25

30



[0484] Сочетание Сузуки промежуточного соединения Gen-5-h с 1-(метилсульфонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридином, следуя общему способу синтеза F2, давало соединение 11.

2.9. Соединение 12: 2-((2-этил-8-фтор-6-(4-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил

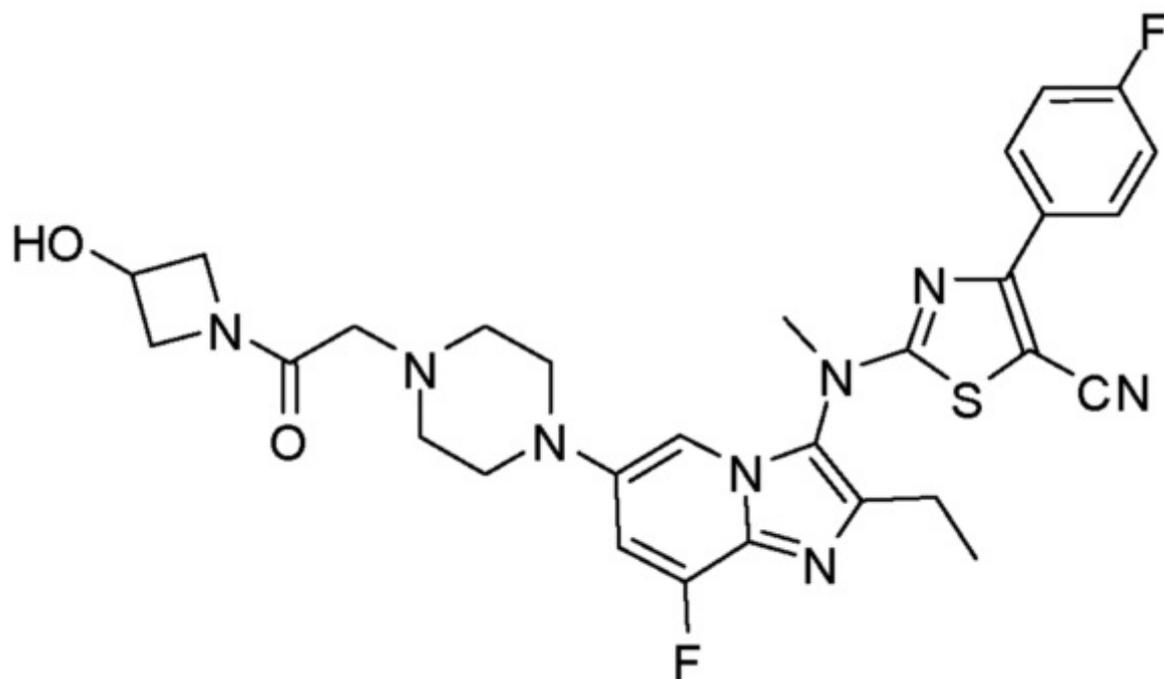
40

45

5

10

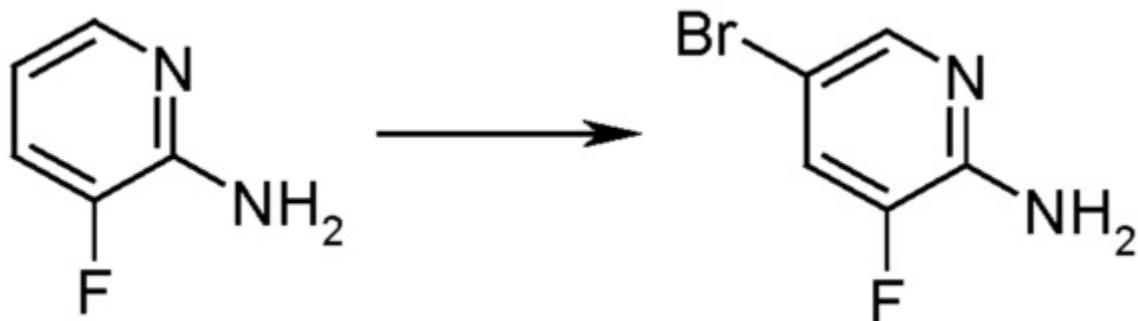
15



20

Стадия i)

25



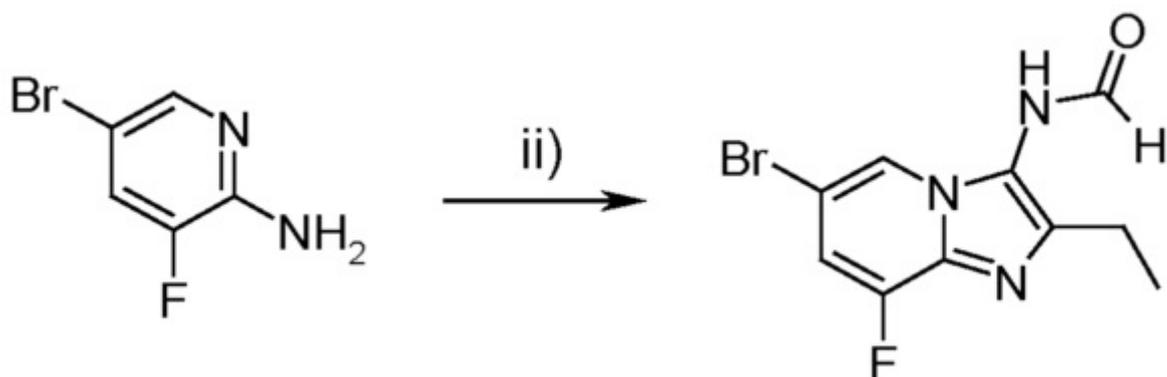
30

[0485] Промежуточное соединение Gen-1-а 2-амино-5-бром-3-фторпирдин получали из 2-амино-3-фторпирдина, используя общий способ синтеза А.

Стадия ii)

35

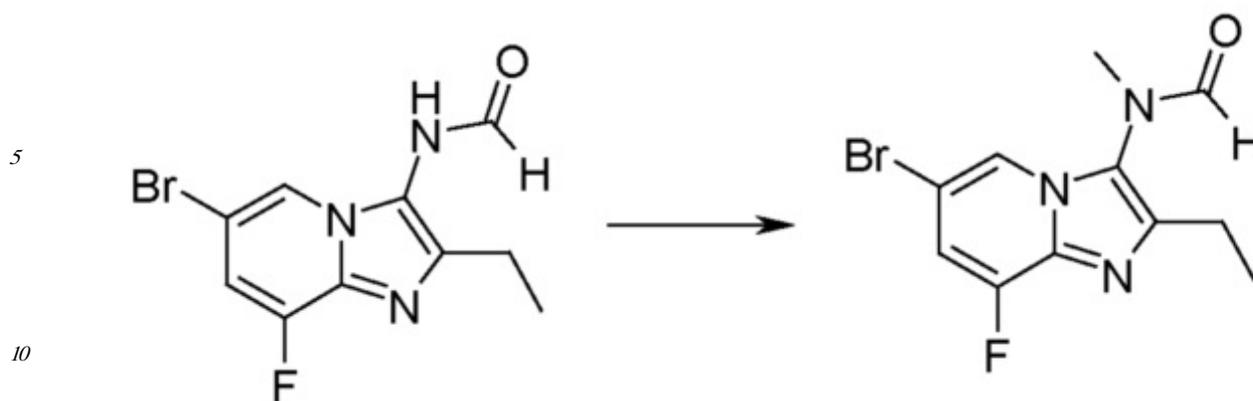
40



45

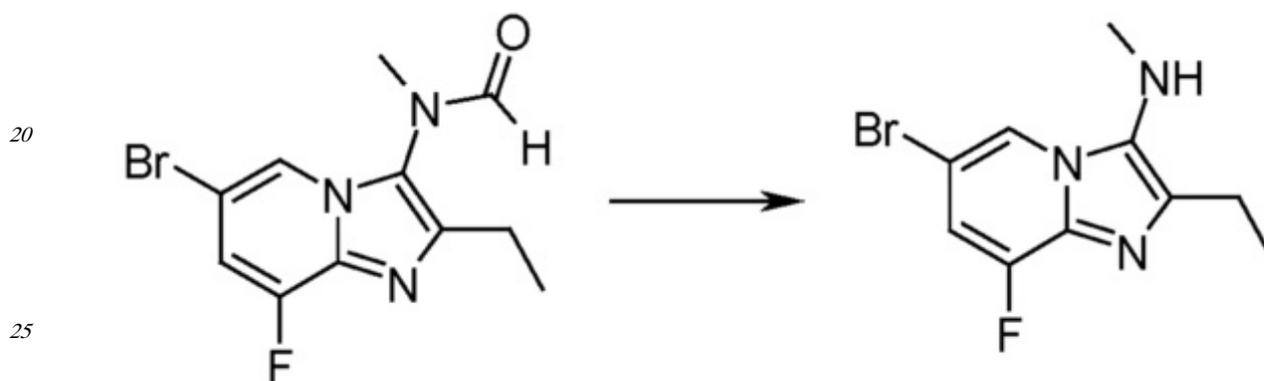
[0486] Промежуточное соединение Gen-2-а N-(6-бром-2-этил-8-фторимидазо[1,2-а]пирдин-3-ил)формаимид получали из промежуточного соединения Gen-1-а и пропиональдегида, используя общий способ синтеза В1.

Стадия iii)



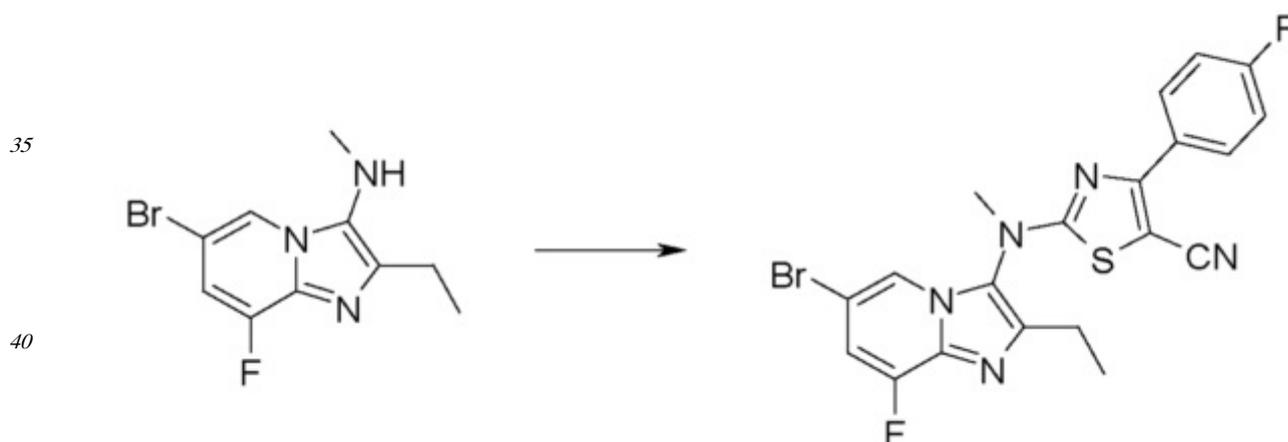
[0487] Промежуточное соединение Gen-2-а метилируют йодметаном, следуя общему способу C2, получая промежуточное соединение Gen-3-а N-(6-бром-2-этил-8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилформамид.

15 Стадия iv)



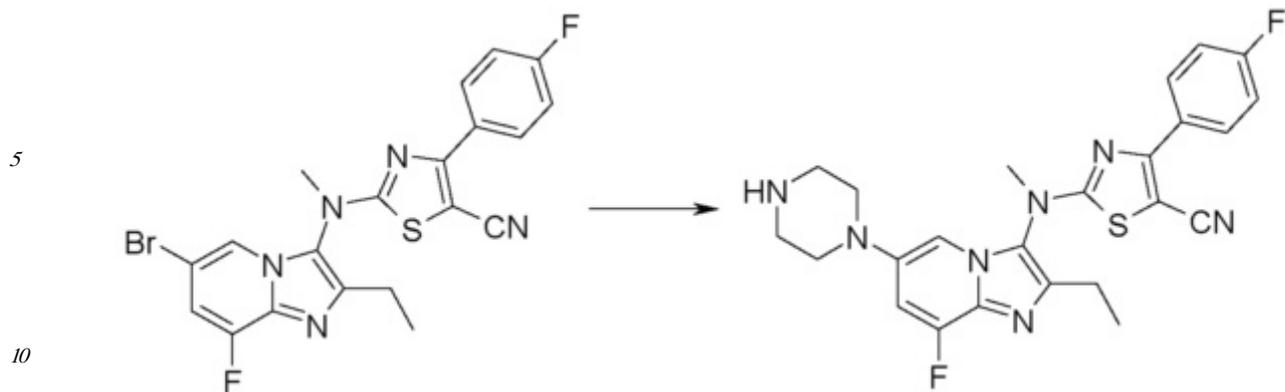
[0488] Формильную группу промежуточного соединения Gen-3-а удаляли в условиях общего способа синтеза D1, получая промежуточное соединение Gen-4-а (6-бром-2-этил-8-фтор-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламин.

30 Стадия v)



[0489] Осуществление взаимодействия промежуточного соединения Gen-4-а с промежуточным соединением Gen-12-а, следуя общему способу синтеза E2, давало промежуточное соединение Gen-5-г 2-[(6-бром-2-этил-8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламино]-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил.

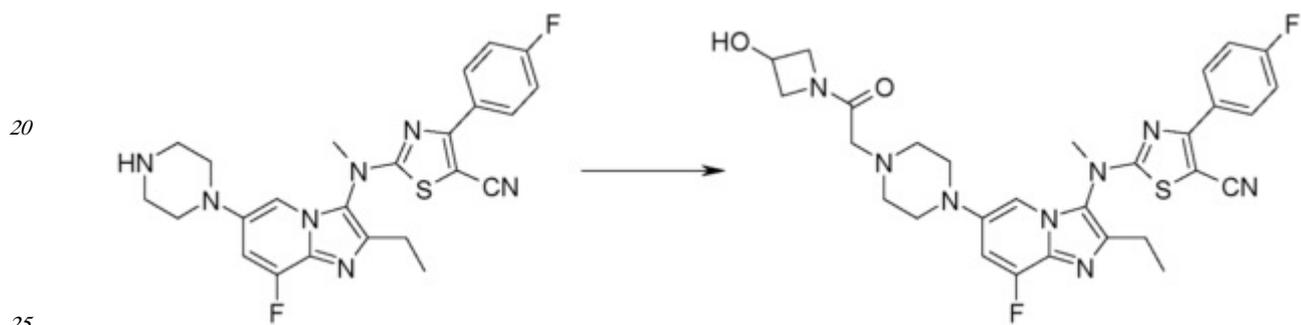
45 Стадия vi)



[0490] Осуществление взаимодействия промежуточного соединения Gen-5-r с пиперазином, следуя общему способу синтеза F1a, давало промежуточное соединение Gen-10-m 2-[(2-этил-8-фтор-6-пиперазин-1-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламино]-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил.

15

Стадия vii)



[0491] Алкилирование промежуточного соединения Gen-10-m с использованием промежуточного соединения Gen-13-a, следуя общему способу синтеза F8, давало соединение 12.

2.10. Соединение 13: 2-(4-(3-((5-циано-4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этил-8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-N-метилацетамид

30

35

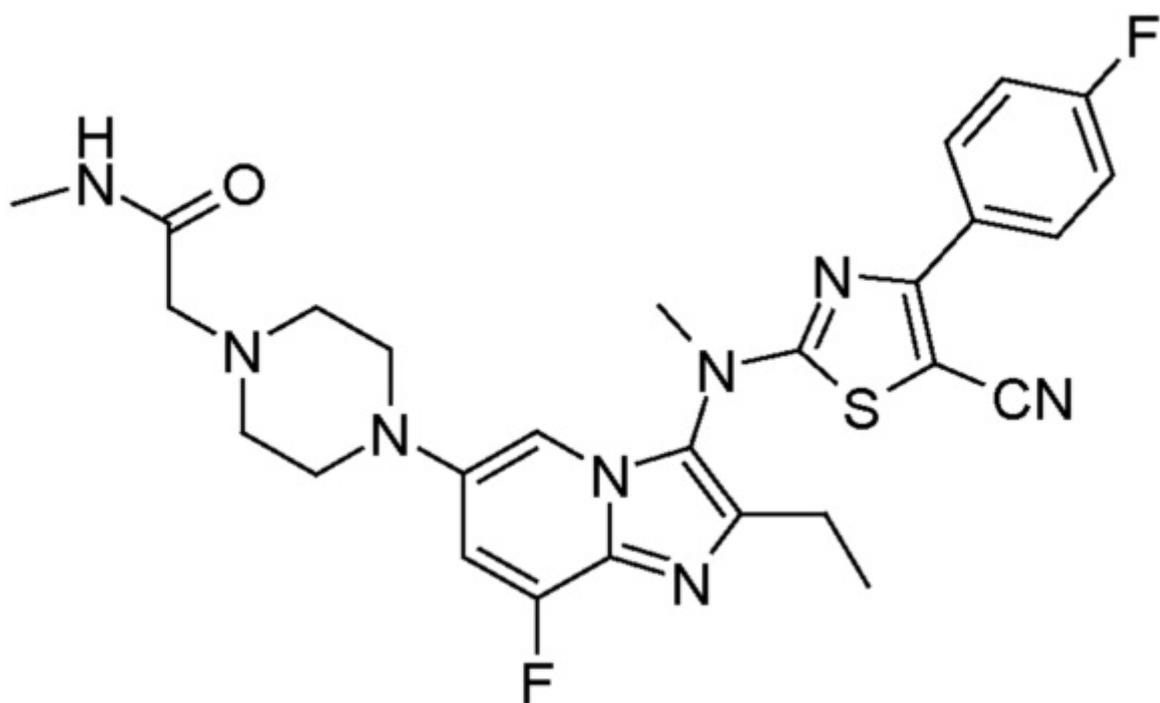
40

45

5

10

15



20

[0492] Соединения 13, перечисленные в таблице соединений, получали подобно соединению 12, следуя общему способу синтеза F8, с использованием промежуточных соединений Gen-10-m и 2-хлор-N-метилацетамида.

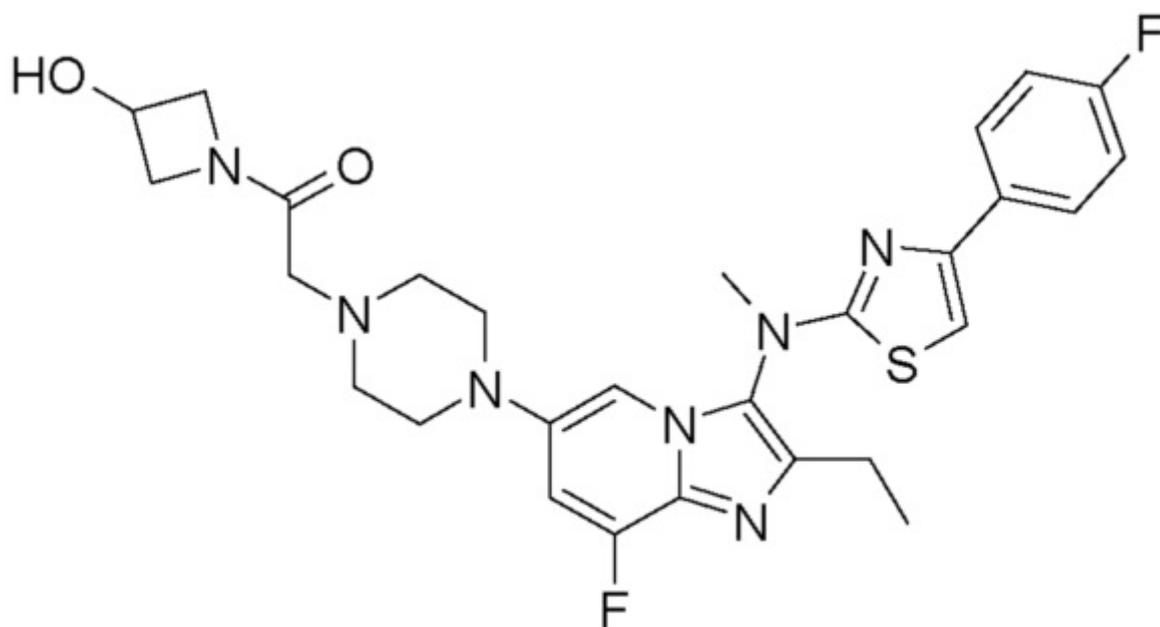
2.11. Соединение 14: 2-(4-(2-этил-8-фтор-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанон

25

30

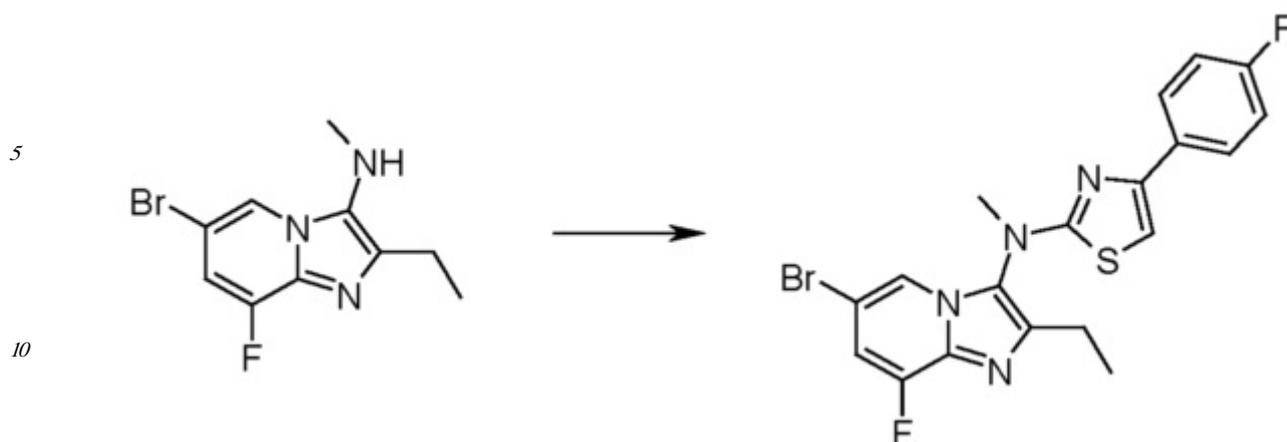
35

40

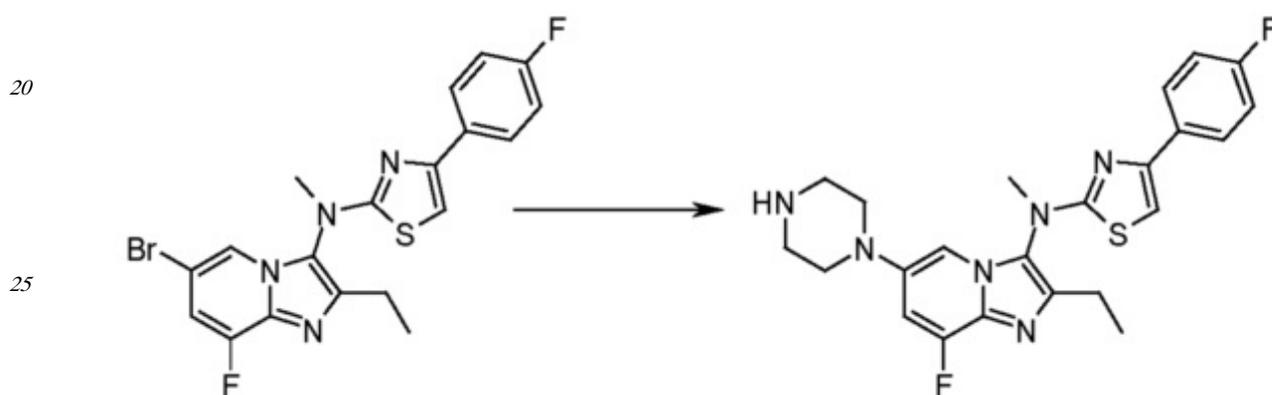


Стадия i)

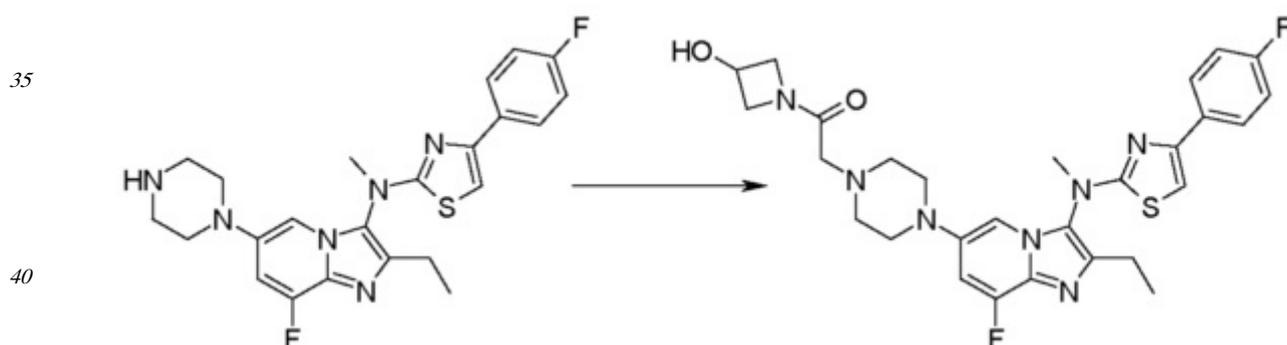
45



15 [0493] Промежуточное соединение Gen-5-а (6-бром-2-этил-8-фторимидазо[1,2-а] пиридин-3-ил)-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин получали из промежуточного соединения Gen-4-а и 2-бром-4'-фторацетофенона, следуя общему способу синтеза E1. Стадия ii)



30 [0494] Промежуточное соединение Gen-10-1 (2-этил-8-фтор-6-пиперазин-1-ил-имидазо [1,2-а]пиридин-3-ил)-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метил-амин получали из промежуточного соединения Gen-5-а и пиперазина, следуя общему способу синтеза F1а. Стадия iii)



45 [0495] Соединение 14 получали алкилированием промежуточного соединения Gen-10-1 с использованием промежуточного соединения Gen-13-а, следуя общему способу синтеза F8.

2.12. Соединения 15-16

[0496] Соединения 15-16, перечисленные в таблице соединений, получали подобно соединению 7, следуя общему способу синтеза F8, используя промежуточные соединения

Gen-10-l, Gen-13-g, Gen-13-h, перечисленные в таблице синтетических промежуточных соединений.

2.13. Соединение 17: 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанон

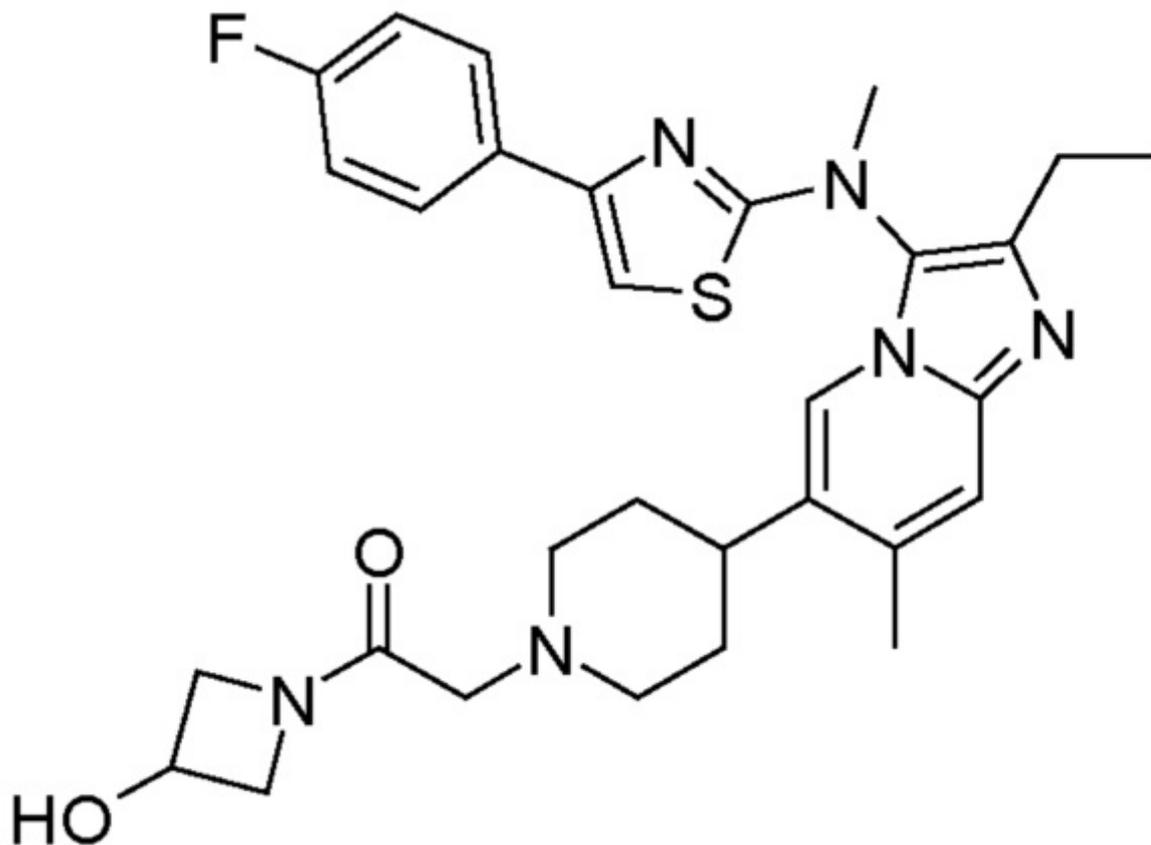
5

10

15

20

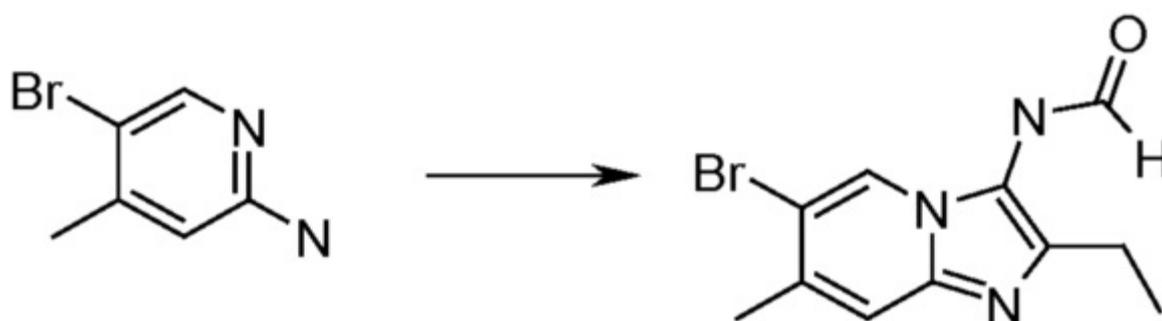
25



Стадия i) N-(6-бром-2-этил-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)формамид

30

35



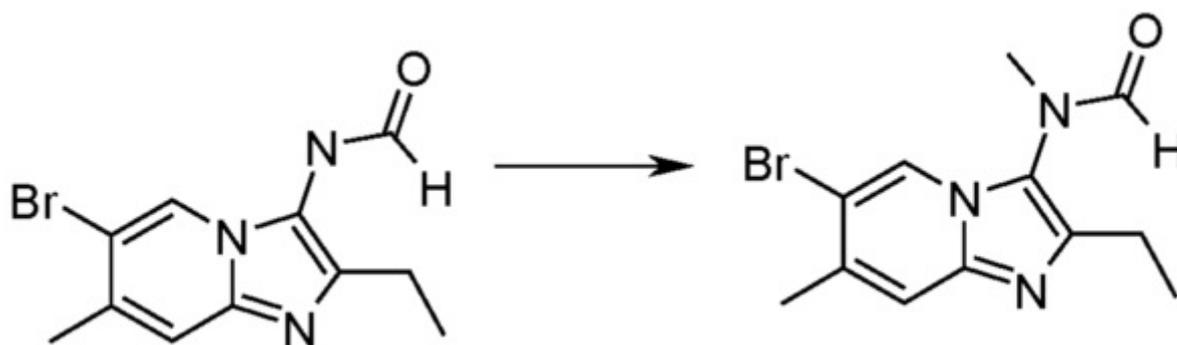
[0497] Промежуточное соединение Gen-2-h N-(6-бром-2-этил-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)формамид получали из 2-амино-4-бром-5-метилпиридина и пропиональдегида, следуя общему способу синтеза В1.

40

Стадия ii) N-(6-бром-2-этил-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилформамид

45

5

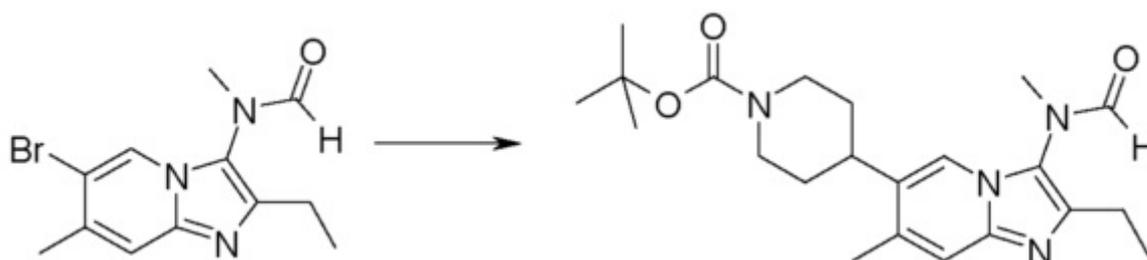


10

[0498] Промежуточное соединение Gen-2-h метилируют йодметаном, следуя общему способу C2, получая промежуточное соединение Gen-3-i.

Стадия iii) трет-Бутиловый эфир 4-[2-этил-3-(формилметиламино)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты

15



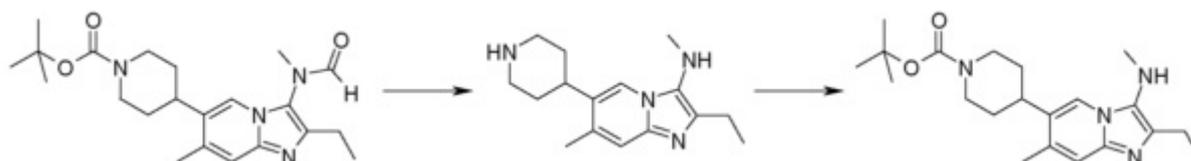
20

[0499] Сочетание Негиши Gen-3-i с N-вос-4-йодпиперидином, производным цинкорганическим реагентом, следуя общему способу синтеза F3, давало промежуточное соединение Gen-8-f.

25

Стадия iv) трет-Бутиловый эфир 4-(2-этил-7-метил-3-метиламиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты

30

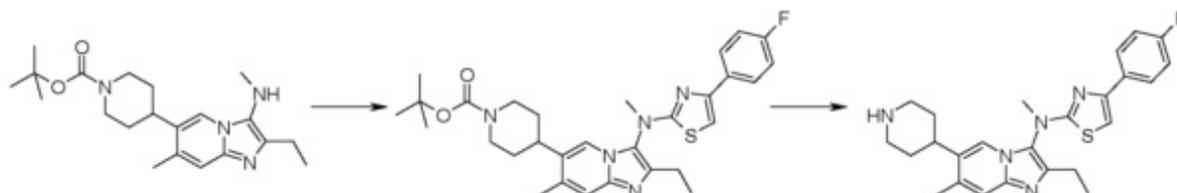


35

[0500] Удаление формильной и вос-группы промежуточного соединения Gen-8-f и защиту пиперидина Вос-группой достигают в условиях общих способов синтеза D1 и F7, получая промежуточное соединение Gen-9-g.

Стадия v) (2-этил-7-метил-6-пиперидин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин

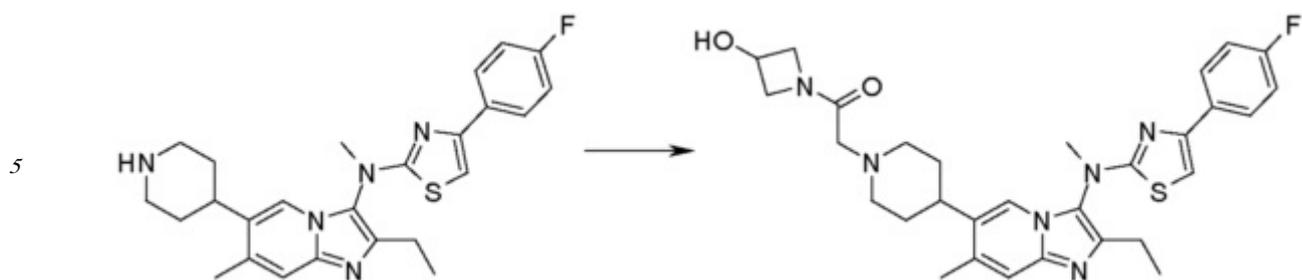
40



45

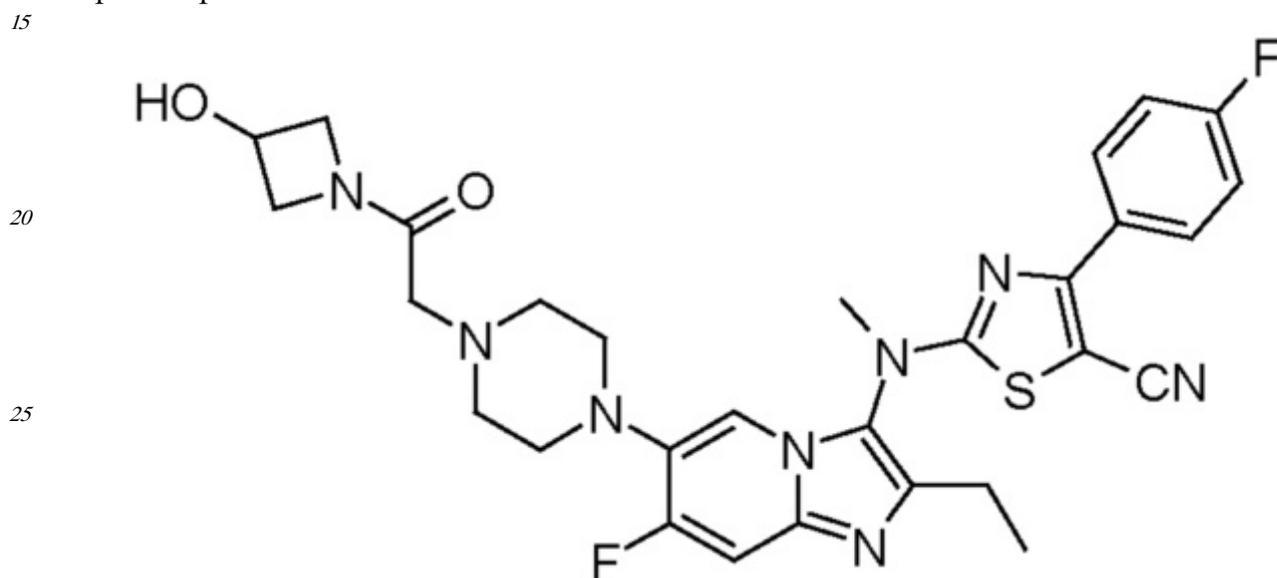
[0501] Промежуточное соединение Gen-10-s получали из промежуточного соединения Gen-9-g и 2-бром-4'-фторацетофенона в условиях общего способа синтеза E1 с последующим удалением вос с использованием общего способа синтеза F5b.

Стадия vi) 2-[4-(2-этил-3-{4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил}метиламино)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]пиперидин-1-ил]-1-(3-гидроксиэтидин-1-ил)этанол

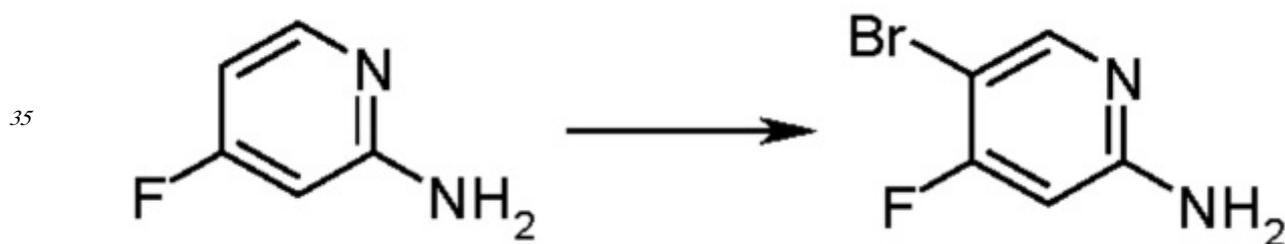


10 [0502] Алкилирование промежуточного соединения Gen-10-s с использованием промежуточного соединения Gen-13-a, следуя общему способу синтеза F8, давало соединение 17.

2.14. Соединение 18: 2-[(2-этил-7-фтор-6-{4-[2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил] пиперазин-1-ил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламино]-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил



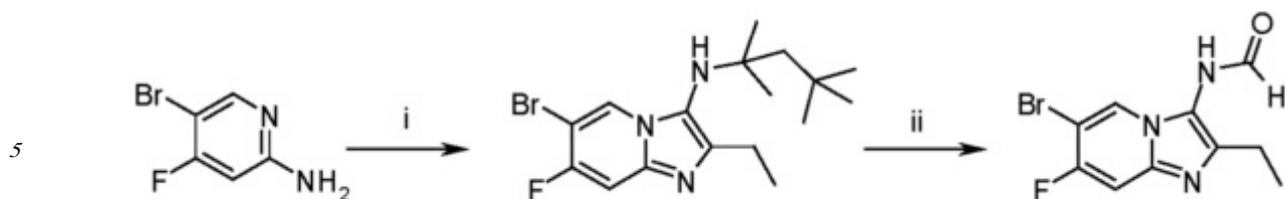
30 Стадия i)



40 [0503] Промежуточное соединение Gen-1-b получали из 2-амино-4-фторпиридина, следуя общему способу синтеза A.

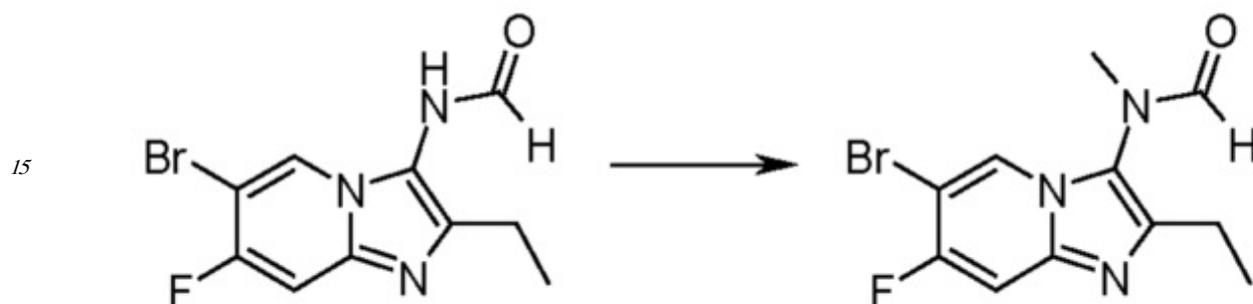
Стадия ii)

45



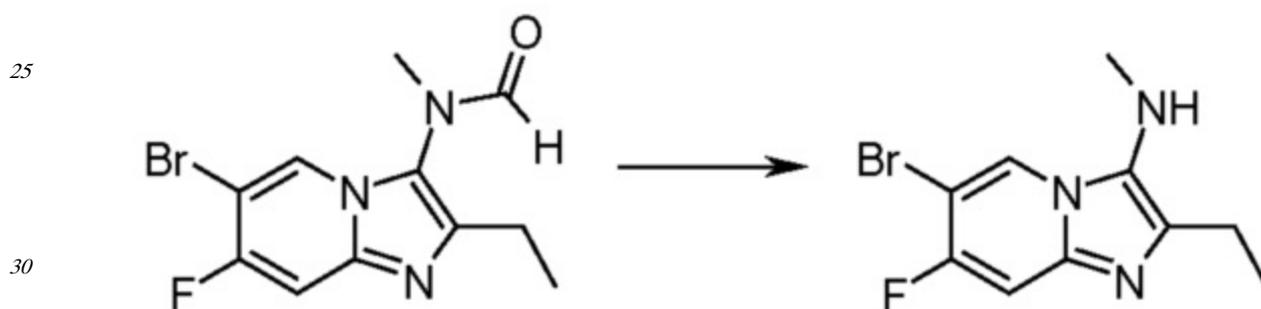
[0504] Промежуточное соединение Gen-2-i получали из промежуточного соединения Gen-1-b и пропиональдегида, следуя общему способу синтеза B1.

10 Стадия iii)



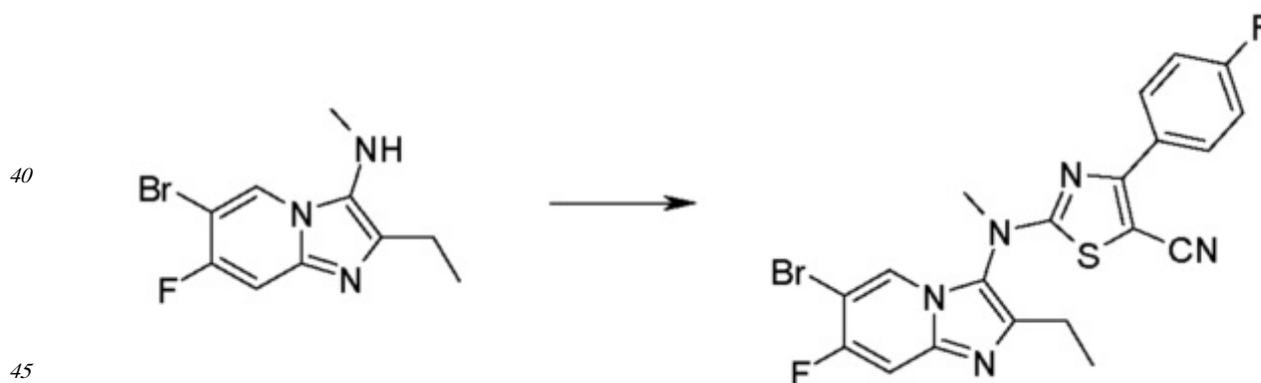
20 [0505] Промежуточное соединение Gen-2-i метилируют йодметаном, следуя общему способу C1, получая промежуточное соединение Gen-3-j.

Стадия iv)



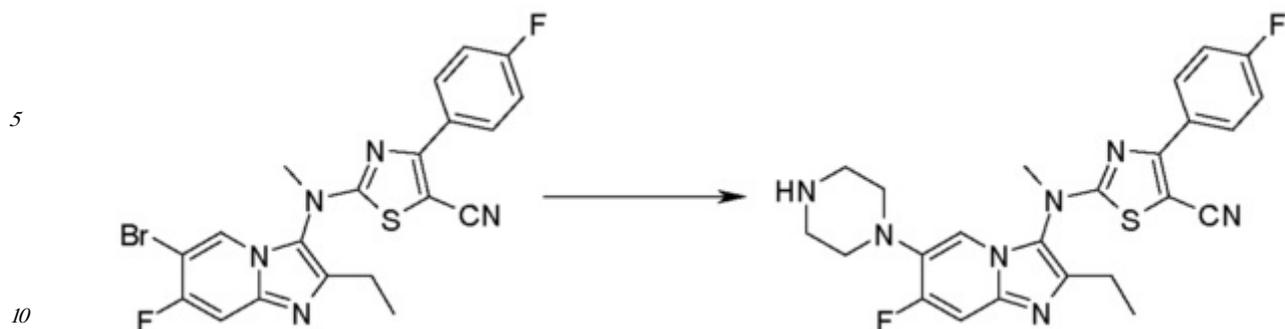
[0506] Формильную группу промежуточного соединения Gen-3-j удаляли в условиях общего способа синтеза D2, получая промежуточное соединение Gen-4-g.

35 Стадия v)



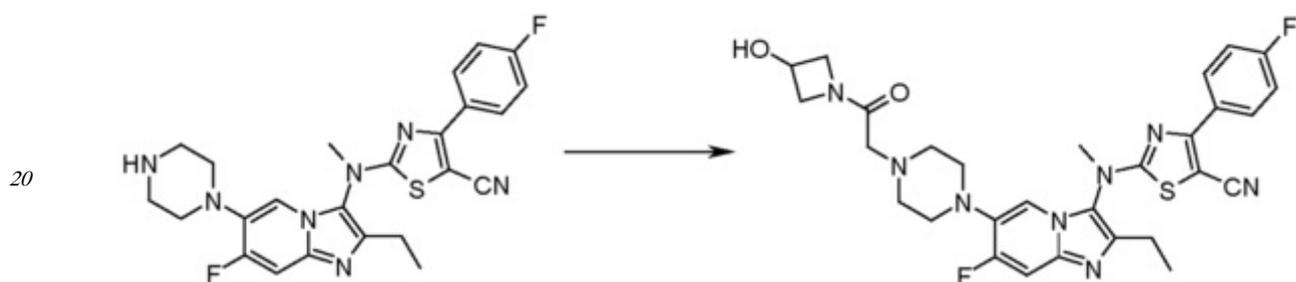
[0507] Осуществление взаимодействия промежуточного соединения Gen-4-g с промежуточным соединением Gen-12-a, следуя общему способу синтеза E2, давало промежуточное соединение Gen-5-u.

Стадия vi)



[0508] Осуществление взаимодействия промежуточного соединения Gen-5-и с пиперазином, следуя общему способу синтеза F1a, давало промежуточное соединение Gen-10-г.

15 Стадия vii)



25 [0509] Алкилирование промежуточного соединения Gen-10-г с использованием Промежуточного соединения Gen-13-а, следуя общему способу синтеза F8, давало соединение 18.

2.15. Соединение 24: 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанон

30

35

40

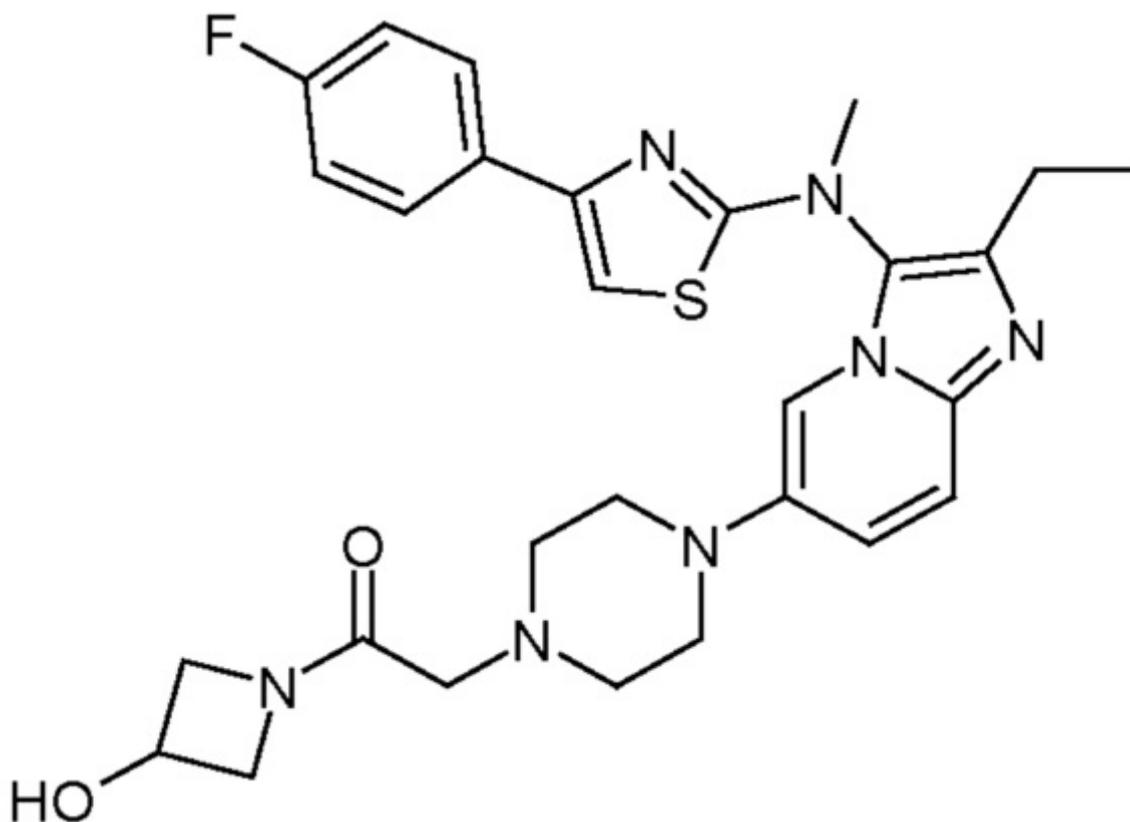
45

5

10

15

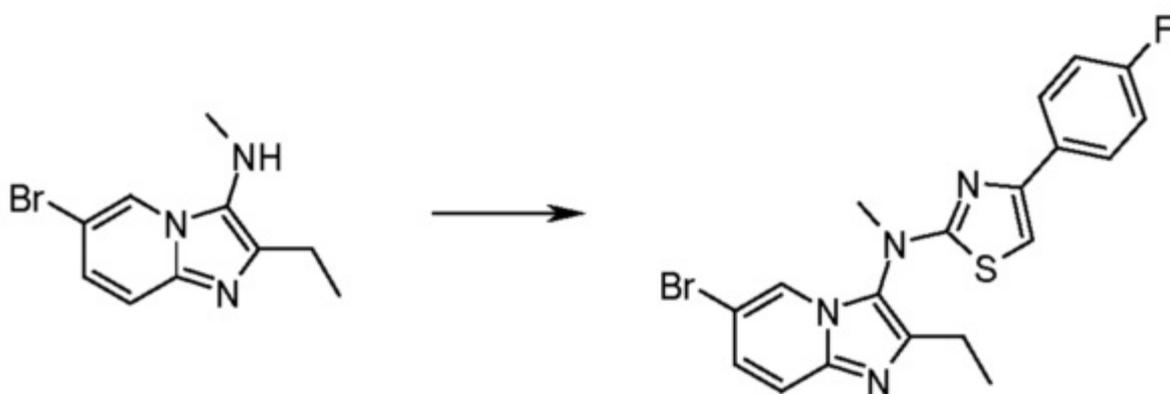
20



Стадия i)

25

30



35

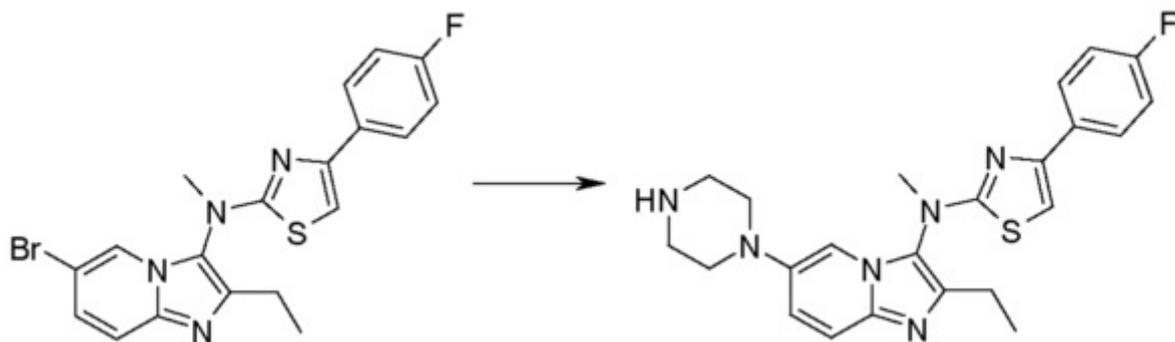
[0510] Промежуточное соединение Gen-5-b (6-бром-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин получали из Gen-4-b (6-бром-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламина и 2-бром-4'-фторафетофенона, следуя общему способу синтеза E1.

40

Стадия ii)

45

5



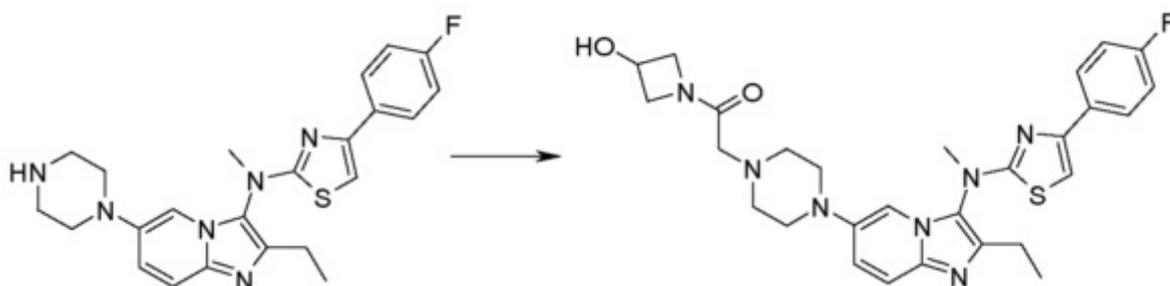
10

[0511] Осуществление взаимодействия промежуточного соединения Gen-5-b с пиперазином, следуя общему способу синтеза F1a, давало промежуточное соединение Gen-10-e 2-этил-6-пиперазин-1-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин.

15

Стадия iii)

20



25

[0512] Алкилирование промежуточного соединения Gen-10-e с использованием промежуточного соединения Gen-13-a, следуя общему способу синтеза F8, давало соединение 24.

2.16. Соединения 25-41

30

[0513] Указанные соединения, перечисленные в таблице II, получали подобно соединению 24, следуя общему способу синтеза F8, используя промежуточные соединения Gen-10-e и соответственно промежуточные соединения Gen-13-g, Gen-13-h, Gen-13-j, Gen-13-d, Gen-13-e, Gen-13-f, 1-(хлорацетил)пирролидин, Gen-13-l, 2-хлорацетамид, Gen-13-c, 2-хлор-N,N-диметилацетамид, этил-2-хлорацетат, этил-2-хлорпропионат, хлорацетонитрил, 5-(хлорметил)-1-циклопропил-1H-тетразол, 2-хлорметилоксазол, 3-

35

(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол.

2.17. Соединение 43: 2-гидроксиэтил-4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилат

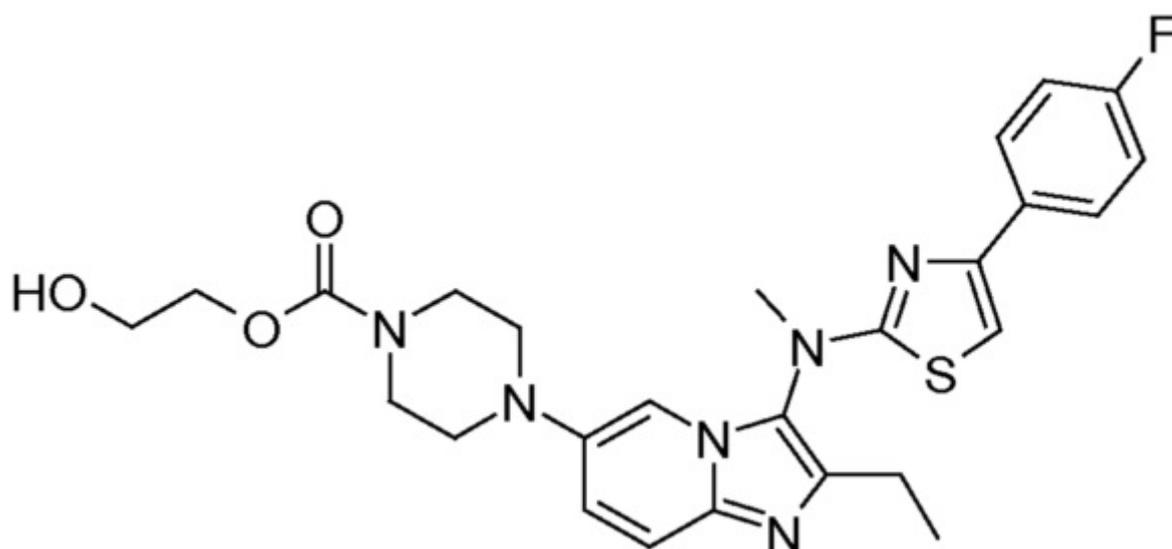
40

45

5

10

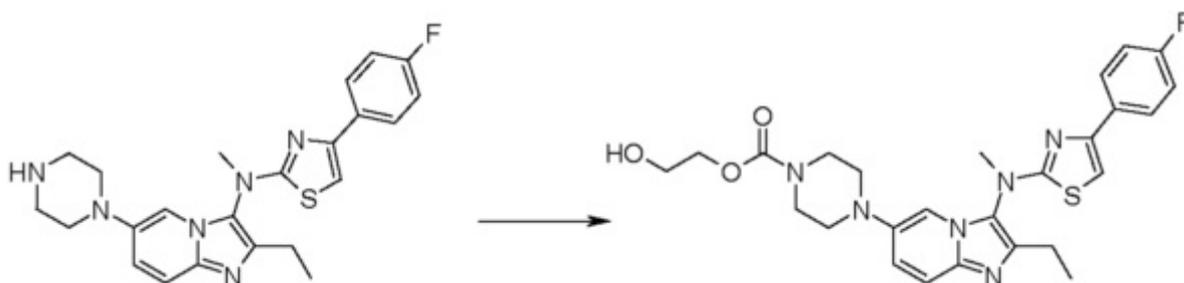
15



[0514] Соединение 43 получали подобно соединению 24 до промежуточного соединения Gen-10-е

20

25



30

35

[0515] ТЕА (89 мкл, 0,64 ммоль, 3 экв.) и карбонат калия (88 мг, 0,64 ммоль, 3 экв.) добавляли к раствору гидрохлоридной соли Gen-10-е (100 мг, 0,21 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл), затем добавляли карбонат этилена (28 мг, 0,32 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем добавляли ДМФА (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 часов. Реакцию гасили добавлением воды. Смесь экстрагировали ДХМ, объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью ДХМ/MeOH от 100/0 до 98/2), получая соединение 43.

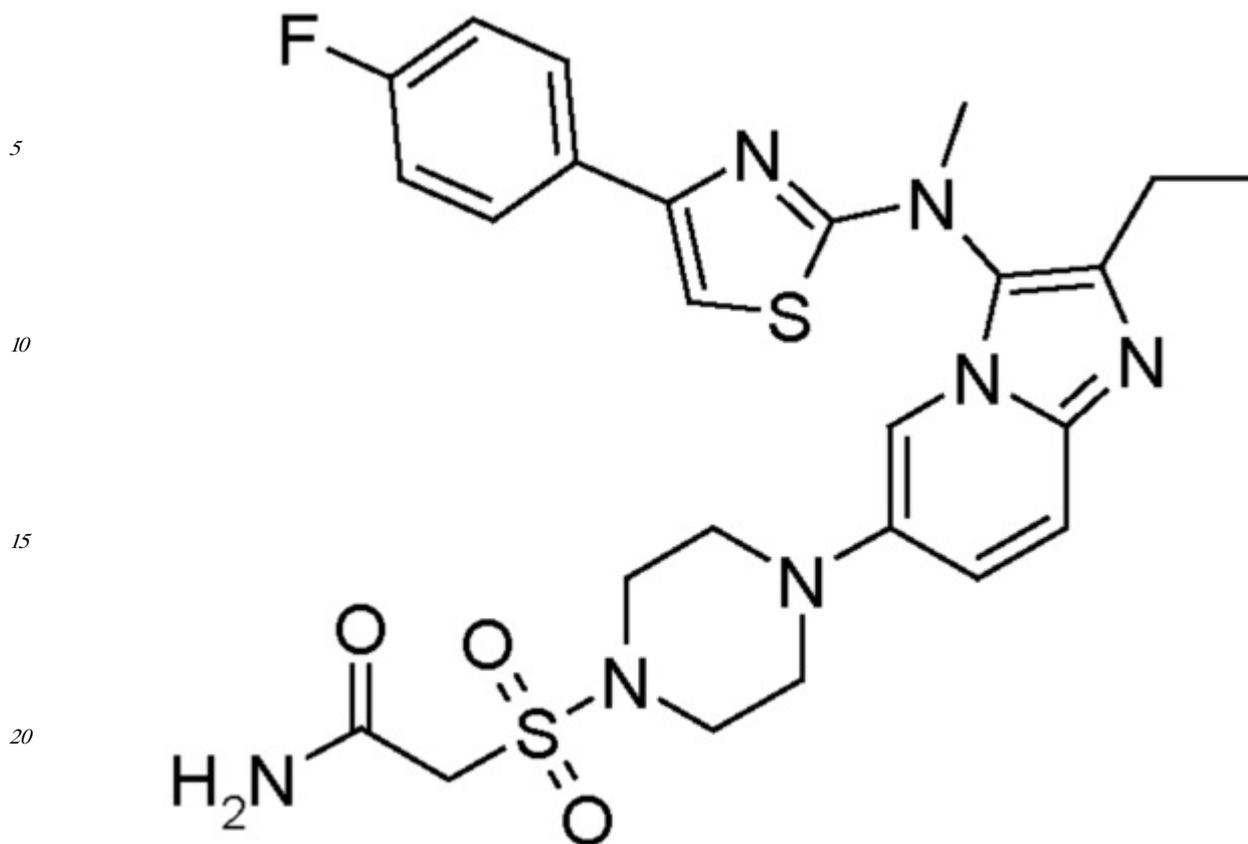
[0516] $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, MeOD- d_4) δ м.д. 7,89 (2H, дд), 7,50-7,34 (3H, м), 7,16-7,05 (2H, м), 6,94 (1H, с), 4,17-4,10 (2H, м), 3,74-3,67 (2H, м), 3,68-3,57 (7H, м), 3,14-2,98 (4H, м), 2,69 (2H, кв), 1,30 (3H, т).

[0517] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 524; m/z М.м. (найдено): 525 (M+1).

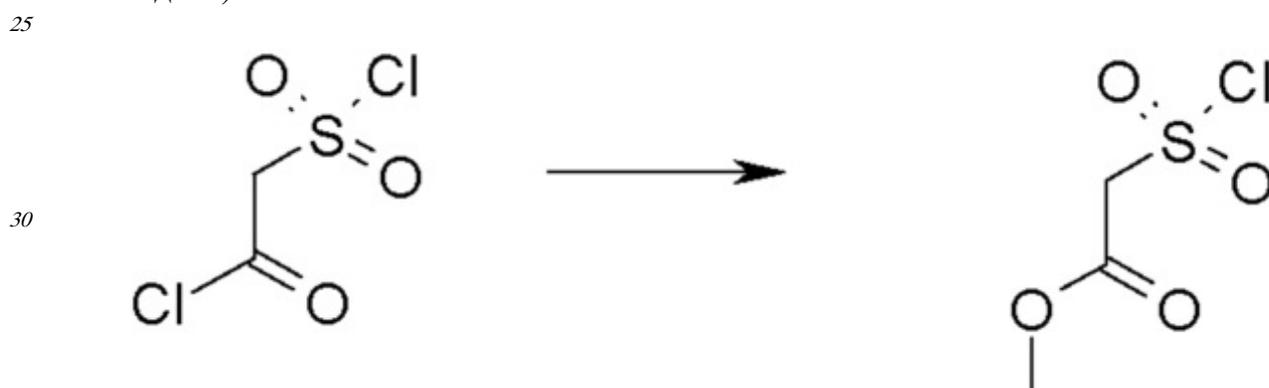
40

2.18. Соединение 61: 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-илсульфонил)ацетамид

45



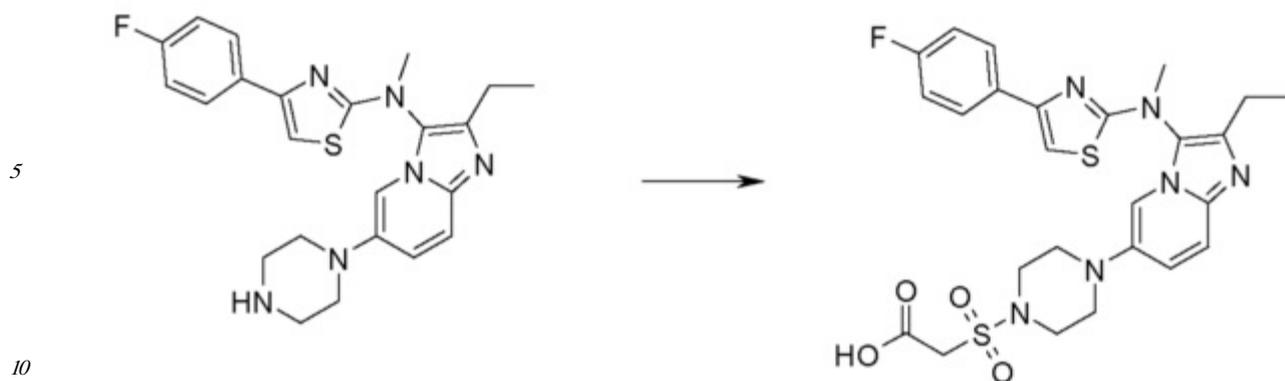
25 Стадия i)



[0518] К раствору хлорсульфонилацетилхлорида (419 мкл, 3,955 ммоль, 1 экв.) в Et₂O (4 мл) при 0°C добавляли MeOH (160 мкл, 3,955 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов, затем концентрировали в вакууме, получая метиловый эфир хлорсульфонилацетилхлорида.

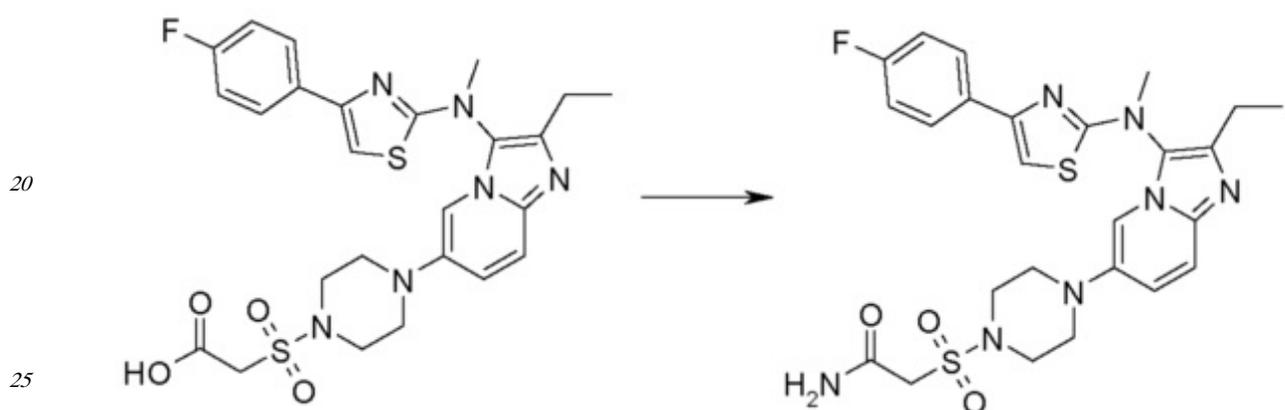
40 Стадия ii)

45



[0519] Соединение 60 получали в результате взаимодействия промежуточного соединения Gen-10-е с метиловым эфиром хлорсульфонилоксусной кислоты, следуя общим способам синтеза F11 и F13.

Стадия iii)

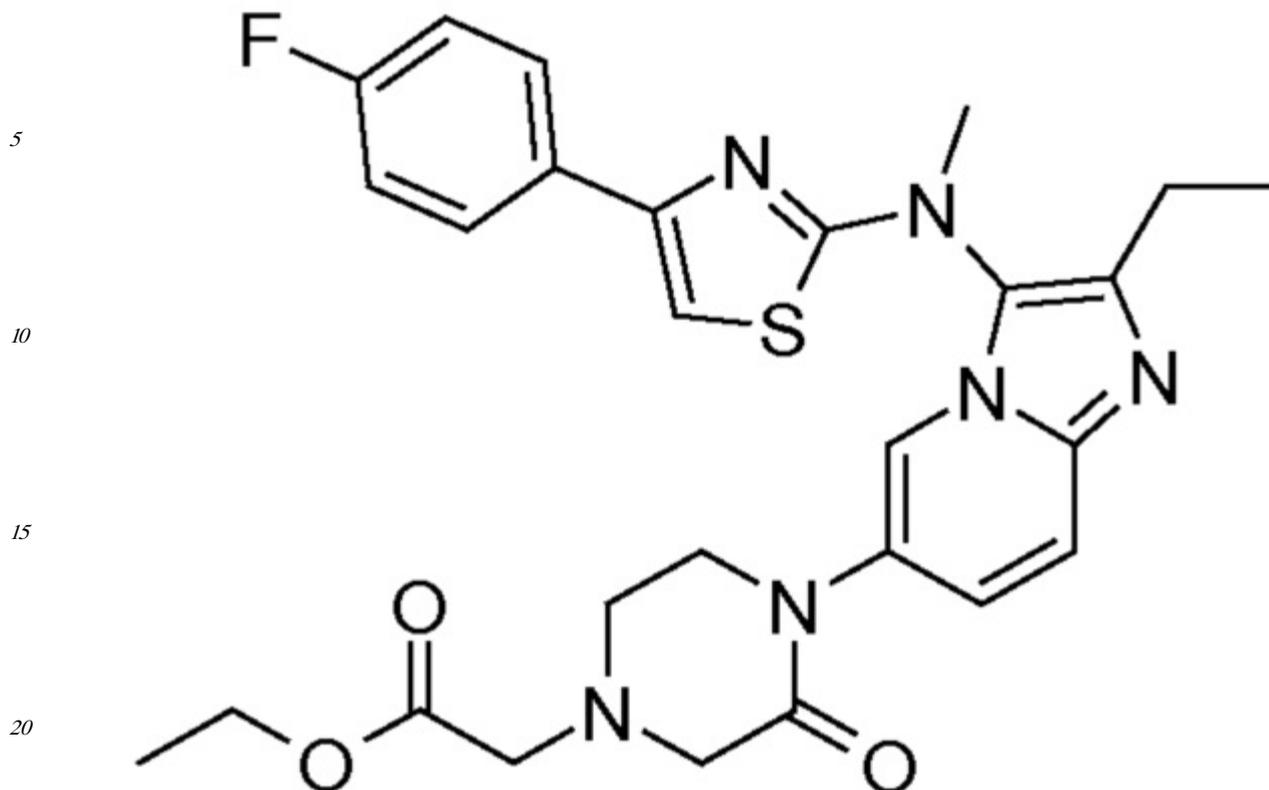


[0520] К раствору соединения 60 (38 мг, 0,068 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) и ТГФ (2 мл) добавляли НОВТ (11 мг, 0,082 ммоль, 1,2 экв.) и EDC.HCl (14 мг, 0,075 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,25 часа, затем добавляли 7 М раствор аммиака в MeOH (2 капли). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, получая соединение 61.

[0521] ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,88-7,85 (2H, м), 7,62 (1H, д), 7,23 (1H, д), 7,17-7,07 (3H, м), 6,70 (1H, с), 6,51 (1H, ушир. с) NH, 5,68 (1H, ушир. с) NH, 3,90 (2H, с), 3,61 (3H, с), 3,56-3,51 (4H, м), 3,18-3,06 (4H, м), 2,75 (2H, кв), 1,34 (3H, т).

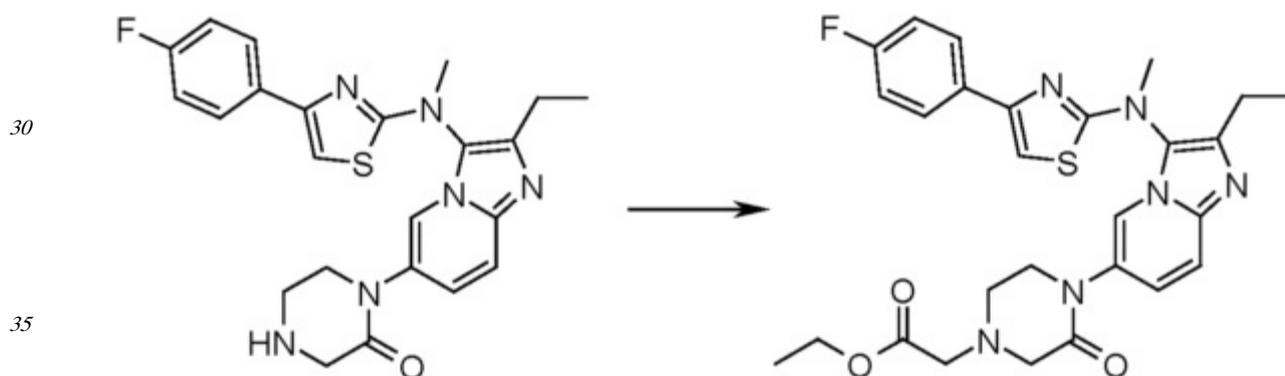
[0522] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 557; m/z М.м. (найдено): 558 (M+1).

2.19. Соединение 64: этил-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-оксопиперазин-1-ил)ацетат



[0523] Соединение 64 получали из промежуточного соединения Gen-5-b и трет-бутилового эфира 3-оксопиперазин-1-карбоновой кислоты, используя способ F4, затем способ F5b, получая 1-(2-этил-3-{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-2-он (Gen-10-d).

25



[0524] К раствору Gen-10-d (60 мг, 0,133 ммоль, 1 экв.) в 4 мл ДМФА при комнатной температуре добавляли 60% NaH в масле (8 мг, 0,199 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем добавляли этилбромацетат (0,018 мл, 0,159 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Водную фазу экстрагировали AcOEt. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором карбоната натрия, насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле, получая соединение 64.

40

45

[0525] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 536; m/z М.м. (найдено): 537 (M+1).

2.20. Соединение 76: 4-(2-этил-3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо

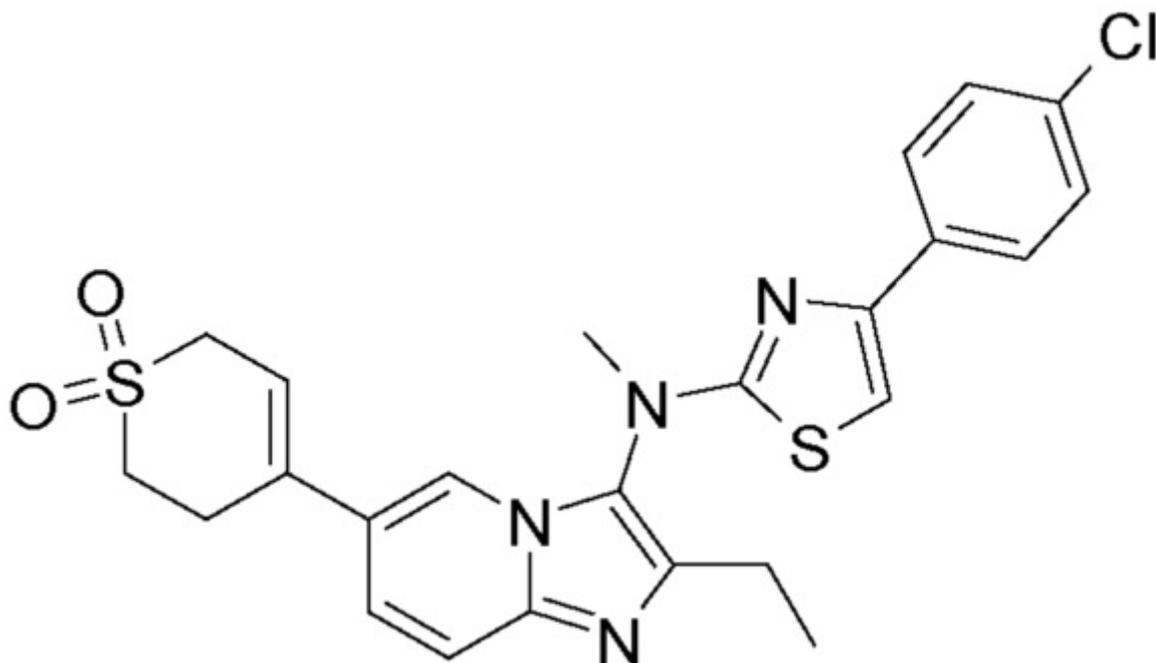
[1,2-а]пиридин-6-ил)-3,6-дигидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксид

5

10

15

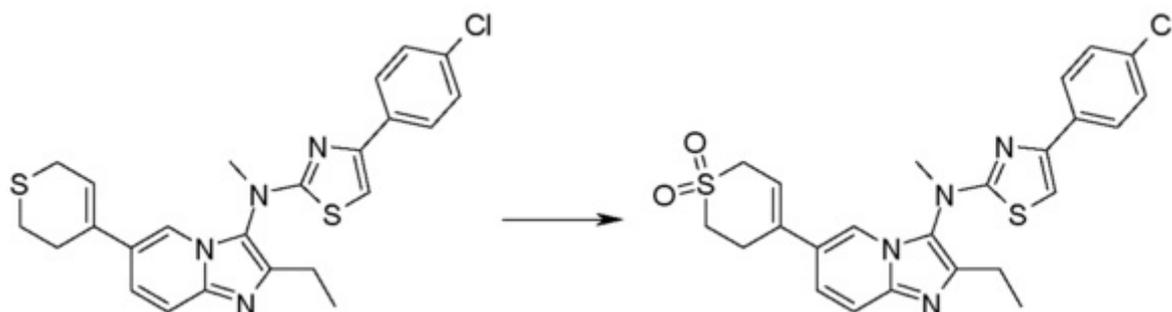
20



[0526] Соединение 76 получали из промежуточного соединения Gen-5-i и 2-(3,6-дигидро-2Н-тиопиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолана, используя способ F2, получая 4-(2-этил-3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3,6-дигидро-2Н-тиопиран (Gen-10-g).

25

30



35

40

[0527] Тетрабутиламмонийную соль оксона (489 мг, 0,3 ммоль, 1,5 экв.) добавляли к раствору 4-(2-этил-3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3,6-дигидро-2Н-тиопирана Gen-10-g (93,5 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (1,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем добавляли насыщенный раствор соли и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, затем объединенные органические слои сушили над

45

сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование ДХМ/МеОН от 100/0 до 98/2), получая соединение 76.

[0528] ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,81 (2Н, д), 7,77 (1Н, ушир. с), 7,61 (1Н, д), 7,37 (2Н, д), 7,29 (1Н, д), 6,76 (1Н, с), 5,90 (1Н, т), 3,79 (2Н, ушир. с), 3,63 (3Н, с), 3,26-3,20 (2Н, м), 3,15-3,07 (2Н, м), 2,77 (2Н, кв), 1,35 (3Н, т).

[0529] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 498 (³⁵Cl), 500 (³⁷Cl); m/z М.м. (найдено): 499 (³⁵Cl M+1), 501 (³⁷Cl M+1).

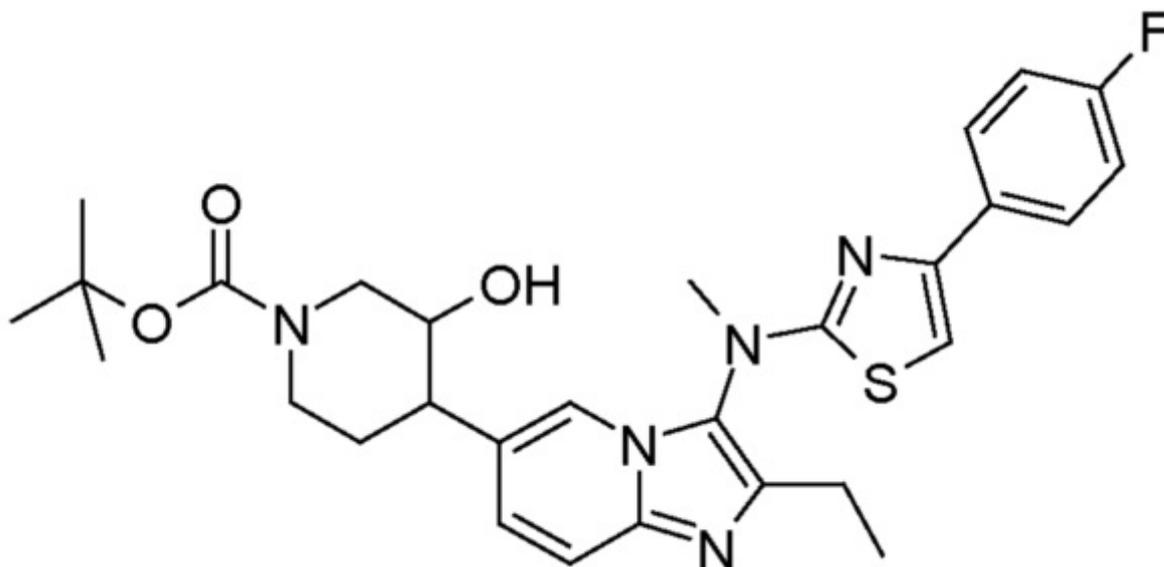
2.21. Соединение 78: трет-Бутил-4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)

амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат

5

10

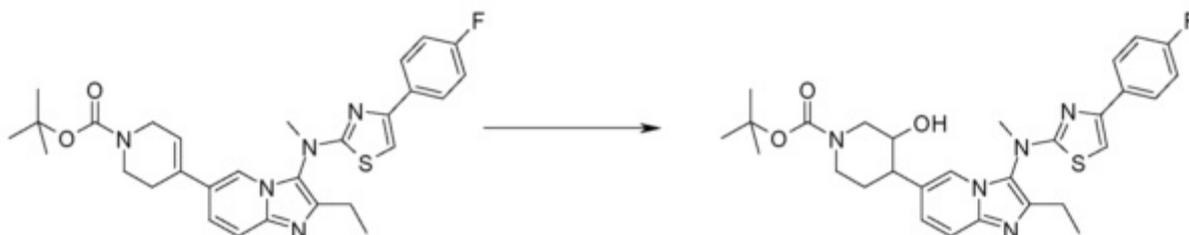
15



20

[0530] Соединение 78 получали из промежуточного соединения Gen-5-с и трет-Бутилового эфира 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)пиперидин-1-карбонической кислоты с использованием способа F2, получая трет-бутиловый эфир 4-(2-этил-3-{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбонической кислоты.

25



30

[0531] К раствору трет-бутилового эфира 4-(2-этил-3-{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбонической кислоты (0,15 г, 0,28 ммоль, 1 экв.) в 6 мл ТГФ при 0°C в атмосфере азота добавляли 1 М NH₃.ТГФ в ТГФ (2,81 мл, 2,81 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 часов, затем при комнатной температуре в течение 14 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли 2 М NaOH (6 мл) и 30% водный раствор H₂O₂ (6 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и ТГФ удаляли в вакууме. Оставшуюся водную фазу три раза экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гептан/EtOAc: от 100/0 до 40/60), получая соединение 78.

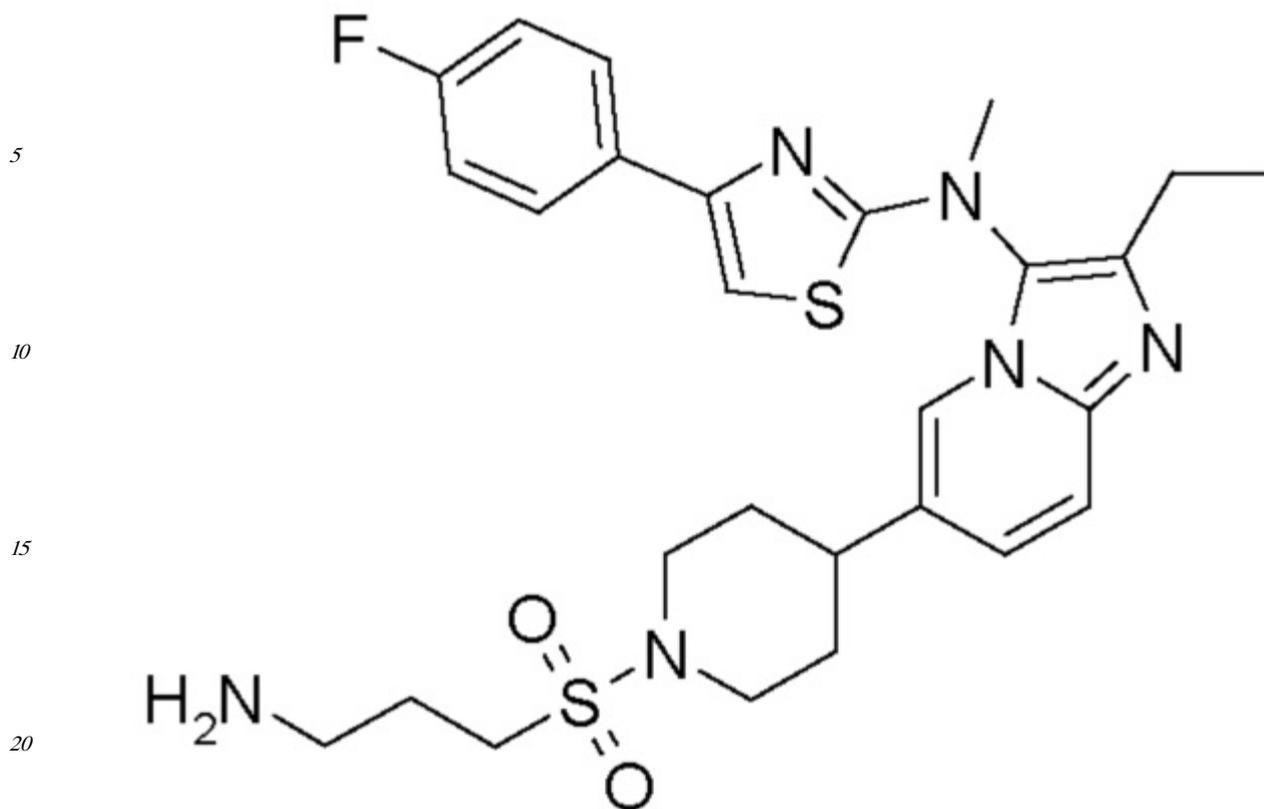
40

45

[0532] ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.д. 8,04 (1H, д), 7,96-7,92 (2H, м), 7,65-7,61 (1H, м), 7,57-7,54 (1H, м), 7,10 (2H, т), 7,03 (1H, с), 4,37-4,33 (1H, м), 4,19-4,16 (1H, м), 3,75-3,61 (4H, м), 2,91-2,78 (3H, м), 2,73-2,60 (2H, м), 1,91-1,66 (2H, м), 1,52 (9H, д), 1,39 (3H, т).

[0533] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 551; m/z М.м. (найдено): 552 (M+1).

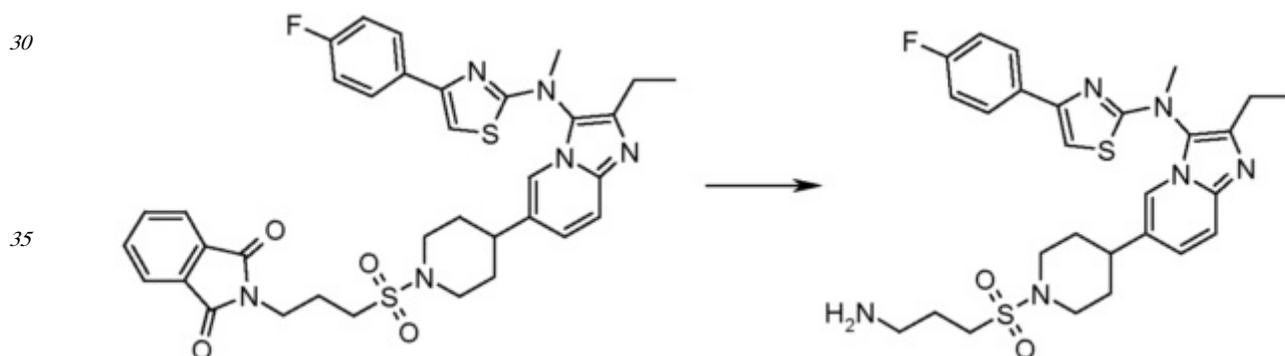
2.22. Соединение 90: N-(6-(1-(3-аминопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин



Стадия i)

25 [0534] Осуществление взаимодействия промежуточного соединения Gen-10-с и 3-хлорпропан-1-сульфонилхлорида, следуя способу F11, затем общему способу синтеза F12а с использованием фталимида, давало промежуточное соединение Gen-10-р.

Стадия ii) {6-[1-(3-аминопропан-1-сульфонил)пиперидин-4-ил]-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил}-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин



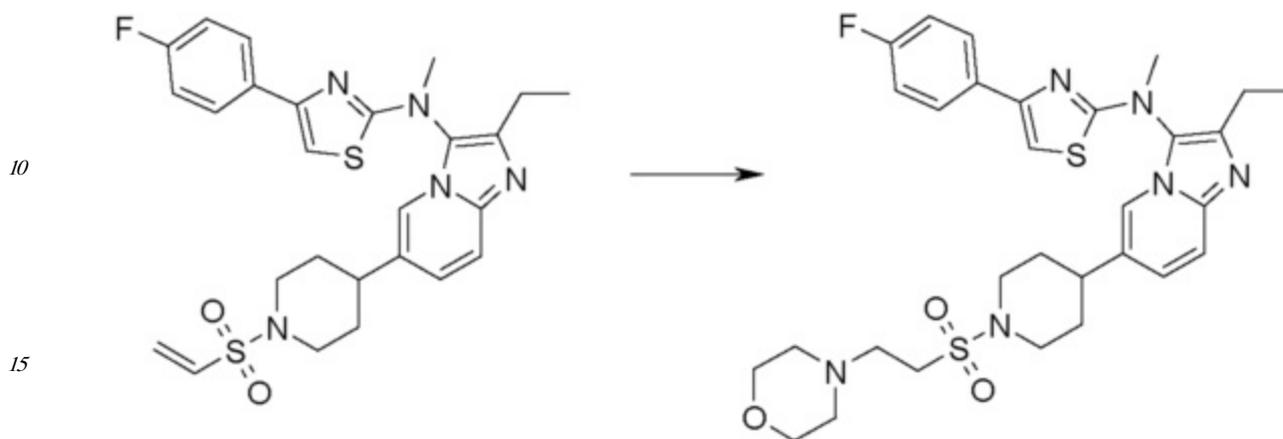
40 [0535] К раствору промежуточного соединения Gen-10-р (0,053 г, 0,077 ммоль, 1 экв.) в 4 мл EtOH при комнатной температуре добавляли гидрат гидразина (0,013 мл, 0,270 ммоль, 3,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали 2 часа при 90°C и при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток собирали, используя ДХМ и насыщенный раствор Na₂CO₃. Водную фазу экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование ДХМ/MeOH), получая соединение 90.

45 [0536] ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,85 (2H, дд), 7,61 (1H, с), 7,57 (1H, д), 7,19-

7,02 (3H, м), 6,67 (1H, с), 3,92 (2H, ушир. д), 3,61 (3H, с), 3,16-3,02 (1H, м), 3,01-2,69 (7H, м), 2,68-2,51 (1H, м), 2,11-1,97 (2H, м), 1,96-1,87 (2H, м), 1,86-1,66 (2H, м), 1,34 (3H, т).

[0537] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 556; m/z М.м. (найдено): 557 (M+1).

2.23. Соединение 91: N-(2-этил-6-(1-(2-морфолиноэтилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин

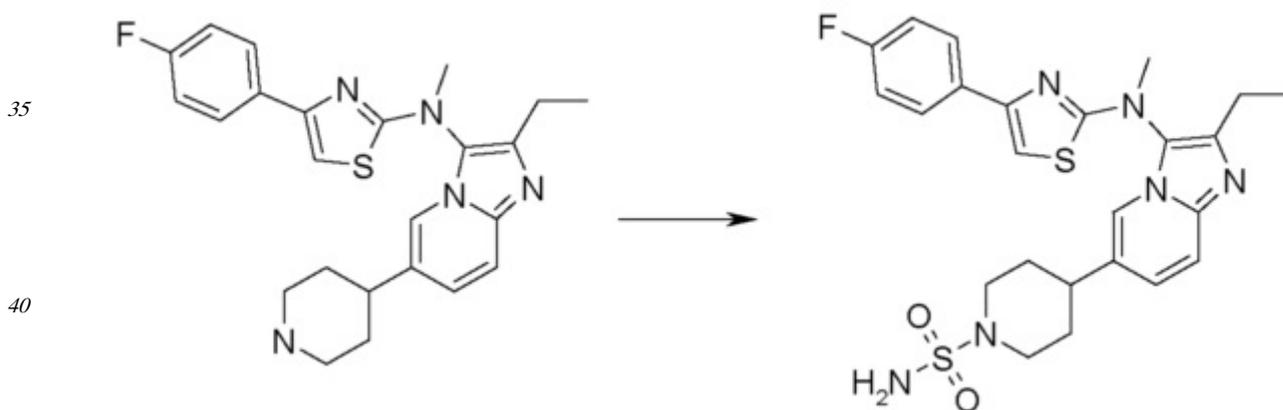


[0538] К раствору Gen-10-у (0,026 г, 0,049 ммоль, 1 экв.) в 2 мл MeCN при комнатной температуре добавляли морфолин (0,013 мл, 0,148 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут при комнатной температуре, затем добавляли этилбромацетат (0,009 мл, 0,079 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 4,5 часа и при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью ДХМ/MeOH: от 100/0 до 98/2), получая соединение 91.

[0539] ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ м.д. 7,99-7,81 (3H, м), 7,51 (2H, дд), 7,10 (2H, т), 6,96 (1H, с), 3,84 (2H, д), 3,75-3,58 (7H, м), 3,24 (2H, т), 2,95 (2H, т), 2,89-2,66 (5H, м), 2,55 (4H, ушир. с), 1,92 (2H, д), 1,85-1,67 (2H, м), 1,32 (3H, т).

[0540] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 612; m/z М.м. (найдено): 613 (M+1).

2.24. Соединение 92: 4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-сульфонамид



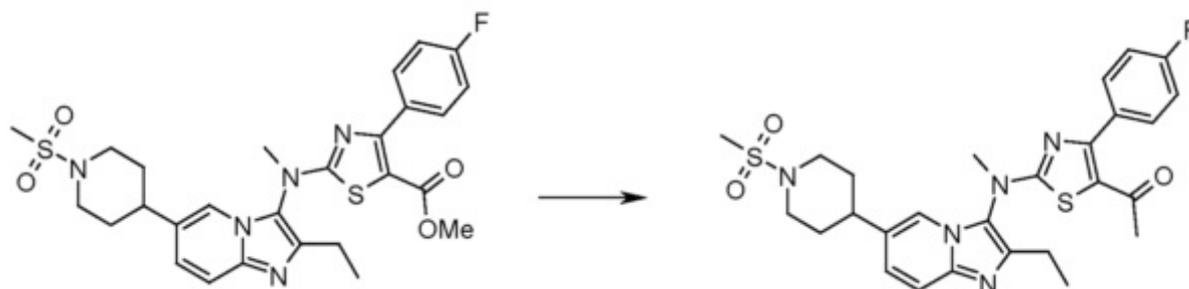
[0541] К раствору Gen-10-с (0,05 г, 0,115 ммоль, 1 экв.) в диоксане (2 мл) добавляли сульфамид (0,039 г, 0,402 ммоль, 3,5 экв.). Реакционную смесь нагревали при 110°C, используя микроволновое излучение, в течение 45 минут. После охлаждения к реакционной смеси добавляли воду и EtOAc, водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором

соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая соединение 92.

[0542] ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ м.д. 7,93-7,84 (3H, м), 7,53 (1H, дд), 7,40 (1H, дд), 7,11 (2H, т), 6,94 (1H, с), 3,75 (2H, д), 3,62 (3H, с), 2,76-2,66 (5H, м), 1,90 (2H, ушир. д), 1,83 (2H, кв.д), 1,32 (3H, т).

[0543] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 514; m/z М.м. (найдено): 515 (M+1).

2.25. Соединение 105: 1-(2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-ил)этанон



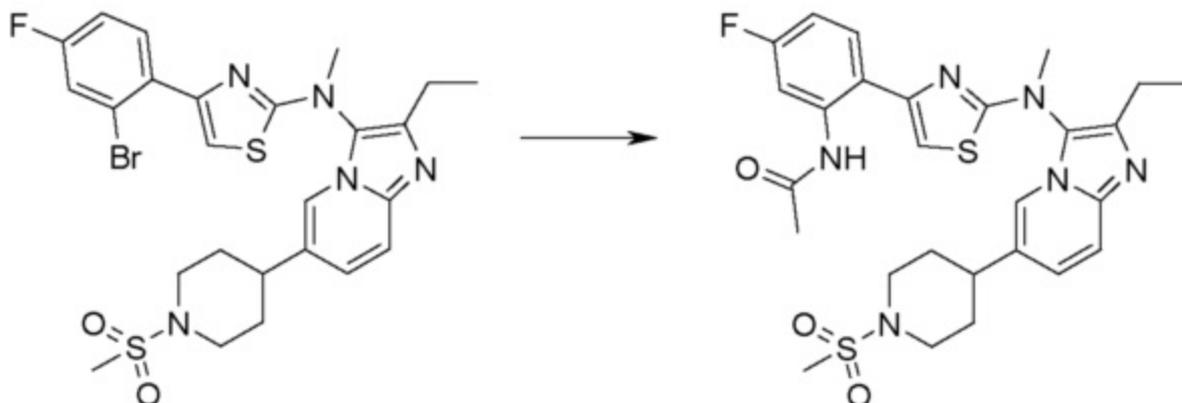
[0544] К раствору соединения 104 (0,06 г, 0,11 ммоль, 1 экв.) в 2 мл ТГФ при -78°C в атмосфере аргона по каплям добавляли 1,6 М MeLi в Et_2O (0,1 мл, 0,16 ммоль, 1,45 экв.).

Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 суток. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония, водную фазу экстрагировали AcOEt . Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая соединение 105.

[0545] ^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ м.д. 7,96 (1H, с), 7,69-7,60 (2H, м), 7,55 (1H, д), 7,44 (1H, дд), 7,23 (2H, т), 3,85 (2H, д), 3,59 (3H, с), 2,91-2,81 (5H, м), 2,80-2,68 (3H, м), 2,00 (3H, с), 1,99-1,92 (2H, м), 1,91-1,77 (2H, м), 1,33 (3H, т).

[0546] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 555; m/z М.м. (найдено): 556 (M+1).

2.26. Соединение 106: N-(2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)тиазол-4-ил)-5-фторфенил)ацетамид



[0547] К промежуточному соединению Gen-10-al (0,07 г, 0,118 ммоль, 1 экв.), ацетамиду (0,009 г, 0,141 ммоль, 1,2 экв.), карбонату цезия (0,054 г, 0,165 ммоль, 1,4 экв.), Xantphos (0,010 г, 0,017 ммоль, 0,15 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,006 г, 0,006 ммоль, 0,05 экв.) в герметично закрытой пробирке в атмосфере аргона добавляли дегазированный диоксан.

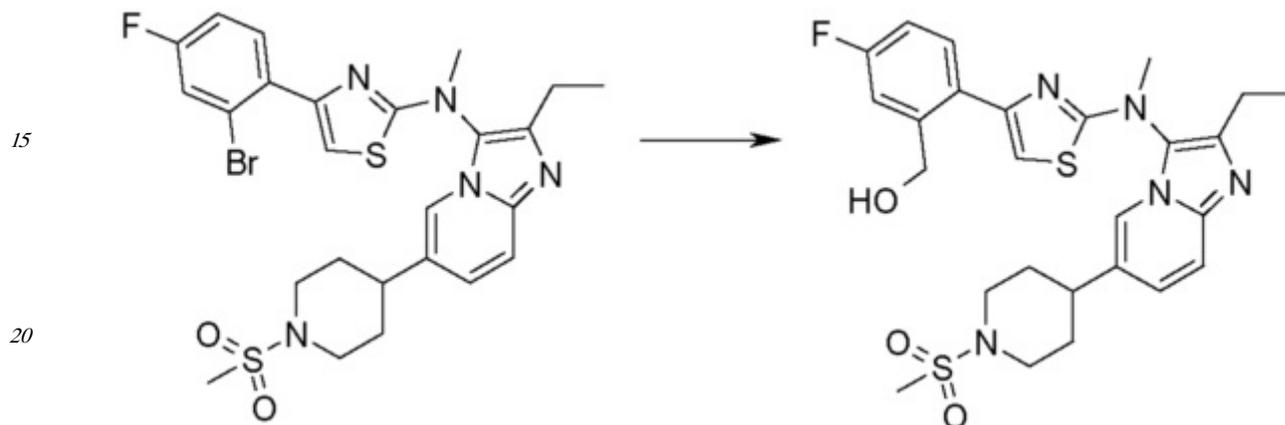
Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 6 часов. После охлаждения до

комнатной температуры, реакционную смесь фильтровали на Celpure® P65 и остаток промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме и сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью ДХМ/MeOH), получая соединение 106.

5 [0548] ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 11,56 (1H, ушир. с), 8,43 (1H, д), 7,66 (1H, д), 7,61 (1H, с), 7,55 (1H, дд), 7,22 (1H, д), 6,84-6,73 (2H, м), 3,96 (2H, д), 3,63 (3H, с), 2,87-2,71 (7H, м), 2,71-2,54 (1H, м), 2,09 (3H, с), 2,02-1,92 (2H, м), 1,91-1,77 (2H, м), 1,37 (3H, т).

[0549] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 570; m/z М.м. (найдено): 571 (M+1)

10 2.27. Соединение 107: (2-(2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)тиазол-4-ил)-5-фторфенил)метанол



[0550] К раствору промежуточного соединения Gen-10-al (0,050 г, 0,084 ммоль, 1 экв.) в 0,84 мл ТГФ при -78°С в атмосфере аргона по каплям добавляли 1,3 М iPrMgCl.LiCl в ТГФ (0,32 мл, 0,421 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь нагревали от -78°С до 0°С в течение 1 часа, затем добавляли 1,3 М iPrMgCl.LiCl в ТГФ (0,32 мл, 0,421 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 часа. В указанной точке добавляли параформальдегид (0,025 г, 0,843 ммоль, 10 экв.) и реакционную смесь оставляли при перемешивании на ночь. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и затем фильтровали через целит. Две фазы фильтрата разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая соединение 107.

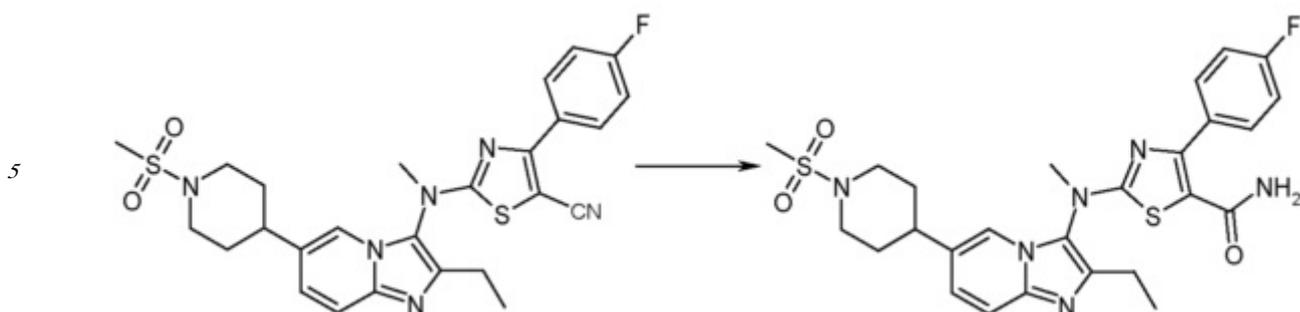
35

[0551] ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,61 (2H, дд), 7,53 (1H, дд), 7,17 (2H, тд), 7,05 (1H, тд), 6,64 (1H, с), 4,60 (2H, д), 3,97 (2H, д), 3,58 (3H, с), 2,87-2,59 (8H, м), 2,05-1,76 (4H, м), 1,36 (3H, т).

[0552] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 543; m/z М.м. (найдено): 544 (M+1).

40 2.28. Соединение 137: 2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбоксамид

45



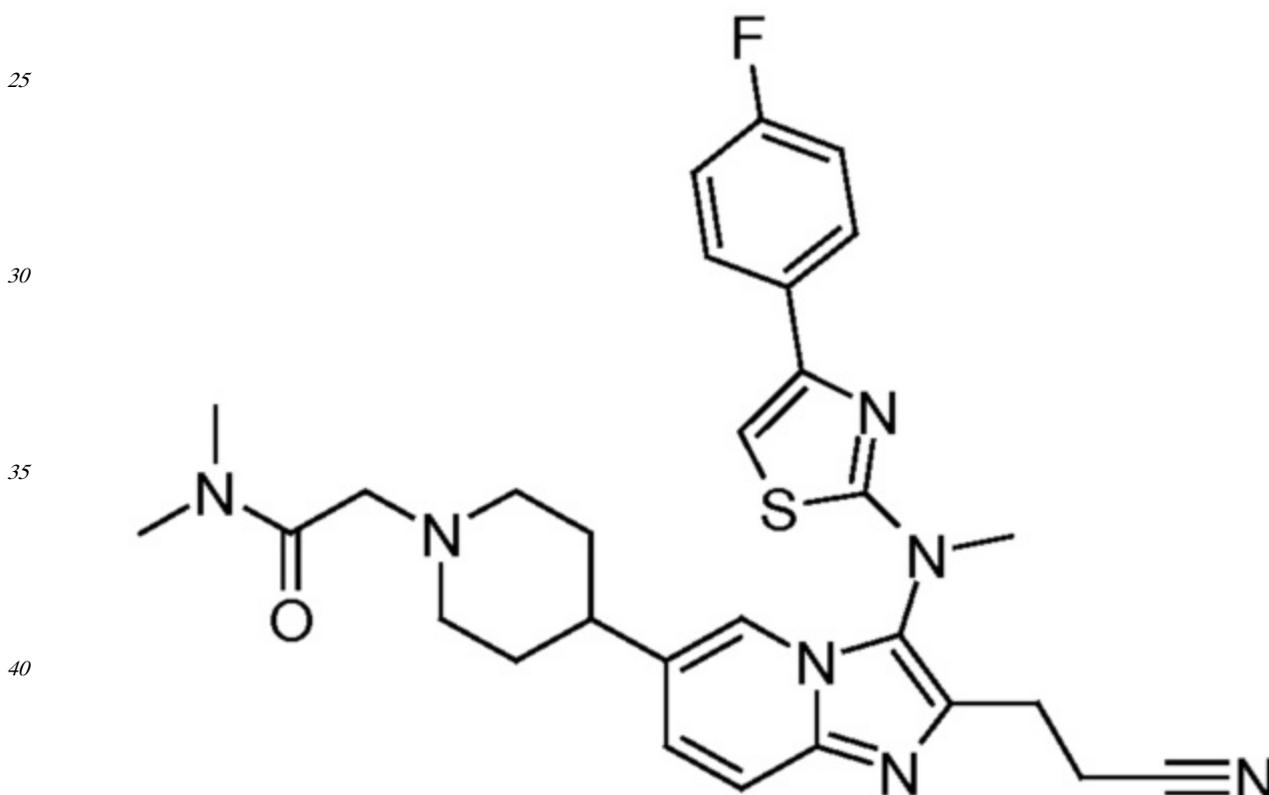
10 [0553] Раствор соединения 136 (0,050 г, 0,093 ммоль, 1 экв.) в H_2SO_4 (208 мкл, 3,90 ммоль, 42 экв.) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем в реакционную смесь добавляли воду и реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Неочищенный продукт фильтровали и дважды промывали водой. Полученное твердое вещество сушили в вакууме в течение 48 часов, получая соединение

15 137.

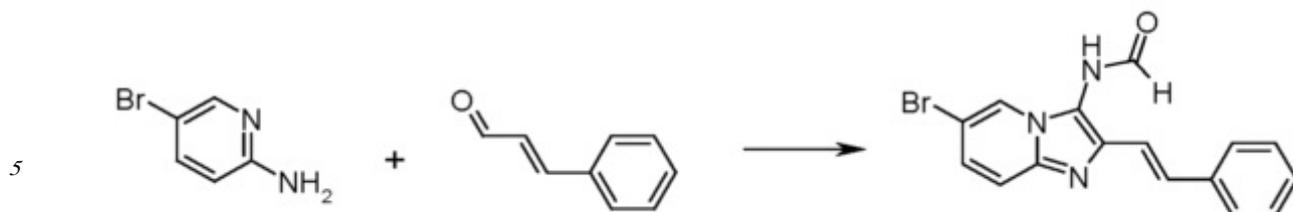
[0554] 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,10 (1H, с), 7,75 (2H, т), 7,54 (1H, д), 7,36 (1H, д), 7,25 (2H, т), 3,68 (2H, д), 3,50 (3H, с), 3,30 (2H, с) NH_2 , 2,89 (3H, с), 2,82-2,71 (3H, м), 2,63 (2H, кв), 1,92-1,83 (2H, м), 1,81-1,71 (2H, м), 1,25 (3H, т).

20 ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 556; m/z М.м. (найдено): 557 (M+1).

2.29. Соединение 174: 2-(4-(2-(2-цианоэтил)-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид

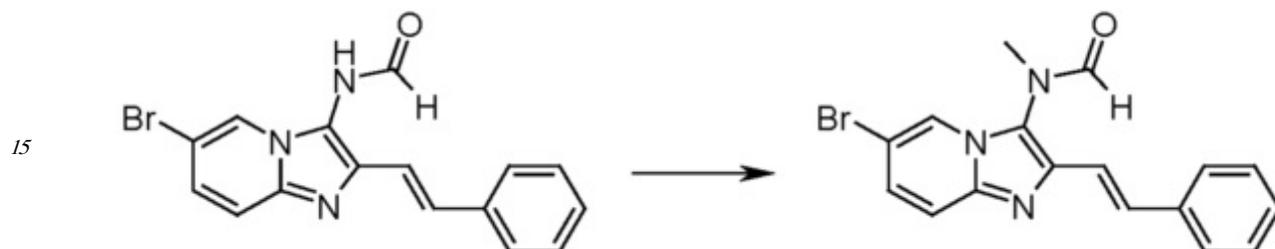


45 Стадия i)



[0555] Взаимодействие 2-амино-5-бромпиридина с Z-циннамальдегидом согласно общему способу В1 давало промежуточное соединение Gen-2-g (E)-N-(6-бром-2-стирилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)формамид.

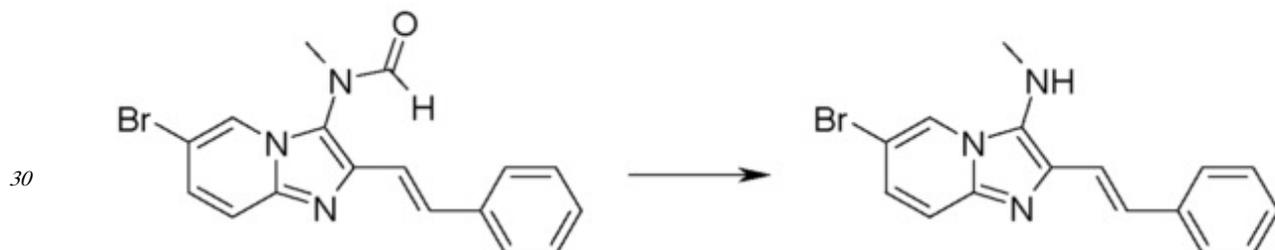
10 Стадия ii)



[0556] Метилирование промежуточного соединения Gen-2-g, следуя общему способу С1, приводило к промежуточному соединению Gen-3-g (E)-N-(6-бром-2-стирилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилформамиду.

[0557] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 355 (⁷⁹Br), 357 (⁸¹Br); m/z (найдено): 356 (⁷⁹Br M+1), 358 (⁸¹Br M+1).

25 Стадия iii)



[0558] Деформилирование промежуточного соединения Gen-3-g осуществляли согласно способу D1, получая промежуточное соединение Gen-4-f (E)-6-бром-N-метил-2-стирилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин.

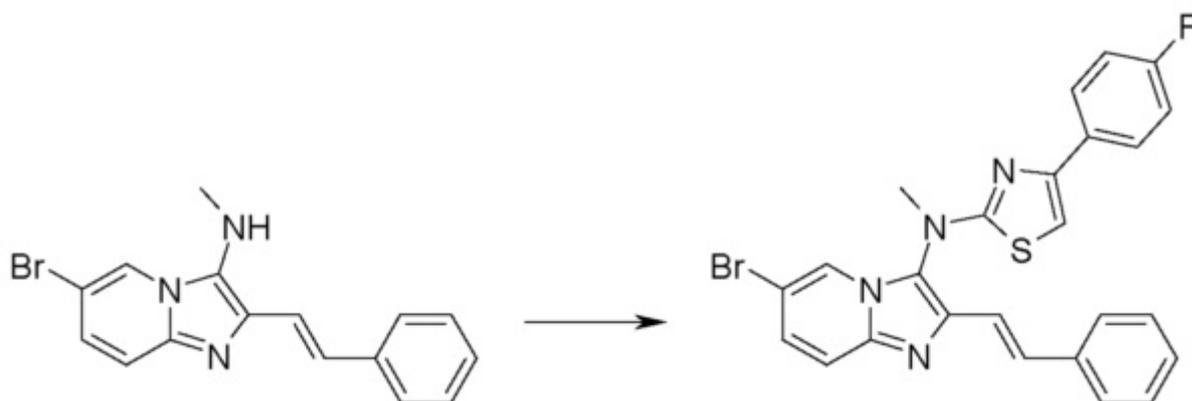
[0559] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 327 (⁷⁹Br), 329 (⁸¹Br); m/z (найдено): 328 (⁷⁹Br M+1), 330 (⁸¹Br M+1)

40 Стадия iv)

45

5

10



15

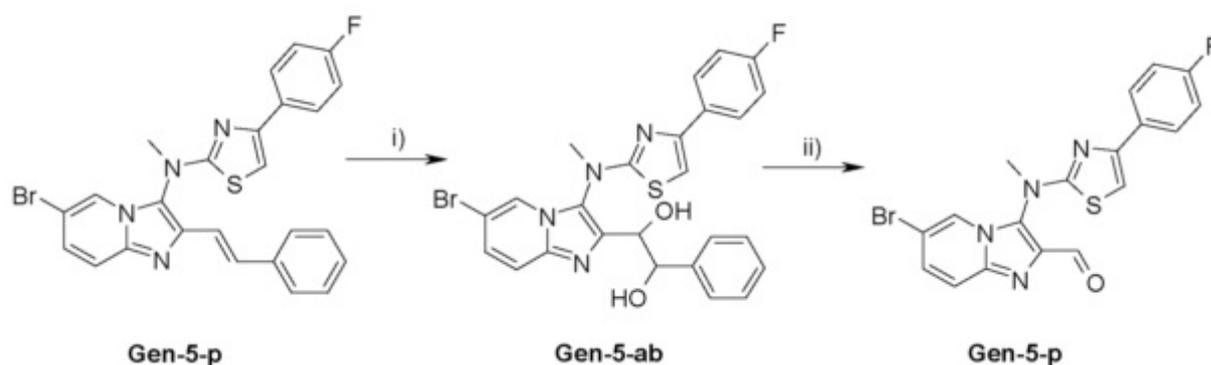
[0560] Промежуточное соединение Gen-4-f подвергли взаимодействию с 2-бром-1-(4-фторфенил)этанолом согласно общему способу E1, что приводило к получению промежуточного соединения Gen-5-p (E)-N-(6-бром-2-стирилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина.

[0561] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 504 (^{79}Br), 506 (^{81}Br); m/z (найдено): 505 (^{79}Br M+1), 507 (^{81}Br M+1).

Стадия v)

20

25



30

Стадия i)

35

[0562] К раствору промежуточного соединения Gen-5-p (16,2 г, 32,1 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (500 мл), охлажденному при 3°C, добавляли тетроксид осмия (в t-BuOH, 14,6 г, 1,44 ммоль, 0,045 экв.). Добавляли N-метилморфолин-4-оксид (8,6 г, 63,6 ммоль, 2 экв.) и реакционную смесь оставляли перемешиваться. Через 20 минут добавляли дополнительную порцию N-метилморфолин-4-оксида (4,3 г, 31,8 ммоль, 1 экв.), такую процедуру осуществляли 7 раз (до тех пор, когда наблюдали полное превращение исходного вещества). Реакцию гасили добавлением воды (500 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование ДХМ/MeOH от 99,5/0,5 до 95/5), получая промежуточное соединение Gen-5-q (6-бром-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбальдегид) и Gen-5-ab 1-(6-бром-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-2-фенилэтан-1,2-диол.

40

[0563] Gen-5-q ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 430 (^{79}Br), 432 (^{81}Br); m/z (найдено): 431 (^{79}Br M+1), 433 (^{81}Br M+1).

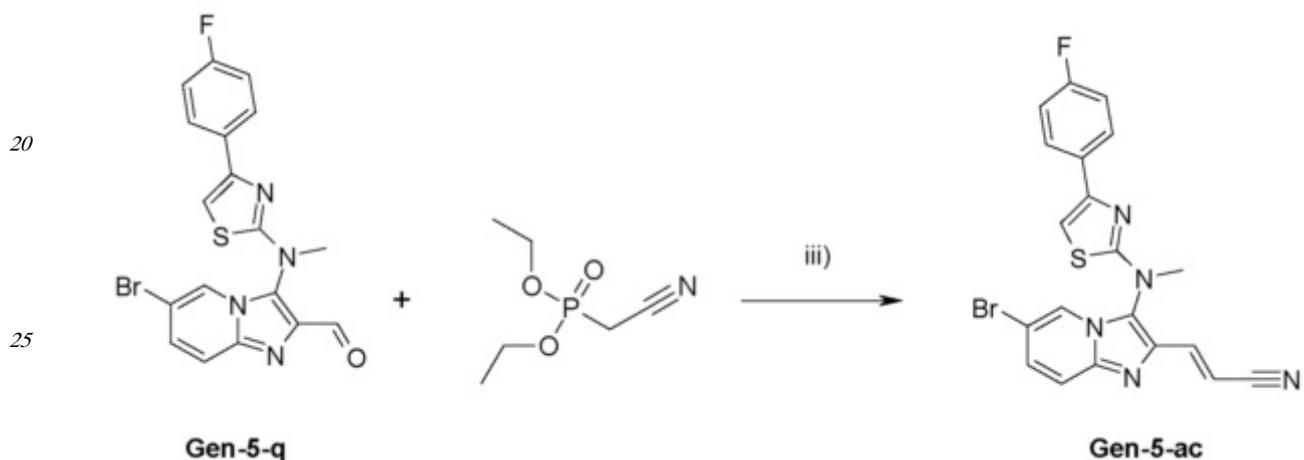
[0564] Gen-5-ab ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 538 (^{79}Br), 540 (^{81}Br); m/z (найдено): 539 (^{79}Br M+1), 541 (^{81}Br M+1).

Стадия ii)

[0565] Раствор 1-(6-бром-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-
 а]пиридин-2-ил)-2-фенилэтан-1,2-диола (Gen-5-ab) (10,8 г, 20 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (500
 мл) охлаждали до -4°C . Добавляли тетраацетат свинца (высушенный перед
 5 использованием, 13,3 г, 30 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали при -4°C в течение 0,5 часа.
 Реакцию гасили добавлением воды (500 мл). Смесь фильтровали и слои фильтрата
 разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ (2×200 мл). Объединенные органические
 слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт
 10 очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гептан/EtOAc от 100/0
 до 50/50), получая дополнительное количество промежуточного соединения Gen-5-q 6-
 бром-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-
 карбальдегида.

[0566] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 430 (^{79}Br), 432 (^{81}Br); m/z (найдено): 431 (^{79}Br M+
 1), 433 (^{81}Br M+1).

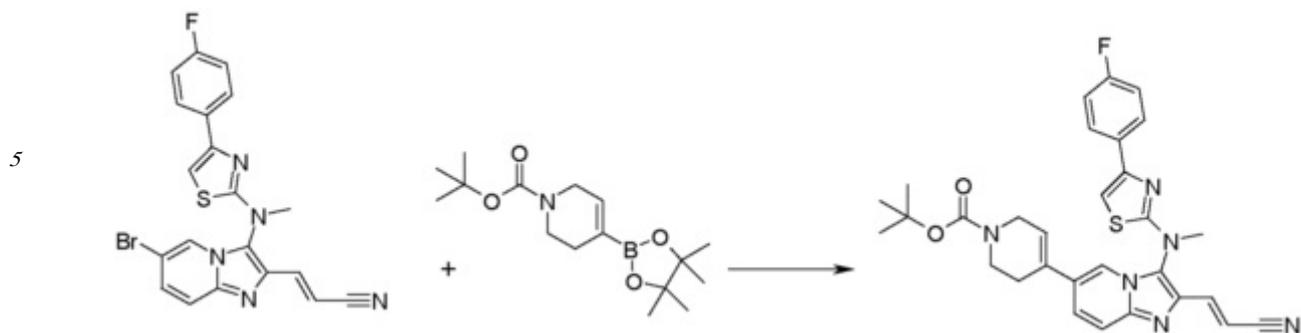
Стадия iii)



[0567] Гидрид натрия (60% суспензия в масле, 55,2 мг, 1,38 ммоль, 1,15 экв.) добавляли
 30 к раствору диэтилцианометилфосфоната (234 мг, 1,32 ммоль, 1,1 экв.) в безводном ТГФ
 (5 мл). Полученную в результате белую суспензию перемешивали в течение 10 минут
 при комнатной температуре и затем охлаждали до -78°C . Добавляли промежуточное
 соединение Gen-5-q (518 мг, 1,2 ммоль, 1 экв.), растворенное в безводном ТГФ (10 мл),
 используя шприцевой насос, со скоростью 60 мл/час. Смесь перемешивали в течение
 35 0,5 часа при -78°C , затем давали возможность нагреться до комнатной температуры и
 перемешивали еще в течение 20 минут. Реакционную смесь гасили добавлением воды
 (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Органические слои объединяли, сушили
 над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали
 хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гептаны/EtOAc от 70/30 до 65/35),
 40 получая 3-(6-бром-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-
 2-ил)акрилонитрил (Gen-5-ac).

[0568] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 453 (^{79}Br), 455 (^{81}Br); m/z (найдено): 454 (^{79}Br M+
 1), 456 (^{81}Br M+1).

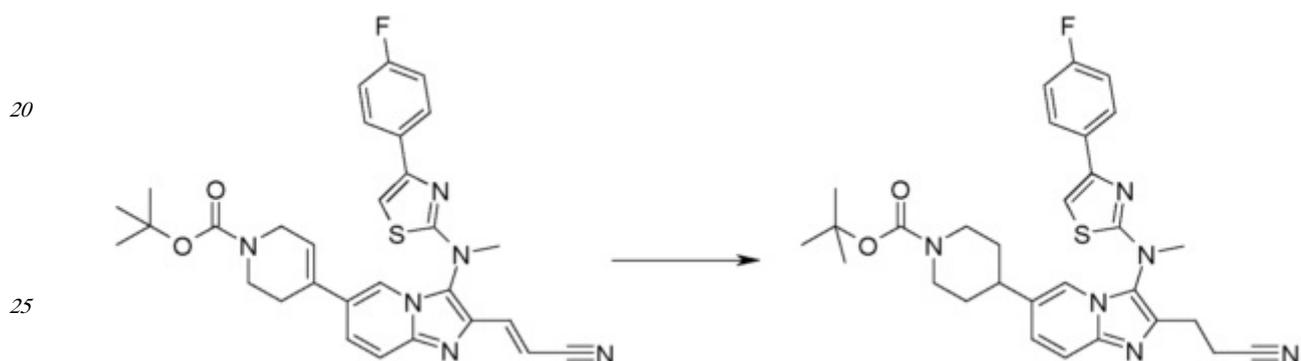
45 Стадия vii)



[0569] Сочетание Сузуки 3-(6-бром-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)акрилонитрила (Gen-5-ас) с трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилатом согласно общему способу F2 давало трет-Бутил-4-(2-(2-циановинил)-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)карбоксилат.

15 [0570] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 556; М.м. (найдено): 557 (M+1).

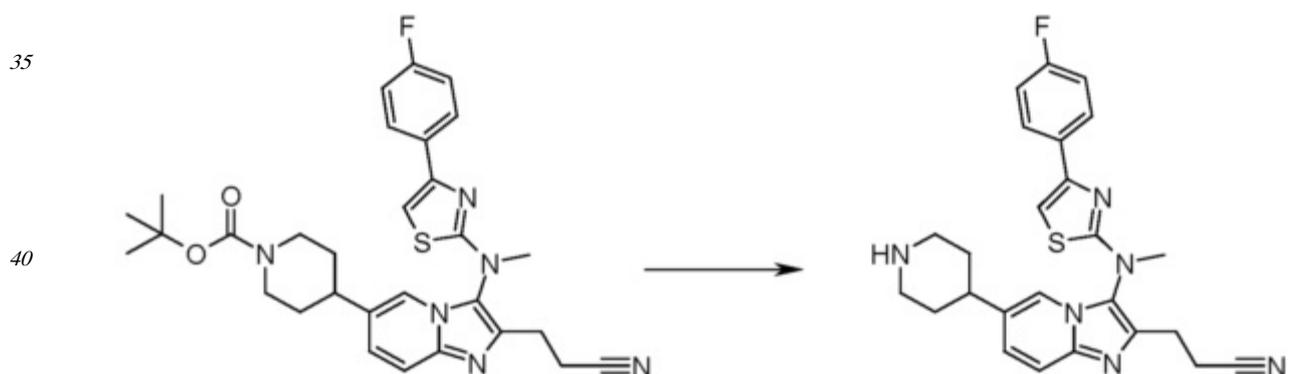
Стадия viii)



[0571] Восстановление последнего соединения осуществляли согласно общему способу F6 в присутствии каталитического количества уксусной кислоты, получая трет-бутил-4-(2-(2-цианоэтил)-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

30 [0572] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 560; m/z (найдено): 561 (M+1).

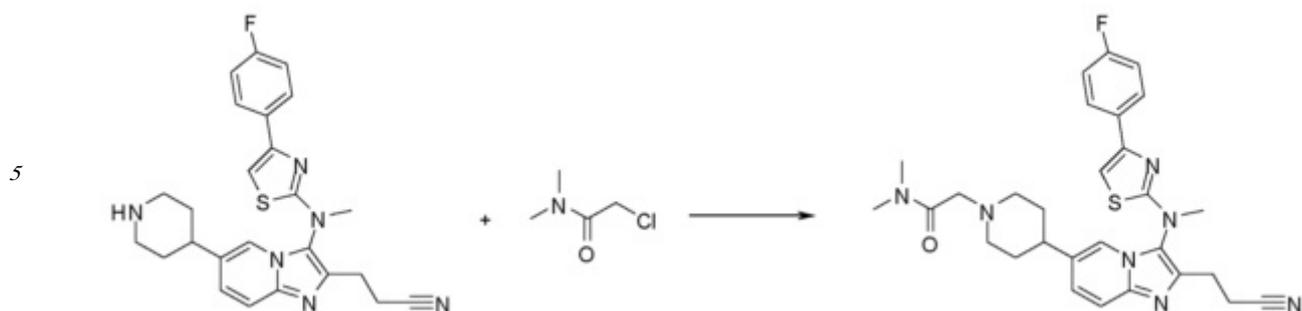
Стадия ix)



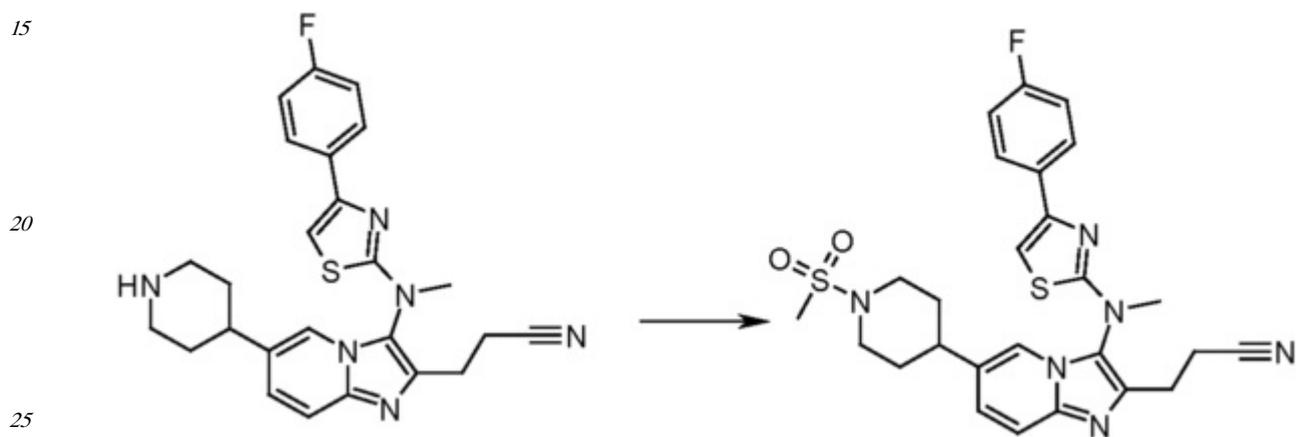
[0573] Удаление Вос-защиты последнего соединения осуществляли согласно общему способу F5b, получая промежуточное соединение Gen-10-аа.

45 [0574] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 460; m/z (найдено): 461 (M+1).

Стадия x)

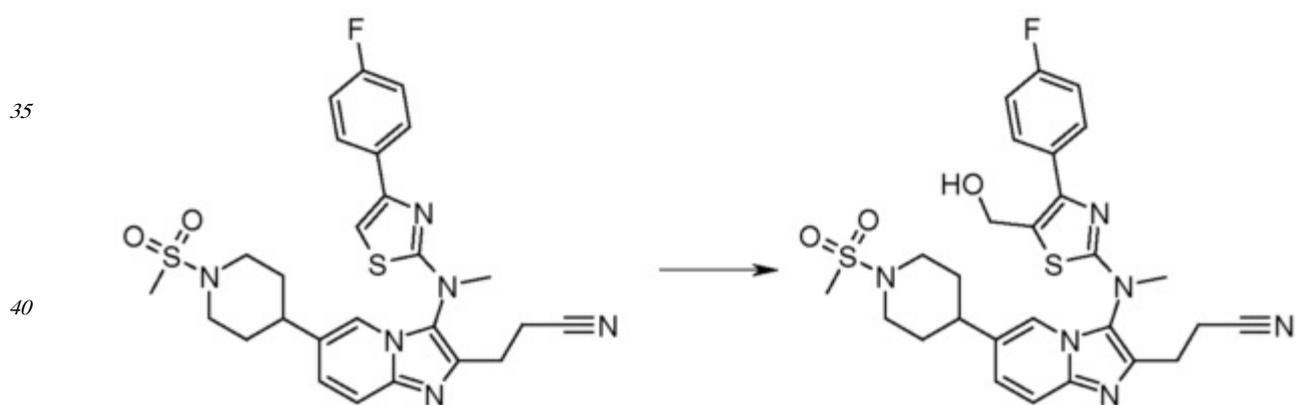


[0575] Промежуточное соединение Gen-10-аа алкилировали 2-хлор-N,N-диметилацетамидом, используя общий способ F8, получая ожидаемое соединение 174.
2.30. Соединение 175: 3-(3-((4-(4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропаннитрил
Стадия i)



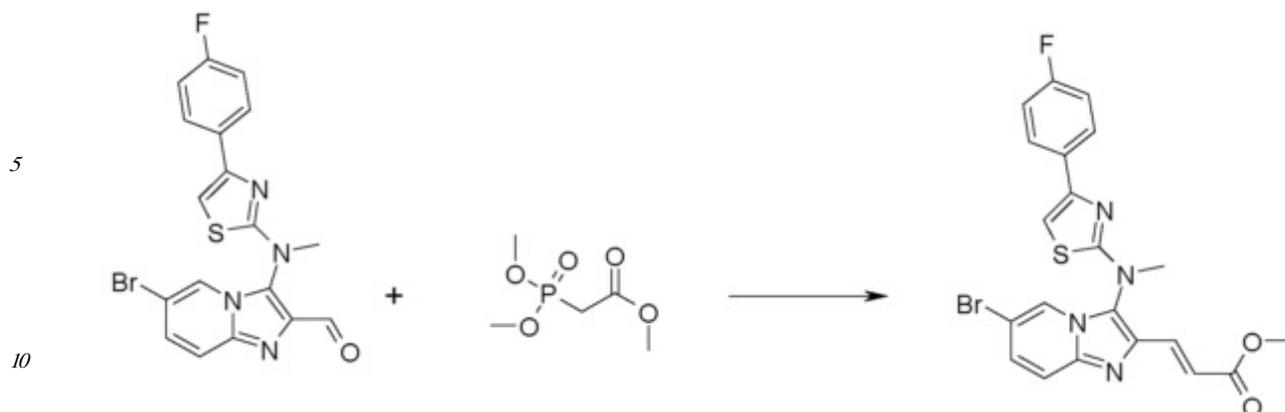
[0576] Промежуточное соединение Gen-10-аа сульфонилировали метансульфонилхлоридом, используя общий способ F11, получая 3-(3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропаннитрил.

30 [0577] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 538; m/z (найдено): 539 (M+1).
Стадия ii:



[0578] Последнее соединение подвергли взаимодействию в условиях общего способа F14, получая ожидаемое соединение 175.

45 2.31. Соединение 176: 3-(6-(1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропанамид
Стадия i)



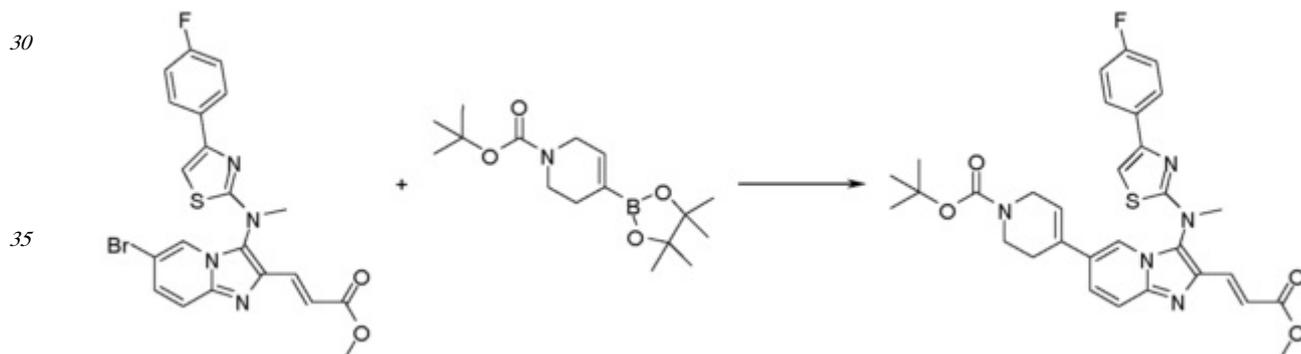
15 [0579] Гидрид натрия (60% суспензия в масле, 92 мг, 2,3 ммоль, 1,15 экв.) добавляли к раствору метил-2-(диметоксифосфорил)ацетата (401 мг, 2,2 ммоль, 1,1 экв.) в безводном ТГФ (20 мл). Полученную в результате белую суспензию перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре и затем охлаждали до -78°C . Добавляли

20 промежуточное соединение Gen-5-q (863 мг, 2,0 ммоль, 1 экв.), растворенное в безводном ТГФ (15 мл), используя шприцевой насос, со скоростью 45 мл/час. Смесь перемешивали в течение 50 минут при -78°C , затем давали возможность нагреться до комнатной температуры и дополнительно перемешивали еще в течение 40 минут. Реакционную

25 смесь упаривали. К неочищенному продукту добавляли насыщенный раствор соли (50 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гептаны/EtOAc от 100/0 до 50/50), получая промежуточное соединение Gen-5-ad.

[0580] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 486 (^{79}Br), 488 (^{81}Br); m/z (найдено): 487 (^{79}Br M+1), 489 (^{81}Br M+1).

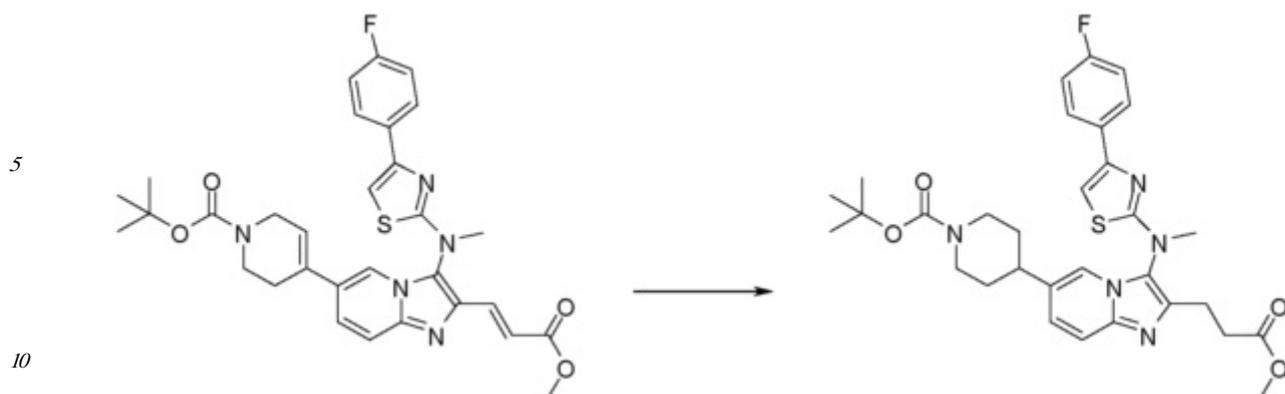
Стадия ii)



40 [0581] Сочетание Сузуки метил-3-(6-бром-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)акрилата с трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилатом согласно общему способу F2 давало трет-бутил-4-(3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-(3-метокси-3-оксопроп-1-енил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат.

45 [0582] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 589; М.м. (найдено): 590 (M+1).

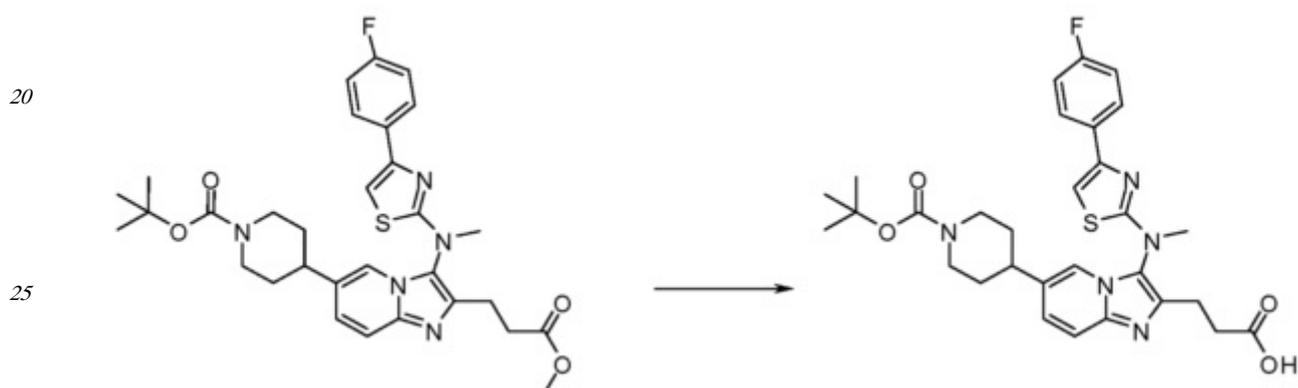
Стадия iii)



[0583] Восстановление последнего соединения осуществляли согласно общему способу F6 в присутствии каталитического количества уксусной кислоты, получая трет-бутил-4-(3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-(3-метокси-3-оксопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

[0584] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 593; m/z (найдено): 594 (M+1).

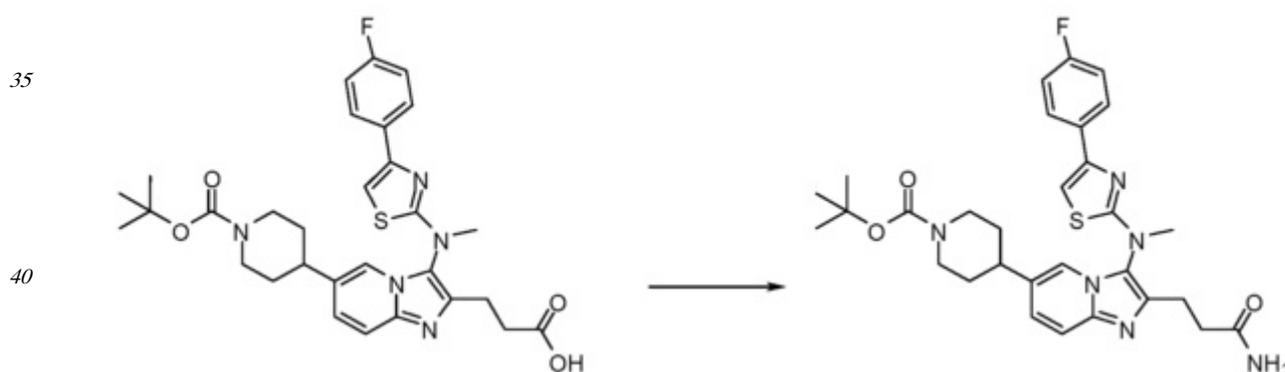
Стадия iv)



[0585] Последнее соединение подвергали омылению согласно общему способу F13, получая 3-(6-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропановую кислоту.

[0586] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 579; m/z (найдено): 580 (M+1).

Стадия v)

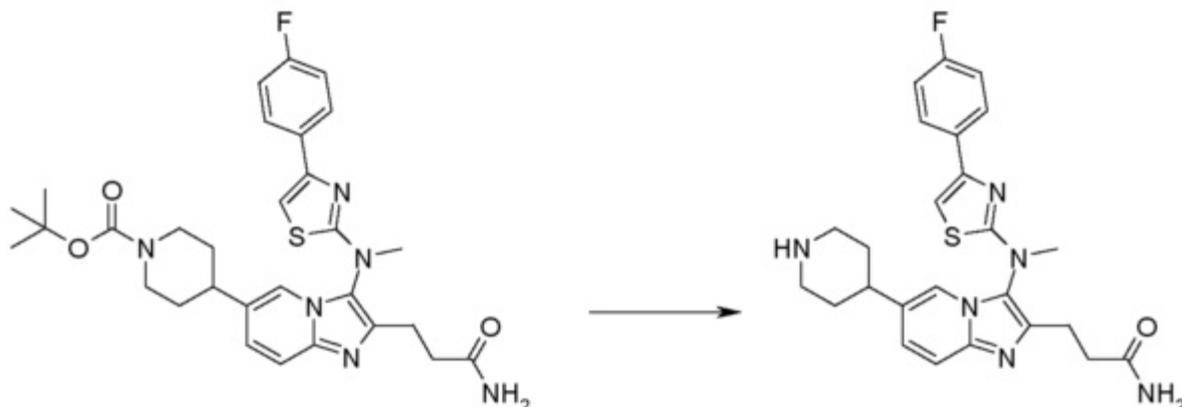


[0587] Раствор 3-(6-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропановой кислоты (220 мг, 0,38 ммоль, 1 экв.) и ТЕА (211 мкл, 1,52 ммоль, 4 экв.) в ДМФА (3 мл) перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Добавляли ангидрид пропанфосфоновой кислоты (226 мкл, 0,76 ммоль, 2 экв.) с последующим добавлением хлорида аммония (40,7 мг, 0,76 ммоль, 2 экв.) и полученную в результате смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 4 суток. Добавляли ТЕА (211 мкл, 1,52 ммоль, 4 экв.), ангидрид пропанфосфоновой кислоты (226 мкл, 0,76 ммоль, 2 экв.) и хлорид аммония (40,7 мг, 0,76 ммоль, 2 экв.) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 часов. Добавляли насыщенный раствор соли (100 мл) и смесь экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью ДХМ/МеОН от 100/0 до 80/20), получая трет-бутил-4-(2-(3-амино-3-оксопропил)-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилат (Gen-10-am).

[0588] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 578; m/z (найдено): 579 (M+1).

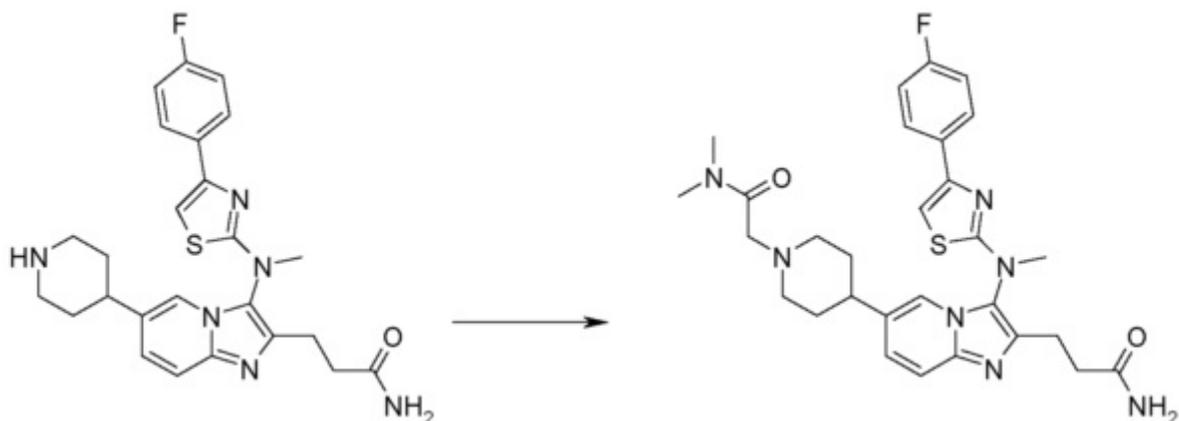
Стадия vi)



[0589] Удаление Вос-защиты последнего соединения осуществляли согласно общему способу F5b, получая 3-(3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-6-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропанамид.

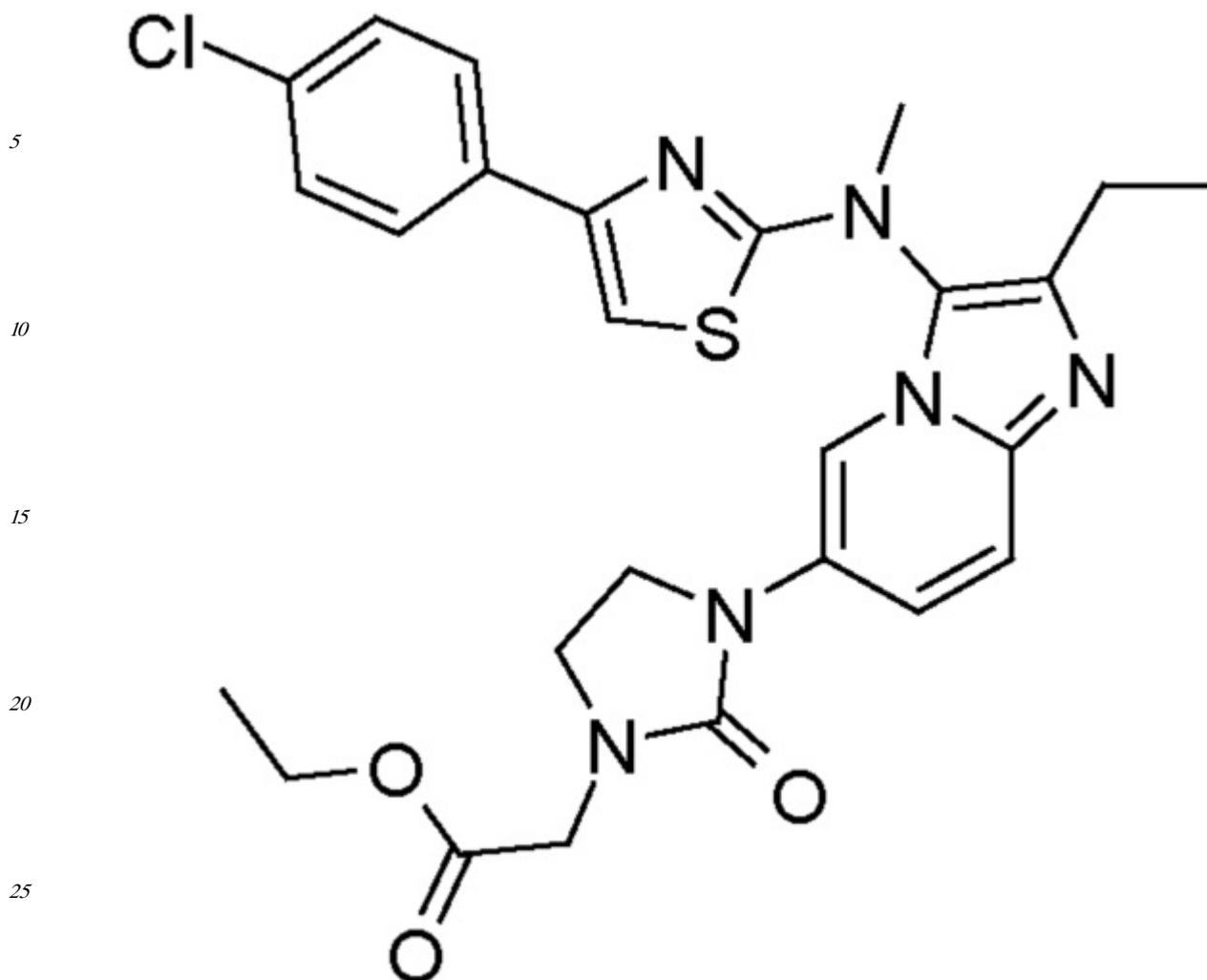
[0590] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 478; m/z (найдено): 479 (M+1).

Стадия vii)



[0591] Последнее соединение алкилировали 2-хлор-N,N-диметилацетамидом, используя общий способ F8, получая ожидаемое соединение 176.

2.32. Соединение 184: этил-2-(3-(3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)ацетат



[0592] К раствору Gen-10-a (0,30 г, 0,066 ммоль, 1 экв.) в 3 мл ДМФА при комнатной
 30 температуре добавляли 60% NaH в масле (0,004 г, 0,099 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную
 смесь перемешивали 45 минут при комнатной температуре, затем добавляли
 этилбромацетат (0,009 мл, 0,079 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали
 при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным
 раствором хлорида аммония. Водную фазу экстрагировали AcOEt. Объединенные
 35 органические слои промывали насыщенным раствором карбоната натрия, насыщенным
 раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой
 продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гептан/AcOEt:
 от 100/0 до 50/50), получая соединение 184.

[0593] ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8,39-8,28 (1H, м), 7,84 (2H, д), 7,71 (1H, дд),
 40 7,57 (1H, дд), 7,40-7,33 (2H, м), 7,00 (1H, с), 4,18 (2H, кв), 4,01 (2H, с), 3,93-3,86 (2H, м),
 3,67-3,57 (5H, м), 2,72 (2H, кв), 1,31 (3H, т), 1,25 (3H, т).

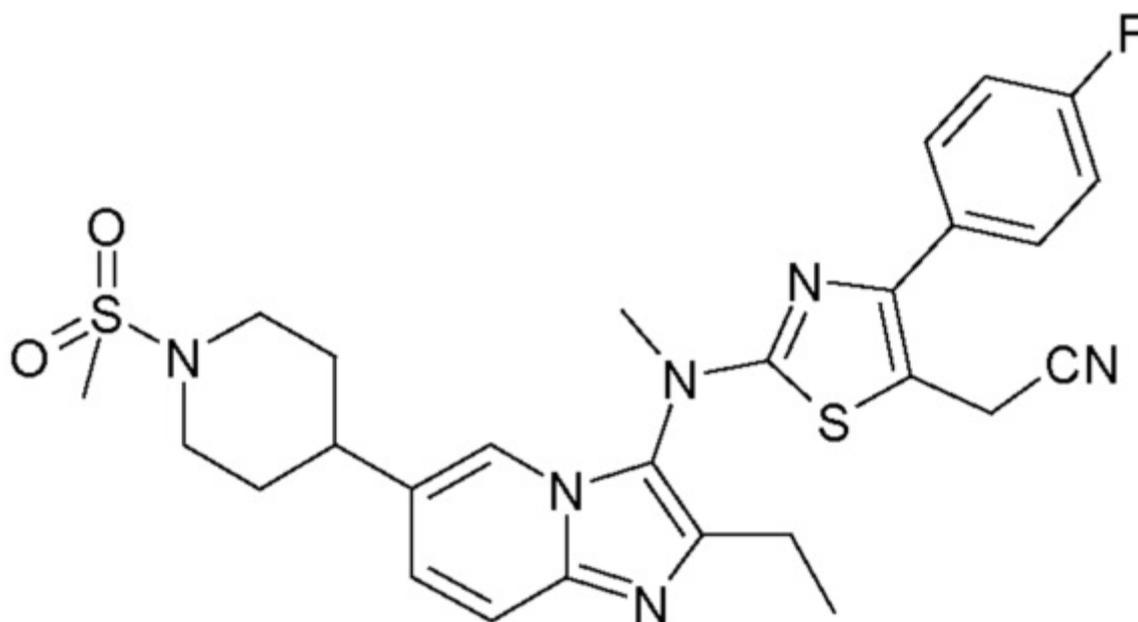
[0594] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 538 (³⁵Cl), 540 (³⁷Cl); m/z М.м. (найдено): 539 (³⁵Cl
 M+1), 541 (³⁷Cl M+1).

45 2.33. Соединение 186: 2-(2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо
 [1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-ил)ацетонитрил

5

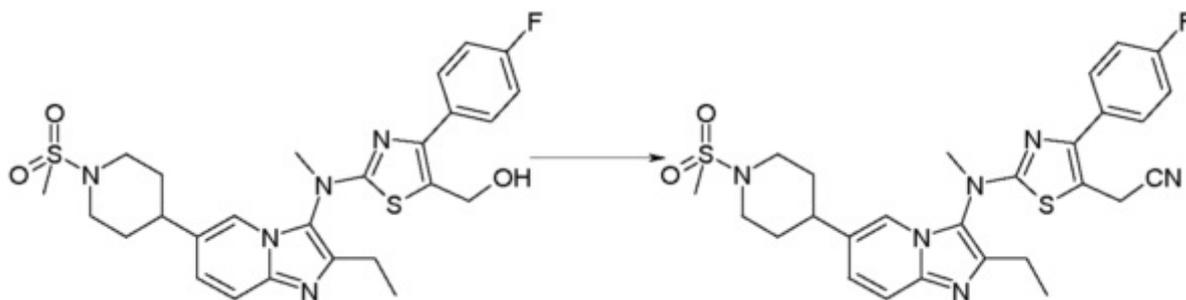
10

15



20

25



30

35

[0595] К раствору соединения 147 (50 мг, 0,092 ммоль, 1 экв.) с трифенилфосфином (60 мг, 0,23 ммоль, 2,5 экв.) в ТГФ (1,5 мл) при 0°C добавляли ацетонцианогидрин (23 мг, 0,27 ммоль, 3 экв.) и DEAD (40 мг, 0,23 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов, затем гасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 и EtOAc . Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая соединение 186.

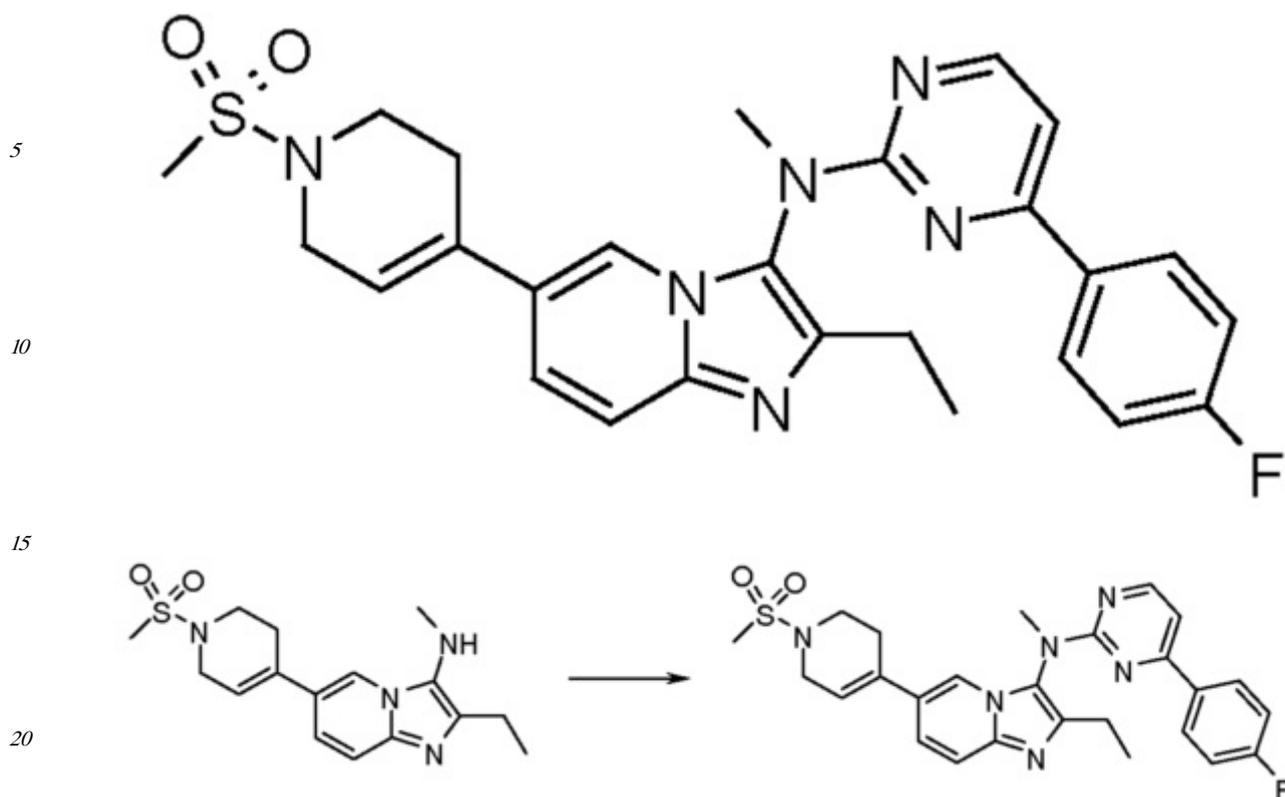
[0596] ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,64-7,57 (4H, м), 7,22-7,14 (3H, м), 3,97 (2H, д), 3,72 (2H, д), 3,56 (3H, с), 2,85-2,72 (7H, м), 2,71-2,60 (1H, м), 2,06-1,95 (2H, м), 1,86 (2H, кв.д), 1,37 (3H, т).

40

[0597] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 552; m/z (найдено): 553 (M+1).

2.34. Соединение 187: 2-этил-N-(4-(4-фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-метил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-амин

45



[0598] К промежуточному соединению Gen-9-а (90 мг, 0,27 ммоль, 1 экв.), 2-хлор-4-(4-фторфенил)пиримидина (63 мг, 0,30 ммоль, 1,1 экв.), карбоната цезия (0,177 г, 0,54 ммоль, 2 экв.), Хантфос (0,008 г, 0,014 ммоль, 0,05 экв.) и ацетата палладия (0,003 г, 0,009 ммоль, 0,03 экв.) в герметично закрытой пробирке в атмосфере азота добавляли дегазированный диоксан. Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь гасили водой. Водную фазу три раза экстрагировали АсОEt. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью ДХМ/MeOH: от 100/0 до 95/5), получая соединение 187.

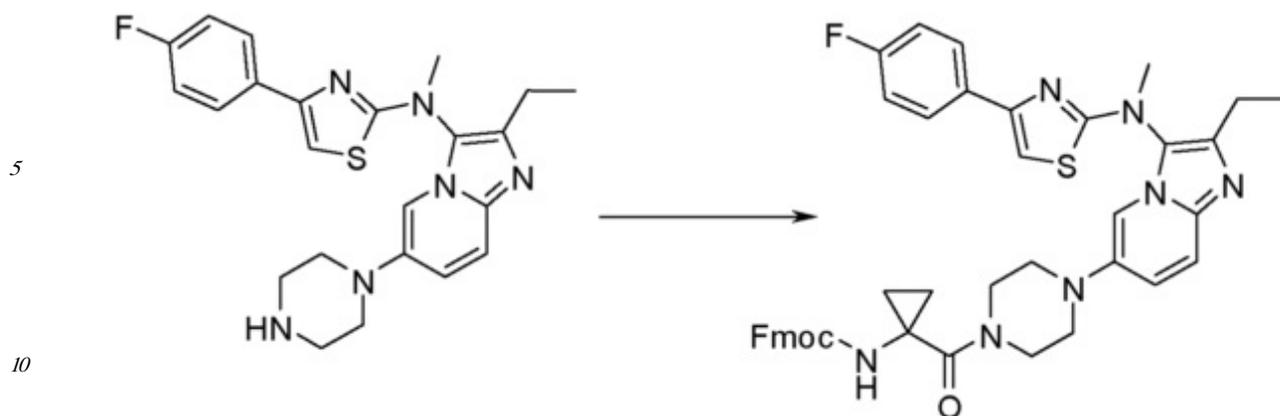
[0599] ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,41 (1H, д), 8,05-7,90 (2H, м), 7,65-7,42 (2H, м), 7,28 (1H, дд), 7,13 (3H, д), 6,03 (1H, т), 4,00-3,87 (2H, м), 3,62 (3H, с), 3,47 (2H, т), 2,82 (3H, с), 2,73 (2H, кв), 2,64-2,43 (2H, м), 1,28 (3H, т).

[0600] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 506; m/z М.м. (найдено): 507 (M+1).

2.35. Соединение 202: (1-аминоциклопропил)(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метанон

40

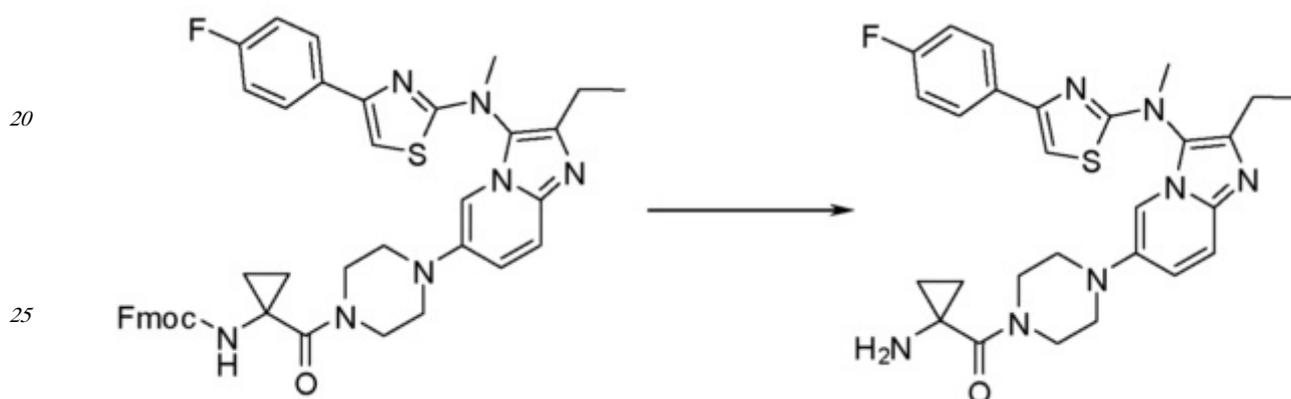
45



Стадия i)

15 [0601] Промежуточное соединение Gen-10-e подвергли взаимодействию с Fmoc-1-амино-1-циклопропанкарбоновой кислотой согласно общему способу синтеза F9a, получая Fmoc-защищенное производное.

Стадия ii)



30 [0602] К раствору Fmoc-защищенного производного, полученного на стадии i), описанной выше (66 мг, 0,089 ммоль, 1 экв.), в смеси ДХМ/ДМФА (2/4 мл) добавляли пиридин (100 мкл, избыток), затем морфолин (78 мкл, 0,89 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем разбавляли водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc, затем органический слой промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и

35 концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью ДХМ/MeOH: от 100/0 до 98/2), получая соединение 202.

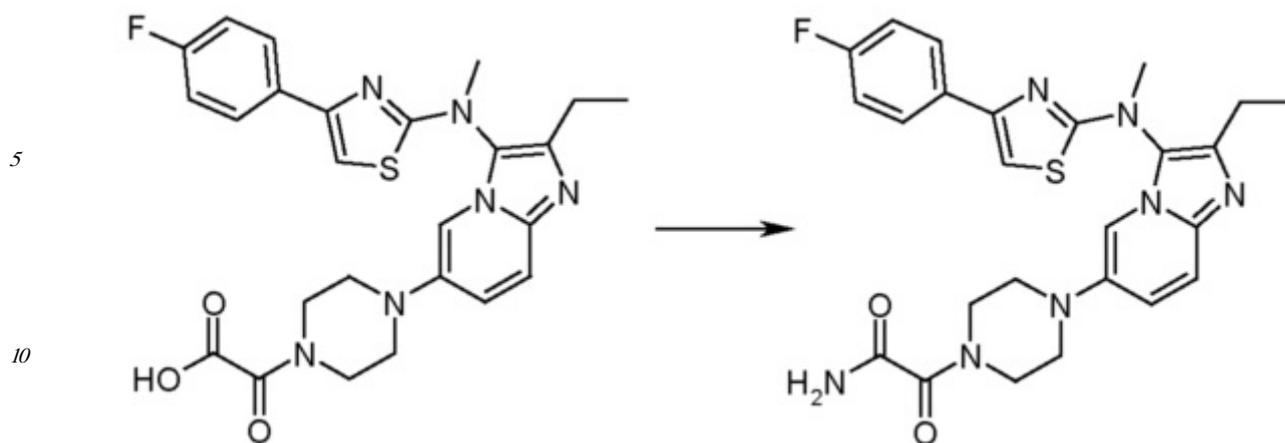
[0603] ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,86 (2H, дд), 7,54 (1H, д), 7,24-7,04 (4H, м), 6,68 (1H, с), 3,84 (4H, ушир. т), 3,61 (3H, с), 3,04 (4H, ушир. т), 2,73 (2H, кв), 1,33 (3H, т), 1,07-0,99 (2H, м), 0,86-0,77 (2H, м).

40 [0604] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 519; m/z (найдено): 520 (M+1).

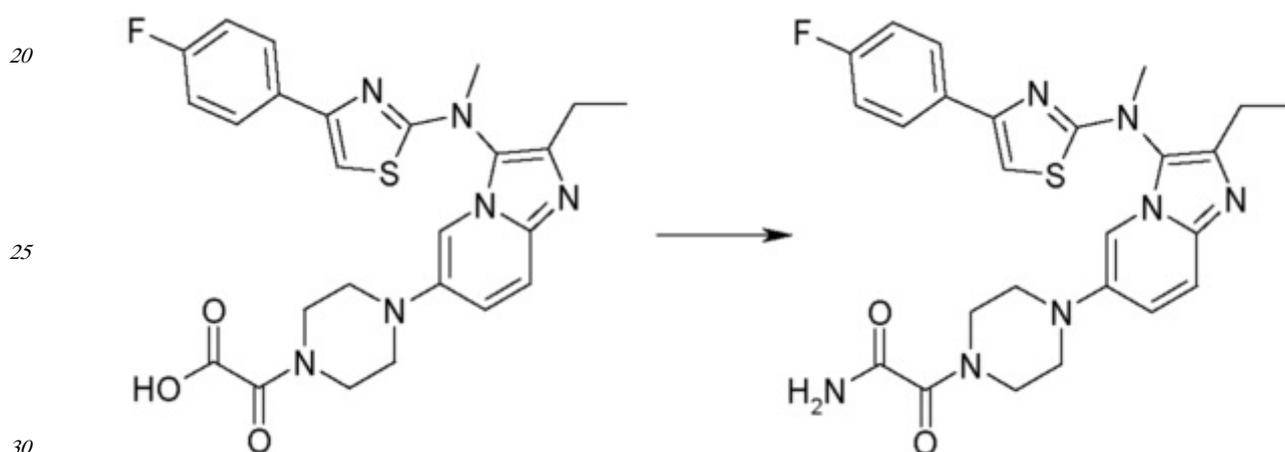
2.36. Соединение 204: 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетамид

Стадия i)

45



15 [0605] Промежуточное соединение Gen-10-e подвергли взаимодействию с этиловым эфиром хлоркоксусной кислоты, последовательно используя общие способы синтеза F9b и F13, получая [4-(2-этил-3-{{4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил}метиламино}имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил]оксоуксусную кислоту (промежуточное соединение Gen-10-an).



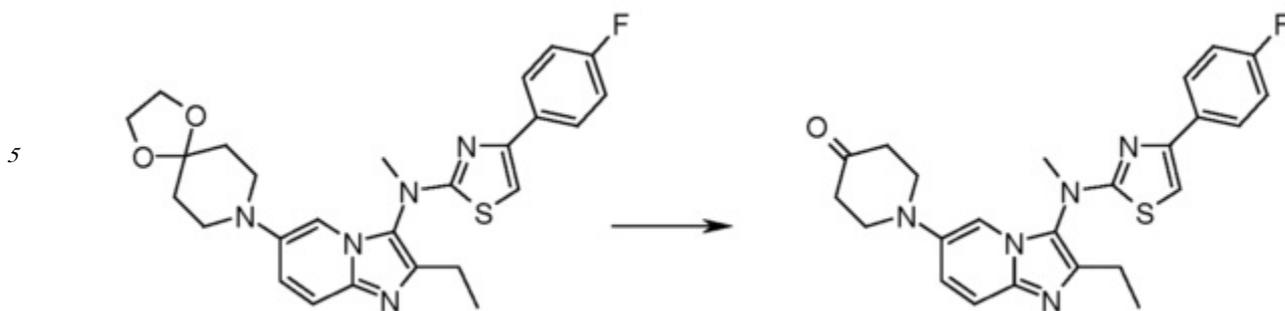
35 [0606] К раствору промежуточного соединения Gen-10-an (24 мг, 0,047 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) и ТГФ (2 мл) добавляли НОВТ (8 мг, 0,057 ммоль, 1,2 экв.) и EDC.HCl (10 мг, 0,075 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляли 7 н. раствор аммиака в MeOH (3 капли). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, получая соединение 204.

40 [0607] $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,87-7,81 (2H, м), 7,53 (1H, дд), 7,20 (1H, д), 7,14-7,05 (3H, м), 7,04 (1H, ушир. с) NH, 6,66 (1H, с), 5,59 (1H, ушир. с) NH, 4,24 (2H, т), 3,80 (2H, т), 3,59 (3H, с), 2,72 (2H, кв), 3,11-3,05 (4H, м), 1,33 (3H, т).

[0608] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 507; m/z М.м. (найдено): 508 (M+1).

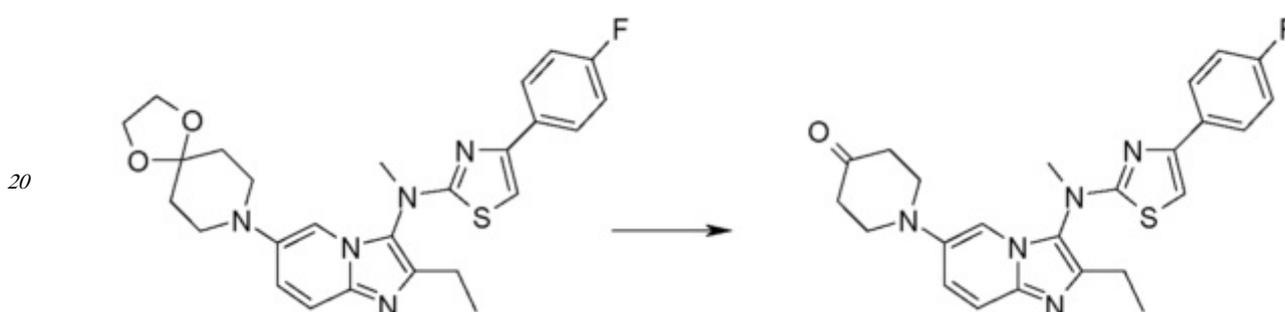
2.37. Соединение 211: 1-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-4-ол
Стадия i)

45



10 [0609] Промежуточное соединение Gen-5-с подвергли взаимодействию в условиях общего способа F1b с 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана, получая [6-(1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин (промежуточное соединение Gen-10-ар).

15 Стадия ii)

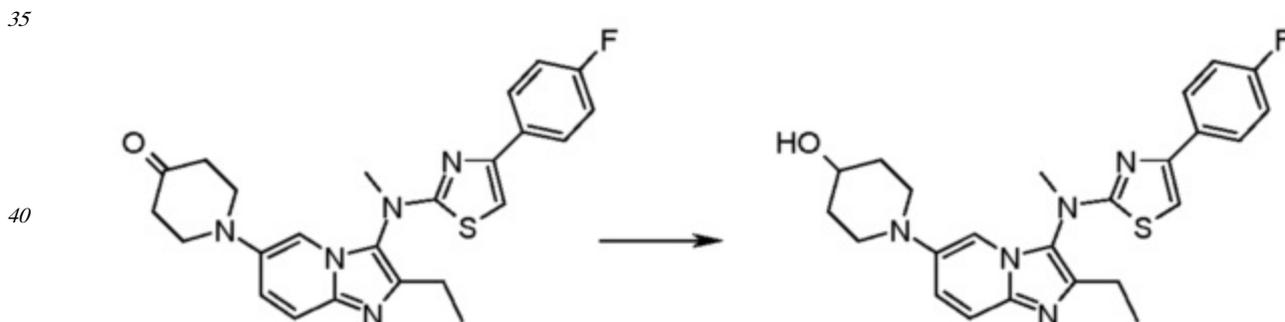


25 [0610] К раствору промежуточного соединения Gen-10-ар (162 мг, 0,33 ммоль, 1 экв.) в смеси ТГФ/вода (1/1) (1 мл) добавляли HCl (6 н. в воде, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Растворители выпаривали, затем добавляли водный раствор карбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и

30 концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью гептан/EtOAc: от 100/0 до 0/100), получая промежуточное соединение Gen-10-aq.

[0611] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 449; m/z (найдено): 450 (M+1).

35 Стадия iii)

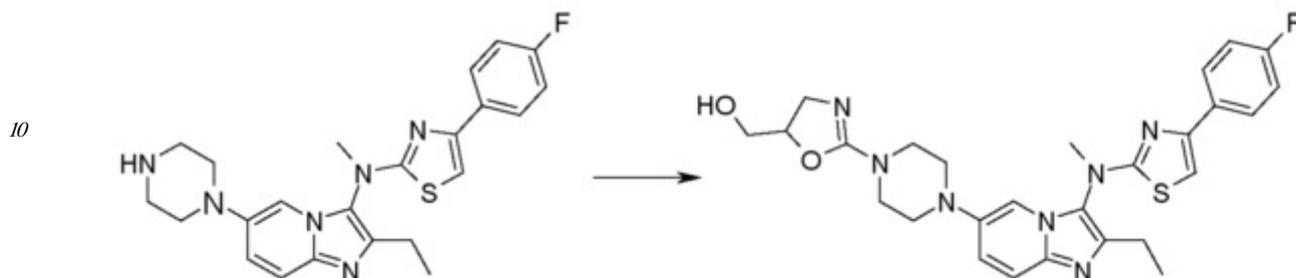


45 [0612] К раствору промежуточного соединения Gen-10-aq (70 мг, 0,16 ммоль, 1 экв.) в этаноле (0,5 мл), перемешиваемому при 0°C, добавляли борогидрид натрия (5 мг, 0,12 ммоль, 0,8 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, давая возможность температуре подняться до комнатной температуры. Растворитель выпаривали, добавляли водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этил ацетатом.

Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Затем получали соединение 211 в результате очистки препаративной ЖХ-МС.

[0613] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 451; m/z (найдено): 452 (M+1).

5 2.38. Соединение 222: {2-[4-(2-этил-3-{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил]-4,5-дигидрооксазол-5-ил}метанол

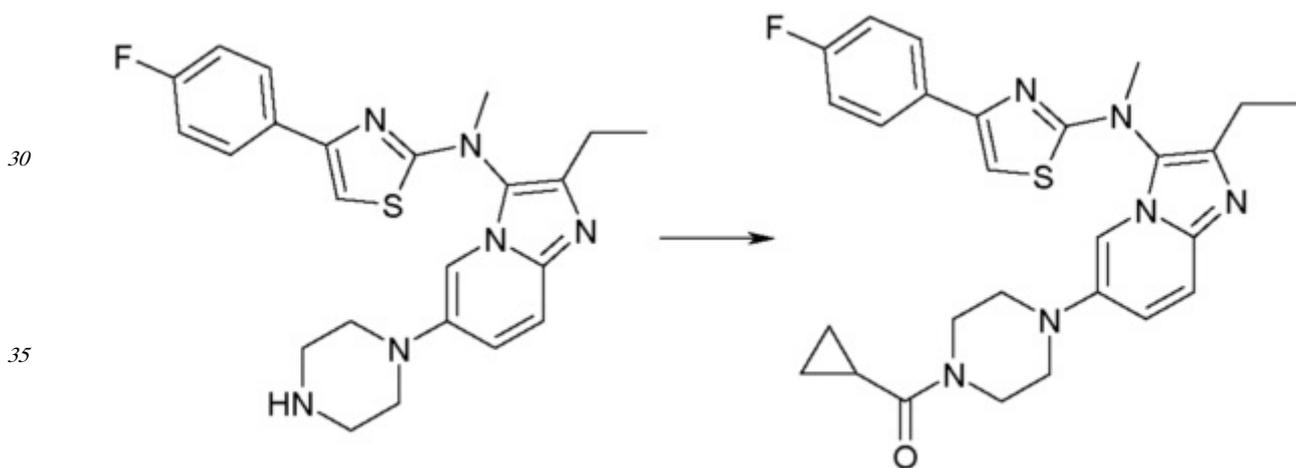


15 [0614] Раствор промежуточного соединения Gen-10-с (300 мг, 0,69 ммоль, 1 экв.), 4-(хлорметил)-1,3-оксазолидин-2-она (103 мг, 0,76 ммоль, 1,1 экв.), Cs₂CO₃ (450 мг, 1,38 ммоль, 2 экв.) и NaI (103 мг, 0,69 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. Добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали EtOAc.

20 Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью ДХМ/MeOH: от 100/0 до 90/10) и препаративной ВЭЖХ, получая соединение 222.

[0615] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 534; m/z (найдено): 535 (M+1).

25 2.39. Соединение 227: циклопропил-[4-(2-этил-3-{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил]метанон



40 [0616] К раствору Gen-10-е (200 мг, 0,423 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли ТЕА (294 мг, 2,114 ммоль, 5 экв.) с последующим добавлением 4-бромбутирилхлорида (73 мкл, 0,634 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем гасили водой и водный слой дважды экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали

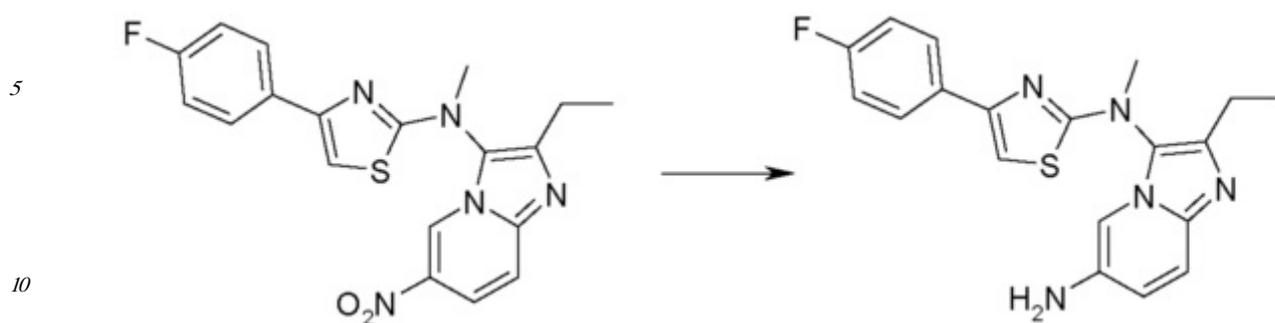
45 хроматографией на силикагеле (элюирование смесь ДХМ/MeOH: от 100/0 до 97/3), получая соединение 227.

[0617] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 504; m/z М.м. (найдено): 505 (M+1).

2.40. Соединение 229: [6-(1,1-диоксоизотиазолидин-2-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-

3-ил]-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин

Стадия i)



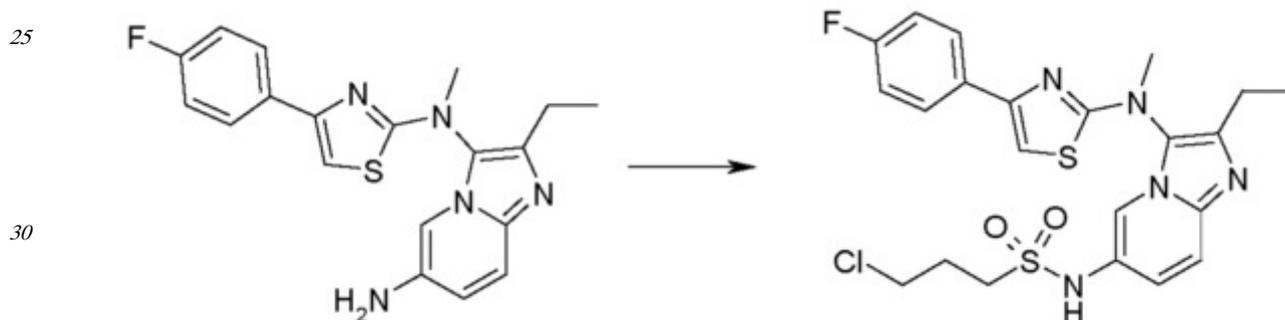
[0618] К раствору хлорида аммония (440 мг, 8,23 ммоль, 4 экв.) в воде (10 мл) добавляли раствор Gen-5-z (818 мг, 2,058 ммоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) и ТГФ (5 мл) с последующим добавлением железа (460 мг, 8,23 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 часов. Растворители выпаривали. Остаток ресуспендировали/растворяли в смеси EtOAc/вода, полученную смесь фильтровали через целит перед разделением. Отделенную водную фазу экстрагировали еще раз EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью ДХМ/MeOH: от 100/0 до 95/5), получая промежуточное соединение Gen-5-af.

15

20

[0619] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 367; m/z М.м. (найдено): 368 (M+1).

Стадия ii)



[0620] Промежуточное соединение Gen-5-af подвергали взаимодействию с 3-хлорпропан-1-сульфонилхлоридом, используя общий способ F11, получая промежуточное соединение (2-этил-3-{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)амид 3-хлорпропан-1-сульфоновой кислоты (промежуточное соединение Gen-10-ao).

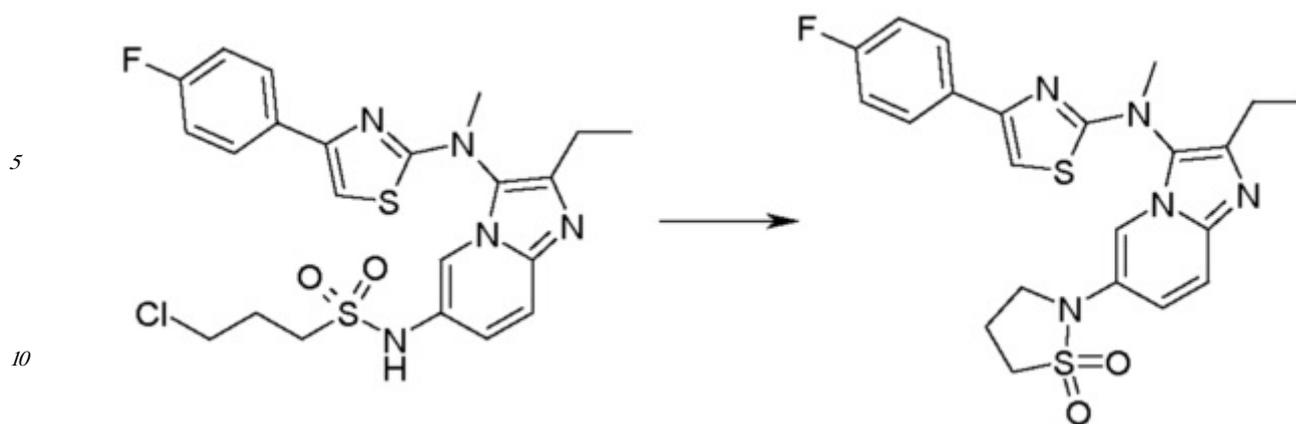
35

[0621] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 507 (³⁵Cl), 509 (³⁷Cl); m/z М.м. (найдено): 508 (³⁵Cl M+1), 510 (³⁷Cl M+1).

40

Стадия iii)

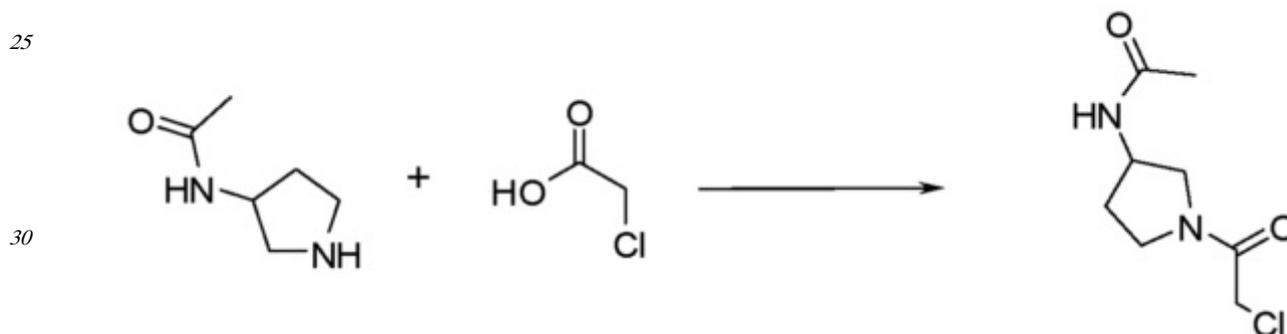
45



[0622] К раствору хлор-производного Gen-10-ао (55 мг, 0,108 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли ацетат калия (32 мг, 0,325 ммоль, 3 экв.), реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 часа, затем при 60°C в течение ночи. После охлаждения в реакционную смесь добавляли воду и EtOAc, водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью ДХМ/MeOH: от 100/0 до 95/5), получая соединение 229.

[0623] ЖХ-МС: М.м. (вычислено): 471; m/z М.м. (найдено): 472 (M+1).

2.41. Промежуточное соединение Gen-13-j: N-[1-(2-хлорацетил)пирролидин-3-ил]ацетамид



[0624] К раствору хлоруксусной кислоты (0,715 г, 7,56 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) и ТГФ (12 мл) при комнатной температуре добавляли EDC.HCl (1,89 г, 9,83 ммоль, 1,3 экв.) и HOBT (1,33 г, 9,83 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем добавляли 3-ацетамидопирролидин (1,26 г, 9,83 ммоль, 1,3 экв.). После перемешивания в течение двух суток при комнатной температуре, реакционную смесь разбавляли водой, 1 М HCl и ДХМ. Водную фазу пять раз экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO₃, насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное в результате сырое масло использовали как таковое на следующей стадии.

[0625] ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ м.д. 5,33-5,01 (2H, м), 4,60-4,41 (1H, м), 3,79-3,65 (2H, м), 3,63-3,44 (2H, м), 1,97 (3H, д), 1,90-1,80 (2H, м).

[0626]

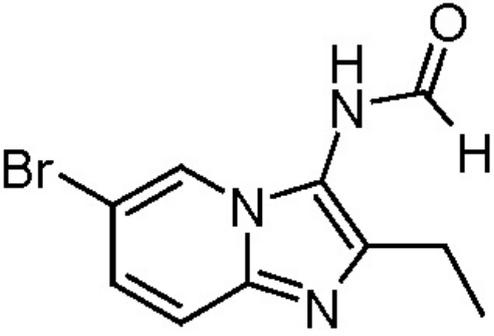
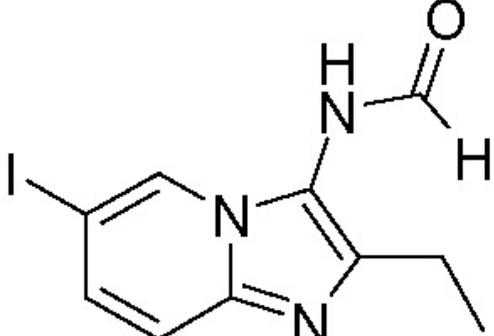
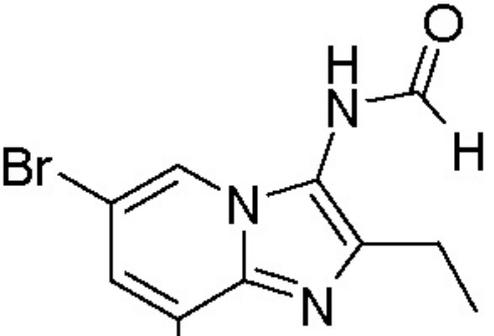
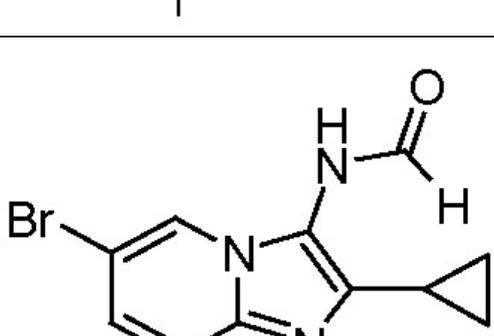
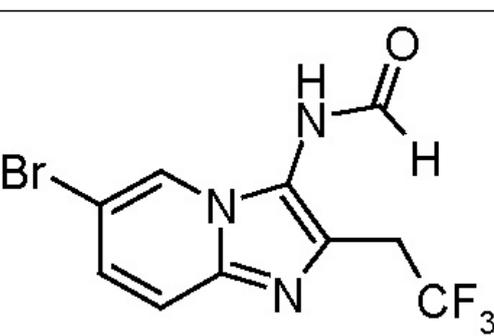
2.42. Промежуточное соединение Gen-11-d: 2-бром-1-(4-фторфенил)-d₂-этанон

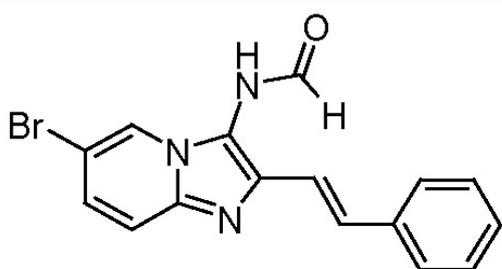
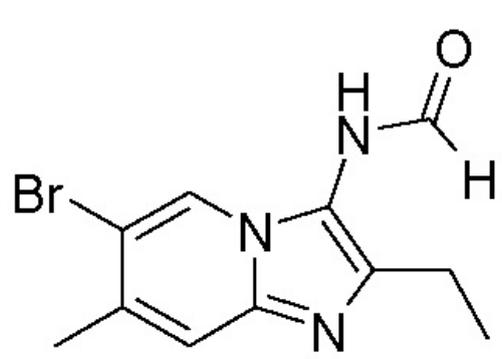
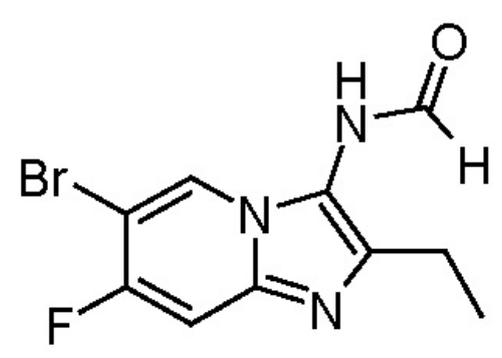
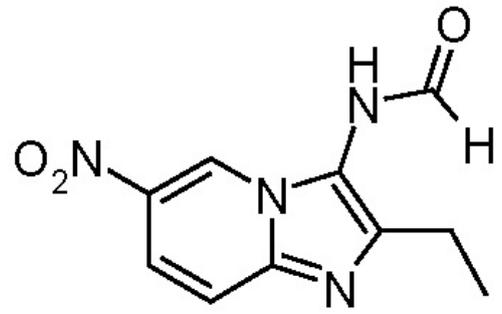
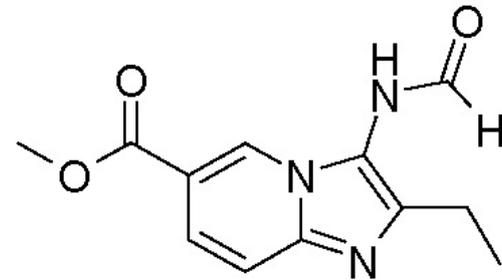


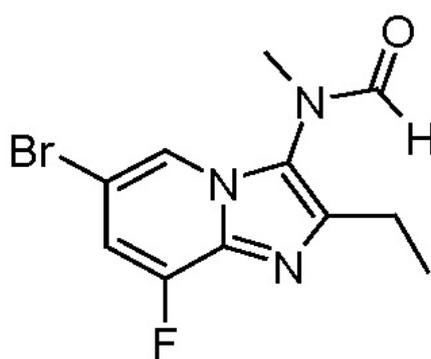
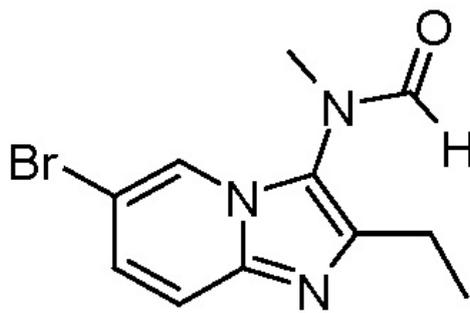
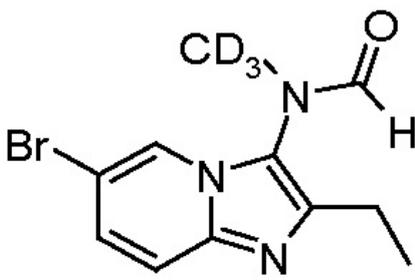
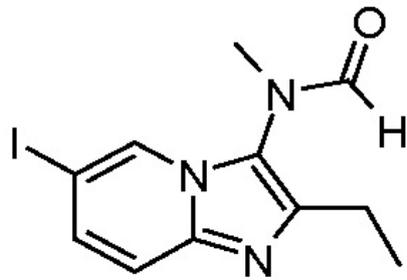
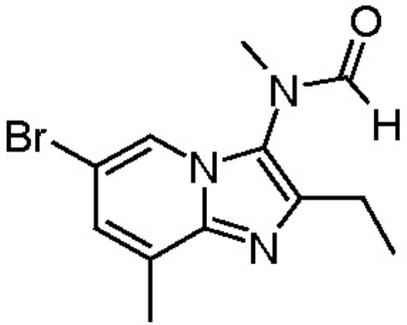
10 [0627] Смесь исходного вещества (Kolonko и Reich, 2008) (1,04 г, 7,37 ммоль, 1 экв.) и Br₂, иммобилизованного на смоле, используемого в большом избытке, в дейтерированном хлороформе встряхивали в течение ночи при комнатной температуре. Смолу отфильтровывали, промывали дейтерированным хлороформом. Фильтрат концентрировали в вакууме и неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

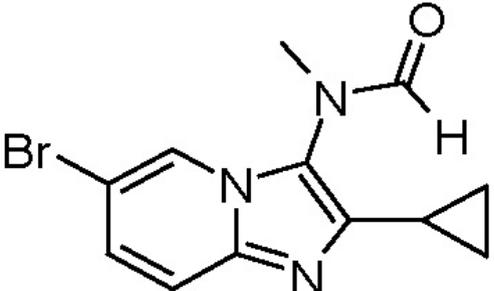
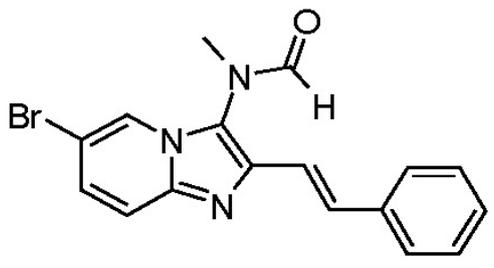
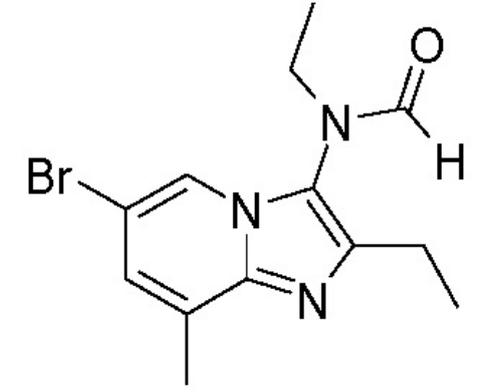
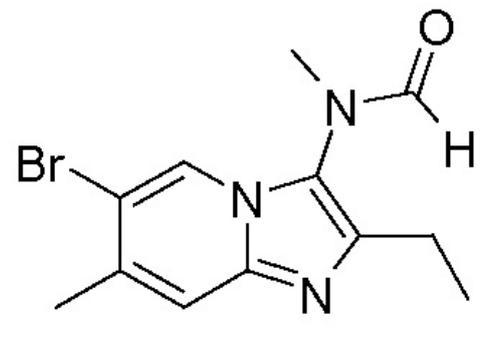
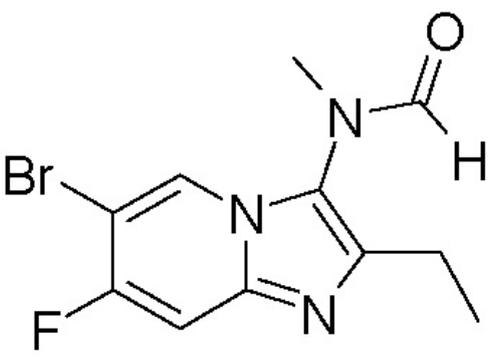
15 Таблица I
Промежуточные соединения, используемые для получения соединений согласно изобретению

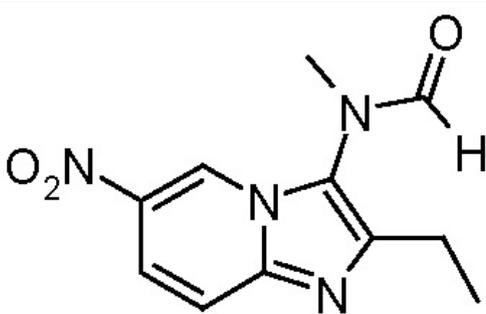
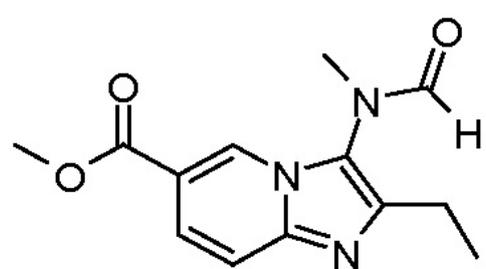
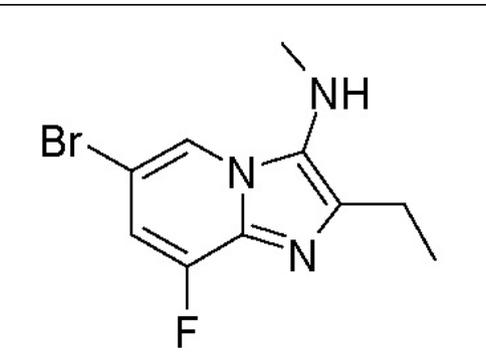
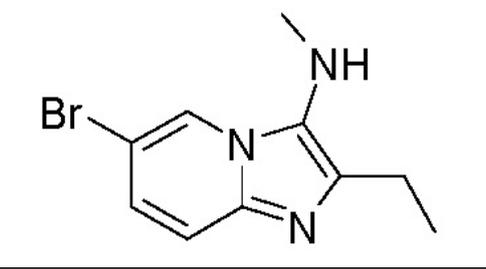
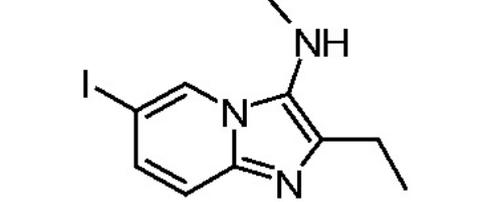
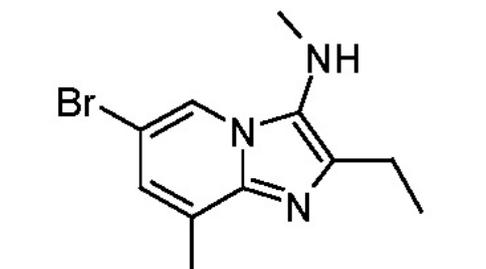
Промежуточное соединение	Структуры	Название	Промежуточное соединение - Mtd	М.м.	МС-измер.
20 Gen-1-a		2-Амино-5-бром-3-фторпиридин	A	190 (⁷⁹ Br), 192 (⁸¹ Br)	191 (⁷⁹ Br M+1), 193 (⁸¹ Br M+1)
30 Gen-1-b		5-Бром-4-фторпиридин-2-иламин	A	190 (⁷⁹ Br), 192 (⁸¹ Br)	Нет данных
40 Gen-2-a		N-(6-Бром-2-этил-8-фтор-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)формамид	Gen-1-a B1	285 (⁷⁹ Br), 287 (⁸¹ Br)	286 (⁷⁹ Br M+1), 288 (⁸¹ Br M+1)
45					

5	Gen-2-b		N-(6-Бром-2-этил-имидазо[1,2-а]пирин-3-ил)формамид	B1	267 (⁷⁹ Br), 269 (⁸¹ Br)	268 (⁷⁹ Br M+1), 270 (⁸¹ Br M+1)
10						
15	Gen-2-c		N-(2-Этил-6-йоди-имидазо[1,2-а]пирин-3-ил)формамид	B1	315	316 (M+1)
20						
25	Gen-2-d		N-(6-Бром-2-этил-8-метил-имидазо[1,2-а]пирин-3-ил)формамид	B1 или B2	281 (⁷⁹ Br), 283 (⁸¹ Br)	284 (⁸¹ Br M+1)
30						
35	Gen-2-e		N-(6-Бром-2-циклопропил-имидазо[1,2-а]пирин-3-ил)формамид	B2	279 (⁷⁹ Br), 281 (⁸¹ Br)	280 (⁷⁹ Br M+1), 282 (⁸¹ Br M+1)
40						
45	Gen-2-f		N-[6-Бром-2-(2,2,2-трифторэтил)-имидазо[1,2-а]пирин-3-ил]формамид	B1	321 (⁷⁹ Br), 323 (⁸¹ Br)	Нет данных

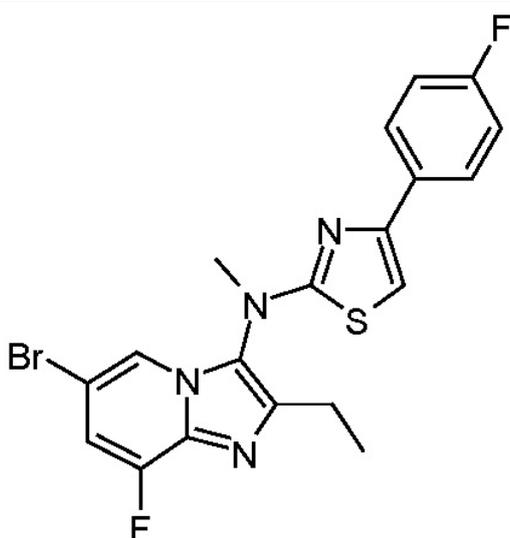
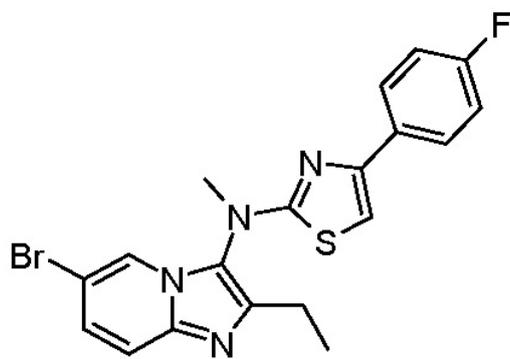
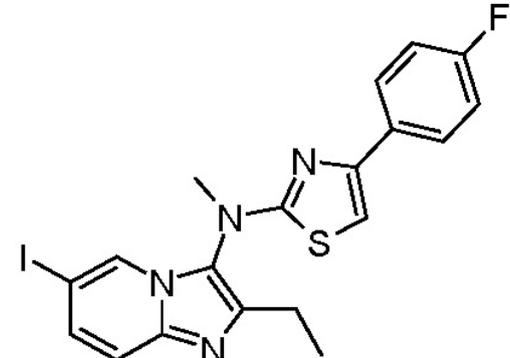
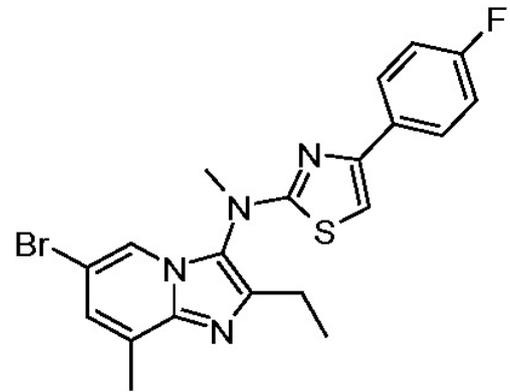
5	Gen-2-g		(E)-N-(6-бром-2-стирилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)форма-мид	B1	341 (⁷⁹ Br), 343 (⁸¹ Br)	Нет данных
10	Gen-2-h		N-(6-Бром-2-этил-7-метилимидазо [1,2-а]пиридин-3-ил)форма-мид	B1	281 (⁷⁹ Br), 283 (⁸¹ Br)	282 (⁷⁹ Br M+1), 284 (⁸¹ Br M+1)
15	Gen-2-i		N-(6-Бром-2-этил-7-фторимидазо [1,2-а]пиридин-3-ил)форма-мид	Gen-1-b B1	285 (⁷⁹ Br), 287 (⁸¹ Br)	286 (⁷⁹ Br M+1) 288 (⁸¹ Br M+1)
20	Gen-2-j		N-(2-Этил-6-нитро-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)форма-мид	B1	234	235 (M+1)
25	Gen-2-k		Метильный эфир 2-этил-3-формила-миноимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбо-новой кислоты	B1	247	нет ЖХ-МС ЯМР
30						
35						
40						

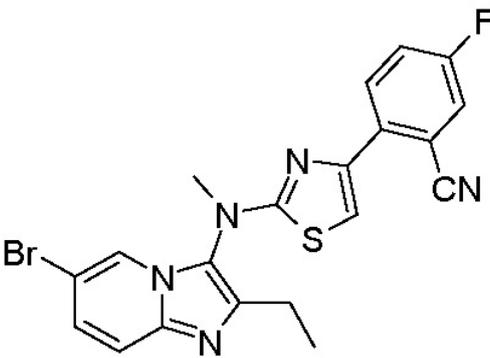
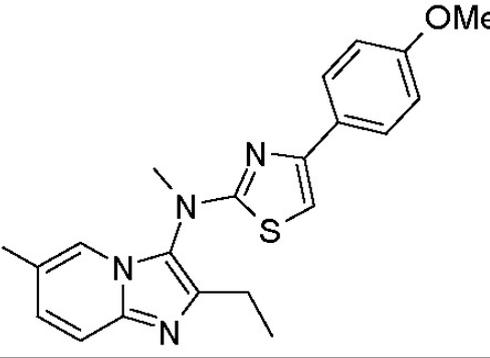
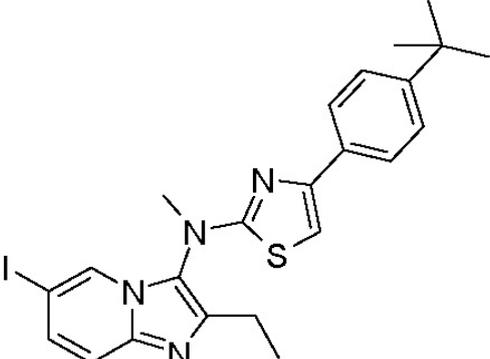
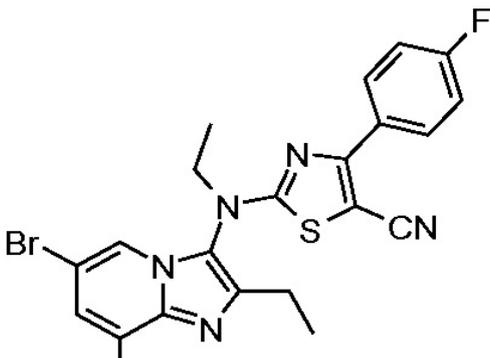
5	Gen-3-a		N-(6-Бром-2-этил-8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилформамид	Gen-2-a C2	299 (⁷⁹ Br), 301 (⁸¹ Br)	300 (⁷⁹ Br M+1), 302 (⁸¹ Br M+1)
10						
15	Gen-3-b		N-(6-Бром-2-этил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилформамид	Gen-2-b C1	281 (⁷⁹ Br), 283 (⁸¹ Br)	282 (⁷⁹ Br M+1), 284 (⁸¹ Br M+1)
20						
25	Gen-3-c		N-(6-Бром-2-этил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-(d ₃ -метил)формамид	Gen-2-b C1	284 (⁷⁹ Br), 286 (⁸¹ Br)	Нет данных
30	Gen-3-d		N-(2-Этил-6-йодимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилформамид	Gen-2-c C1	329	330 (M+1)
35						
40	Gen-3-e		N-(6-Бром-2-этил-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилформамид	Gen-2-d C2	295 (⁷⁹ Br), 297 (⁸¹ Br)	296 (⁷⁹ Br M+1), 298 (⁸¹ Br M+1)
45						

5	Gen-3-f		N-(6-Бром-2-циклопропилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилформамид	Gen-2-e C1	293 (⁷⁹ Br), 295 (⁸¹ Br)	294 (⁷⁹ Br M+1), 296 (⁸¹ Br M+1)
10	Gen-3-g		(E)-N-(6-бром-2-стирилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилформамид	Gen-2-g C1	355 (⁷⁹ Br), 357 (⁸¹ Br)	356 (⁷⁹ Br M+1), 358 (⁸¹ Br M+1)
15	Gen-3-h		N-(6-Бром-2-этил-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-этилформамид	Gen-2-d C2	309 (⁷⁹ Br), 311 (⁸¹ Br)	310 (⁷⁹ Br M+1), 312 (⁸¹ Br M+1)
20	Gen-3-i		N-(6-Бром-2-этил-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилформамид	Gen-2-h C1	295 (⁷⁹ Br), 297 (⁸¹ Br)	296 (⁷⁹ Br M+1), 298 (⁸¹ Br M+1)
25	Gen-3-j		N-(6-Бром-2-этил-7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилформамид	Gen-2-i C1	299 (⁷⁹ Br), 301 (⁸¹ Br)	300 (⁷⁹ Br M+1), 302 (⁸¹ Br M+1)
30						
35						
40						
45						

5	Gen-3-k		N-(2-Этил-6-нитроимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилформамид	Gen-2-j C2	248	249 (M+1)
10	Gen-3-l		Метилловый эфир 2-этил-3-(формилметиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты	Gen-2-k C1	261	262 (M+1)
15						
20	Gen-4-a		(6-Бром-2-этил-8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламин	Gen-3-a D1	271 (⁷⁹ Br), 273 (⁸¹ Br)	272 (⁷⁹ Br M+1), 274 (⁸¹ Br M+1)
25						
30	Gen-4-b		(6-Бром-2-этил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламин	Gen-3-b D1	253 (⁷⁹ Br), 255 (⁸¹ Br)	254 (⁷⁹ Br M+1), 256 (⁸¹ Br M+1)
35	Gen-4-c		(2-Этил-6-йодимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламин	Gen-3-d D1	301	302 (M+1)
40	Gen-4-d		(6-Бром-2-этил-8-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламин	Gen-3-e D1	267 (⁷⁹ Br), 269 (⁸¹ Br)	268 (⁷⁹ Br M+1), 270 (⁸¹ Br M+1)
45						

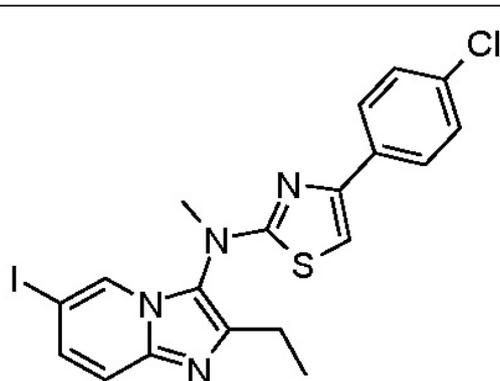
5	Gen-4-e		(6-Бром-2-циклопропилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламин	Gen-3-f D1	265 (⁷⁹ Br), 267 (⁸¹ Br)	266 (⁷⁹ Br M+1), 268 (⁸¹ Br M+1)
10	Gen-4-f		(E)-6-бром-N-метил-2-стирилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амин	Gen-3-g D1	327 (⁷⁹ Br), 329(⁸¹ Br)	328 (⁷⁹ Br M+1), 330 (⁸¹ Br M+1)
15	Gen-4-g		(6-Бром-2-этил-7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламин	Gen-3-j D2	271 (⁷⁹ Br), 273 (⁸¹ Br)	Нет данных
20	Gen-4-h		(6-Бром-2-этил-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)этиламин	Gen-3-h D1	281 (⁷⁹ Br), 283 (⁸¹ Br)	282 (⁷⁹ Br M+1), 284 (⁸¹ Br M+1)
25	Gen-4-i		(2-Этил-6-нитроимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламин	Gen-3-k D1	220	221 (M+1)
30	Gen-4-j		Метилловый эфир 2-этил-3-метиламиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновой кислоты	Gen-3-l D1	233	234 (M+1)

5 Gen-5-a		(6-Бром-2-этил-8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин	Gen-4-a E1	448 (⁷⁹ Br), 450 (⁸¹ Br)	449 (⁷⁹ Br M+1), 451 (⁸¹ Br M+1)
15 Gen-5-b		(6-Бром-2-этил-имидазо [1,2-а]пиридин-3-ил)-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин	Gen-4-b E1	430 (⁷⁹ Br), 431 (⁸¹ Br)	431 (⁷⁹ Br M+1), 433 (⁸¹ Br M+1)
25 Gen-5-c		(2-Этил-6-йодимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин	Gen-4-c E1	478	479 (M+1)
35 Gen-5d		(6-Бром-2-этил-8-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин	Gen-4-d E1	444 (⁷⁹ Br), 446 (⁸¹ Br)	445 (⁷⁹ Br M+1), 447 (⁸¹ Br M+1)

5	Gen-5-e		2-[2-[(6-Бром-2-этил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-метиламино]тиазол-4-ил]-5-фторбензонитрил	Gen-4-b E1	455 (⁷⁹ Br), 457 (⁸¹ Br)	456 (⁷⁹ Br M+1), 458 (⁸¹ Br M+1)
10	Gen-5-f		(2-Этил-6-йод-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил]метиламин	Gen-4-c E1	490	491 (M+1)
15	Gen-5-g		[4-(4-трет-Бутил-фенил)тиазол-2-ил]-[2-этил-6-йодимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метиламин	Gen-4-c E1	516	517 (M+1)
20	Gen-5-h		2-[(6-Бром-2-этил-8-метил имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-этиламино]-4-(4-фтор фенил)тиазол-5-карбонитрил	Gen-4-h E2	483 (⁷⁹ Br), 485 (⁸¹ Br)	484 (⁷⁹ Br M+1), 486 (⁸¹ Br M+1)
25						
30						
35						
40						

5

Gen-5-i



4-(4-Хлор-фенил) тиазол-2-ил]-(2-этил-6-йодимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламин

Gen-4-c
E1

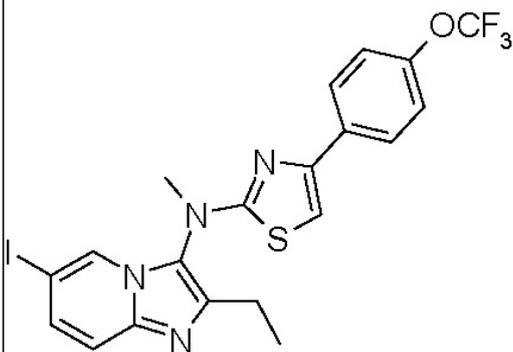
494 (³⁵Cl), 496 (³⁷Cl)

495 (³⁵Cl M+1), 497 (³⁷Cl M+1)

10

15

Gen-5-j



(2-Этил-6-йодимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил-[4-(4-трифторметоксифенил) тиазол-2-ил]амин

Gen-4-c
E1

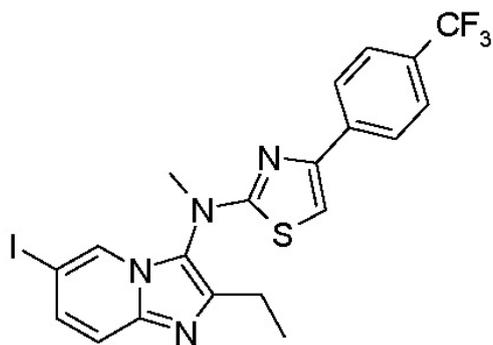
544

545 (M+1)

20

25

Gen-5-k



(2-Этил-6-йодимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метил-[4-(4-трифторметилфенил) тиазол-2-ил]амин

Gen-4-c
E1

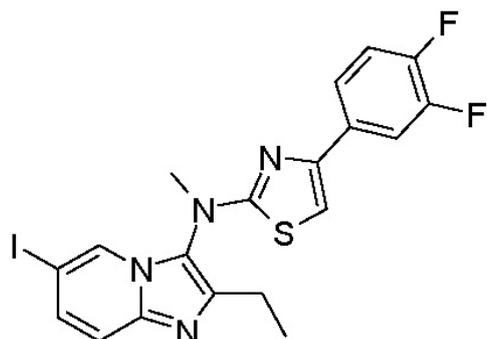
528

529 (M+1)

30

35

Gen-5-l



[4-(3,4-Дифторфенил)тиазол-2-ил]-(2-этил-6-йодимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламин

Gen-4-c
E1

496

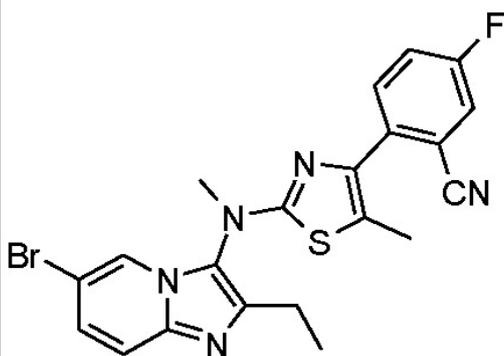
497 (M+1)

40

45

5

Gen-5-m

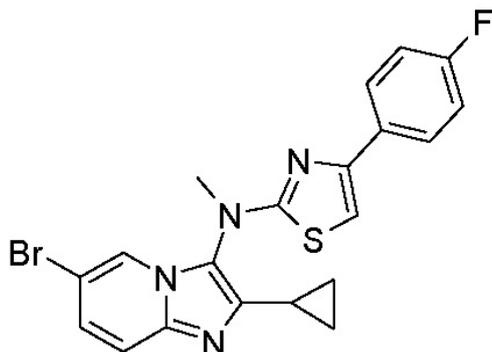


2-{2-[(6-Бром-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламино]-5-метилтиазол-4-ил}-5-фторбензонитрил

Gen-4-b
E1469 (⁷⁹Br), 471
(⁸¹Br)470 (⁷⁹Br M+
1), 472 (⁸¹Br
M+1)

10

Gen-5-n



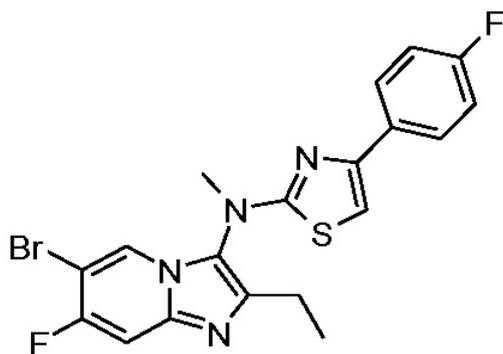
(6-Бром-2-циклопропил имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин

Gen-4-e
E1442 (⁷⁹Br), 444
(⁸¹Br)443 (⁷⁹Br M+
1), 445 (⁸¹Br
M+1)

15

20

Gen-5-o



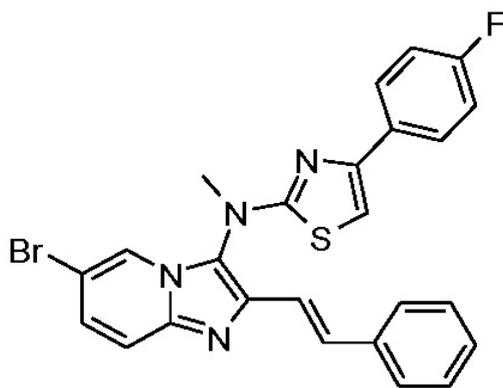
(6-Бром-2-этил-7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин

Gen-4-g
E1448 (⁷⁹Br), 450
(⁸¹Br)449 (⁷⁹Br M+
1), 451 (⁸¹Br
M+1)

25

30

Gen-5-p



(E)-N-(6-бром-2-стирилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин

Gen-4-f
E1504 (⁷⁹Br), 506
(⁸¹Br)505 (⁷⁹Br M+
1), 507 (⁸¹Br
M+1)

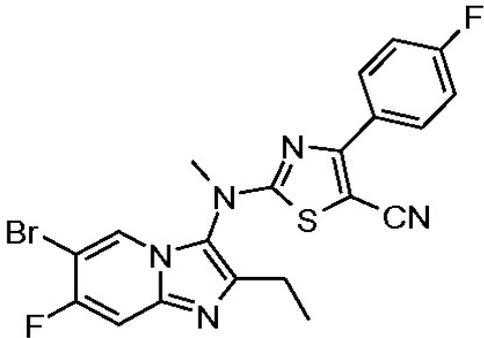
35

40

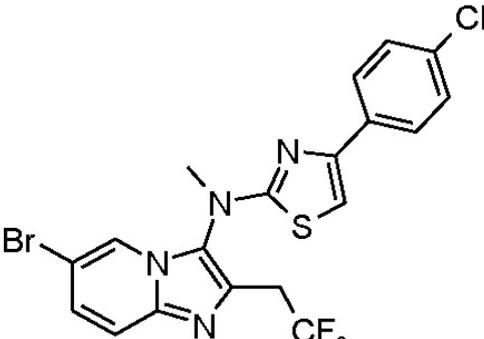
45

5	Gen-5-q		6-бром-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-карбальдегид	Gen-5-ab смотрите соединение 174	430 (⁷⁹ Br), 432 (⁸¹ Br)	431 (⁷⁹ Br M+ 1), 433 (⁸¹ Br M+1)
10						
15	Gen-5-r		2-[(6-Бром-2-этил-8-фторимидазо [1,2-а]пиридин-3-ил)метиламино]-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил	Gen-4-a E2	473 (⁷⁹ Br), 475 (⁸¹ Br)	474 (⁷⁹ Br M+ 1), 476 (⁸¹ Br M+1)
20						
25	Gen-5-s		2-[(6-Бром-2-этили-мидазо [1,2-а]пиридин-3-ил)-метил-амино]-4-(4-фтор-фенил) тиазол-5-карбонитрил	Gen-4-b E2	456 (⁷⁹ Br), 457 (⁸¹ Br)	457 (⁷⁹ Br M+ 1), 459 (⁸¹ Br M+1)
30						
35	Gen-5-t		2-[(6-Бром-2-этил-8-метил имидазо [1,2-а]пиридин-3-ил)-метиламино]-4-(4-фтор фенил)тиазол-5-карбонитрил	Gen-4-d E2	469 (⁷⁹ Br), 471 (⁸¹ Br)	470 (⁷⁹ Br M+ 1), 472 (⁸¹ Br M+1)
40						

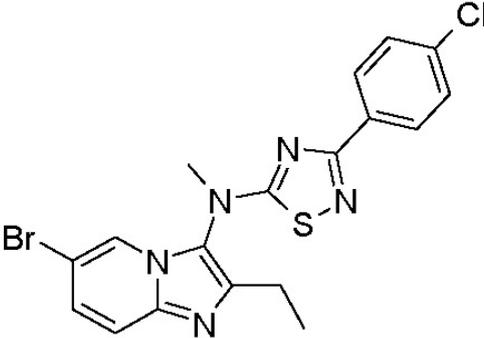
5

Gen-5-u		2-[(6-Бром-2-этил-7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-метиламино]-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил	Gen-4-g E2	473 (⁷⁹ Br), 475 (⁸¹ Br)	474 (⁷⁹ Br M+1), 476 (⁸¹ Br M+1)
---------	---	---	---------------	--	--

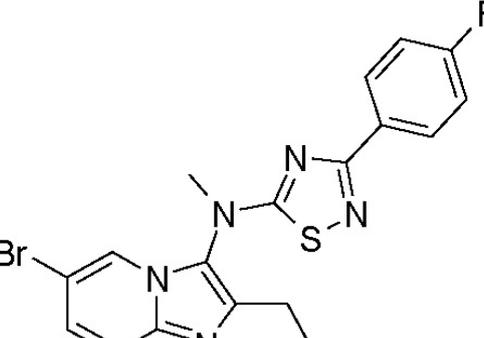
10

Gen-5-v		[6-Бром-2-(2,2,2-трифторэтил)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-[4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил]метиламин	Gen-7-b C1	499 (⁷⁹ Br ³⁵ Cl), 501 (⁸¹ Br ³⁵ Cl), ⁷⁹ Br ³⁷ Cl), 503 (⁸¹ Br ³⁷ Cl)	500 (⁷⁹ Br ³⁵ Cl M+1), 502 (⁸¹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ Cl M+1), 504 (⁸¹ Br ³⁷ Cl M+1)
---------	---	---	---------------	--	---

20

Gen-5-w		(6-Бром-2-этил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[3-(4-хлорфенил)-[1,2,4]тиадиазол-5-ил]метиламин	Gen-7-a C1	447 (⁷⁹ Br ³⁵ Cl), 449 (⁸¹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ Cl), 451 (⁸¹ Br ³⁷ Cl)	448 (⁷⁹ Br ³⁵ Cl M+1), 450 (⁸¹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ Cl M+1), 452 (⁸¹ Br ³⁷ Cl M+1)
---------	--	---	---------------	---	---

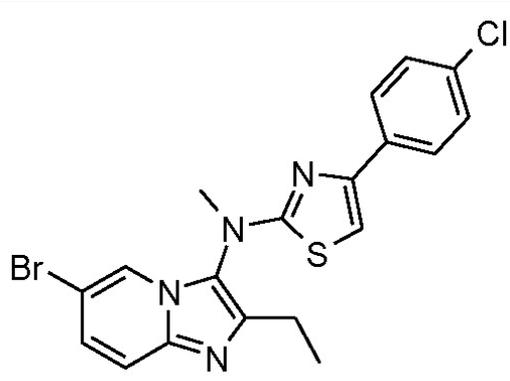
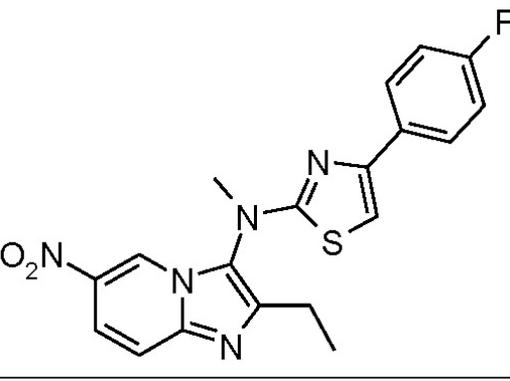
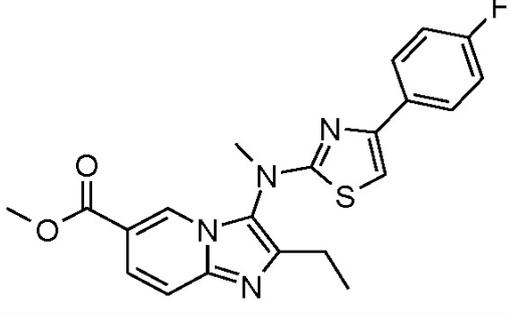
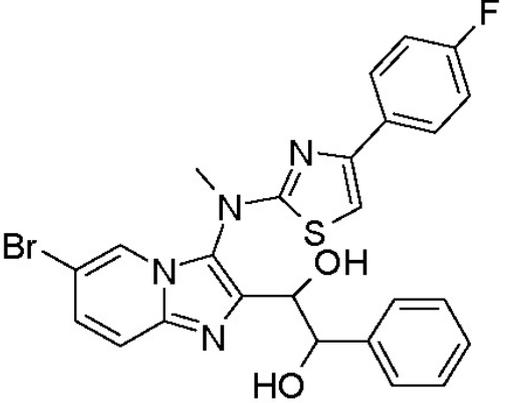
30

Gen-5-x		(6-Бром-2-этил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[3-(4-фторфенил)-[1,2,4]тиадиазол-5-ил]метиламин	Gen-7-c C1	431 (⁷⁹ Br), 433 (⁸¹ Br)	432 (⁷⁹ Br M+1), 434 (⁸¹ Br M+1)
---------	---	---	---------------	--	--

35

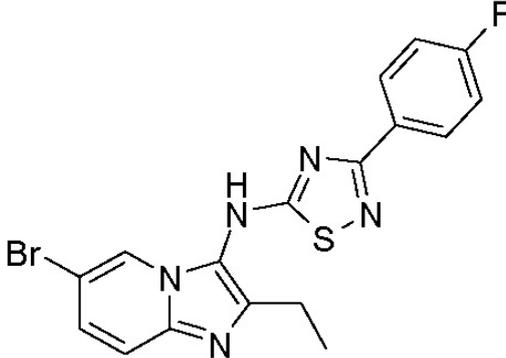
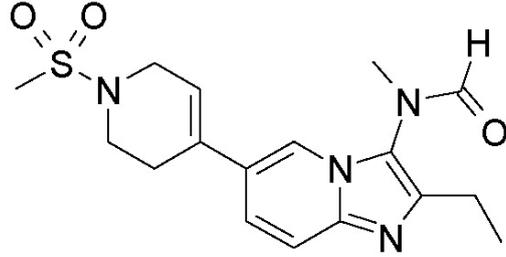
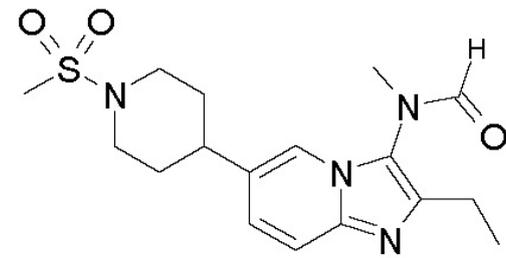
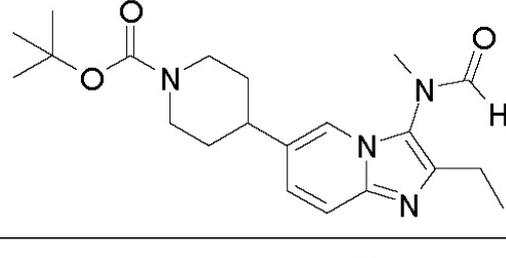
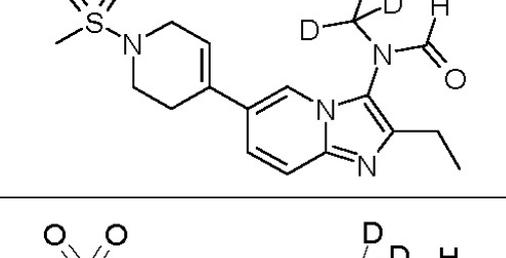
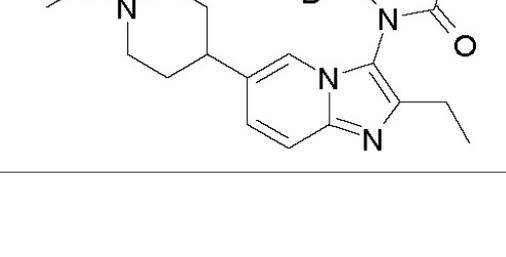
40

45

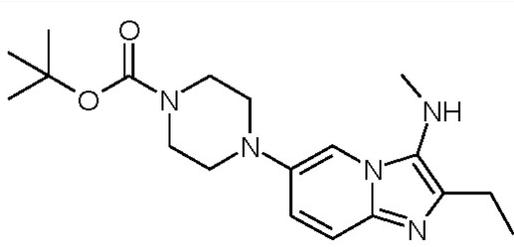
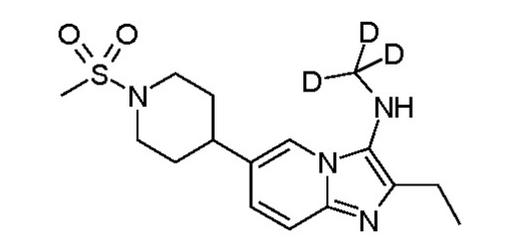
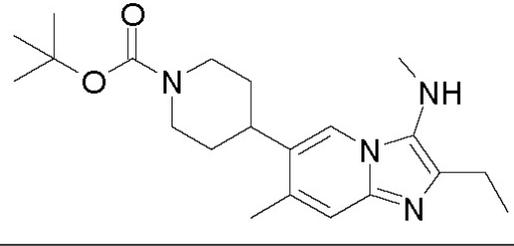
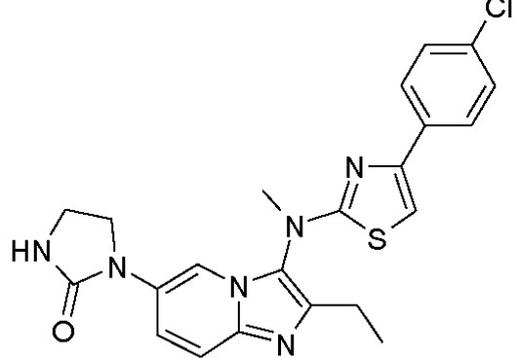
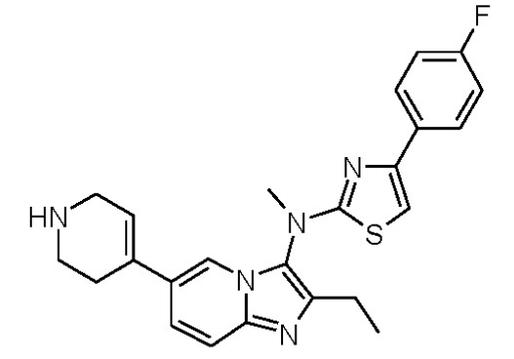
5	Gen-5-y		(6-Бром-2-этил-имидазо[1,2-а]пирин-3-ил)-[4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил]метиламин	Gen-4-b E1	446 (⁷⁹ Br ³⁵ Cl), 448 (⁸¹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ Cl), 450 (⁸¹ Br ³⁷ Cl)	447 (⁷⁹ Br ³⁵ Cl M+1), 449 (⁸¹ Br ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ Cl M+ 1), 451 (⁸¹ Br ³⁷ Cl M+1)
10						
15	Gen-5-z		(2-Этил-6-нитро-имидазо[1,2-а]пирин-3-ил)-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин	Gen-4-i E1	397	398 (M+1)
20						
25	Gen-5-aa		Метилловый эфир 2-этил-3-[[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино]имидазо[1,2-а]пирин-6-карбоновой кислоты	Gen-4-j E1	410	411 (M+1)
30						
35	Gen-5-ab		1-(6-Бром-3-[[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино]имидазо[1,2-а]пирин-2-ил)-2-фенилэтан-1,2-диол	Gen-5-p смотрите соединение 174	538 (⁷⁹ Br), 540 (⁸¹ Br)	539 (⁷⁹ Br M+ 1), 541 (⁸¹ Br M+1)
40						

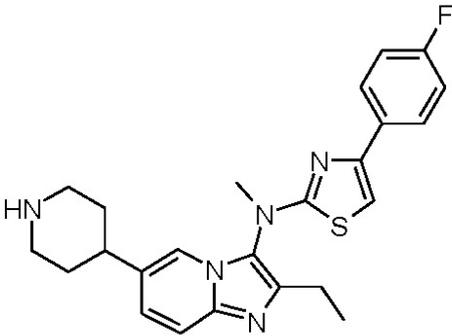
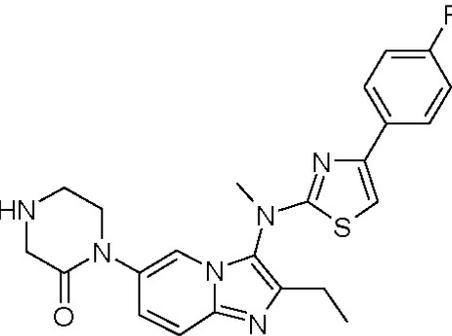
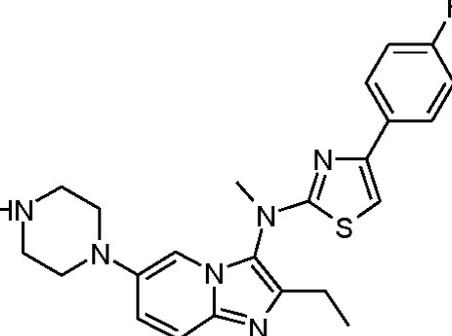
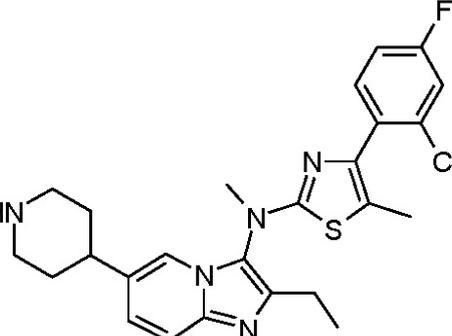
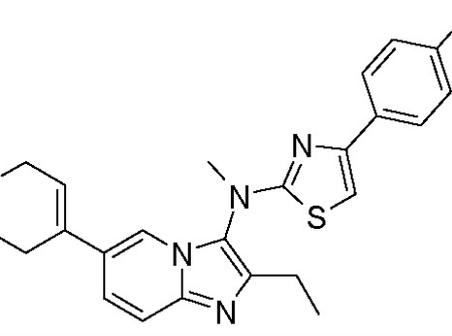
5	Gen-5-ac		3-(6-Бром-3-{{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил}акрилонитрил	Gen-5-q смотрите соединение 174	453 (⁷⁹ Br), 455 (⁸¹ Br)	454 (⁷⁹ Br M+ 1), 456 (⁸¹ Br M+1)
10						
15	Gen-5-ad		Метилвый эфир 3-(6-Бром-3-{{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил}акрило- вой кислоты	Gen-5-q смотрите соединение 176	486 (⁷⁹ Br), 488 (⁸¹ Br)	487 (⁷⁹ Br M+ 1), 489 (⁸¹ Br M+1)
20						
25						
30	Gen-5-ae		(6-Бром-2-этилими- дазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[3-(4- фторфенил)-[1,2,4] оксадиазол-5-ил] метиламин	Gen-4-b E3	415 (⁷⁹ Br), 417 (⁸¹ Br)	416 (⁷⁹ Br M+ 1), 418 (⁸¹ Br M+1)
35						
40	Gen-5-af		2-Этил-N-[4-(4- фторфенил)тиазол- 2-ил]-N-метилими- дазо[1,2-а]пиримидин-3,6-диамин	Gen-5-z смотрите соединение 229	367	368 (M+1)
45						

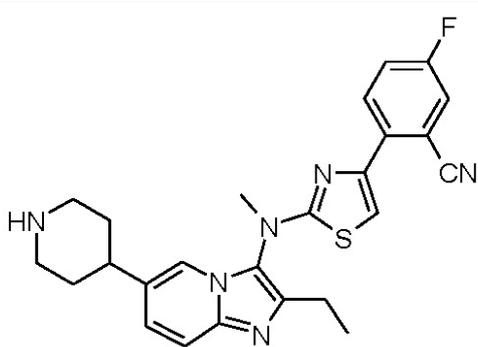
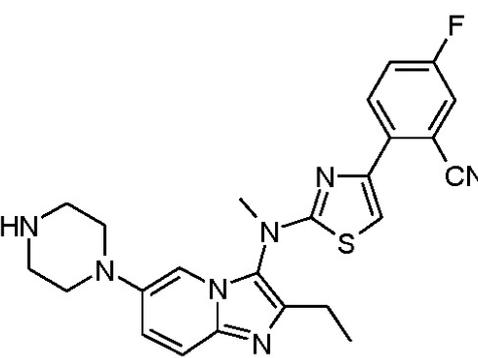
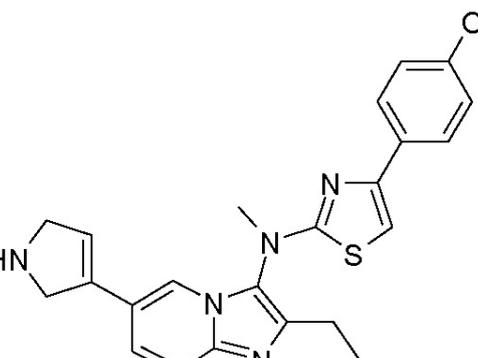
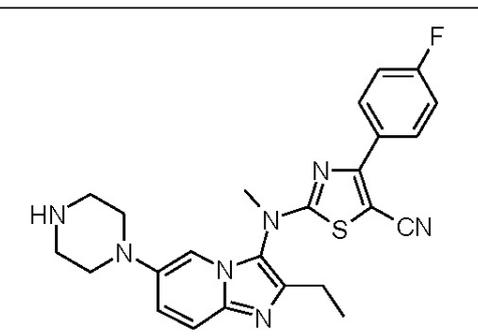
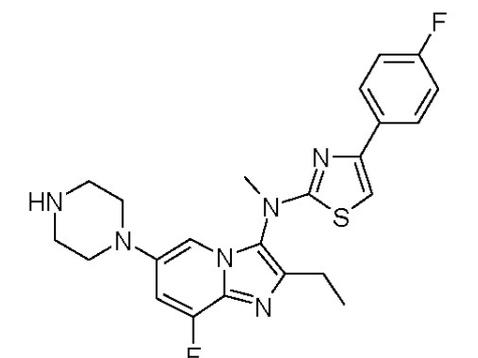
5	Gen-5-ag		Метилловый эфир 2-этил-3-{{4-(4- хлорфенил)тиазол- 2-ил}метиламино} имидазо[1,2-а]пирин- дин-6-карбовонной кислоты	Gen-4-j E1	426 (³⁵ Cl), 428 (³⁷ Cl)	427 (³⁵ Cl M+ 1), 429(³⁷ Cl M+1)
10	Gen-6-a		6-Бром-2-этилими- дазо[1,2-а]пирин- дин-3-иламин	Gen-2-b D1	239 (⁷⁹ Br), 241 (⁸¹ Br)	240 (⁷⁹ Br M+ 1), 242 (⁸¹ Br M+1)
15	Gen-6-b		6-Бром-2-(2,2,2- трифторэтил)ими- дазо[1,2-а]пирин- дин-3-иламин	Gen-2-f D1	293 (⁷⁹ Br), 295 (⁸¹ Br)	294 (⁷⁹ Br M+ 1), 295 (⁸¹ Br M+1)
20	Gen-7-a		(6-Бром-2-этил- имидазо[1,2-а]пирин- дин-3-ил)-[3-(4- хлорфенил)-[1,2,4] тиадиазол-5-ил] амин	Gen-6-a H1	433 (⁷⁹ Br, ³⁵ Cl), 435 (⁸¹ Br, ³⁵ Cl), ⁷⁹ Br ³⁷ Cl, 437 (⁸¹ Br, ³⁷ Cl)	434 (⁷⁹ Br, ³⁵ Cl M+1), 436 (⁸¹ Br, ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ Cl M+ 1), 438 (⁸¹ Br ³⁷ Cl M+1)
25	Gen-7-b		[6-Бром-2-(2,2,2- трифторэтил)ими- дазо[1,2-а]пирин- дин-3-ил]-[4-(4- хлорфенил)тиазол- 2-ил]амин	Gen-6-b E1	486 (⁷⁹ Br, ³⁵ Cl), 488 (⁸¹ Br, ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ Cl), 490 (⁸¹ Br, ³⁷ Cl)	487 (⁷⁹ Br, ³⁵ Cl M+1), 489 (⁸¹ Br, ³⁵ Cl, ⁷⁹ Br ³⁷ Cl M+ 1), 491 (⁸¹ Br ³⁷ Cl M+1)
30						
35						
40						

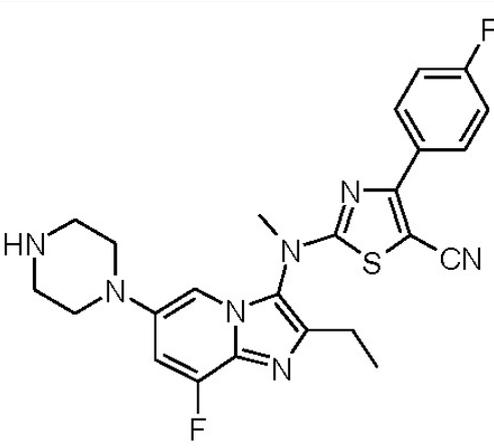
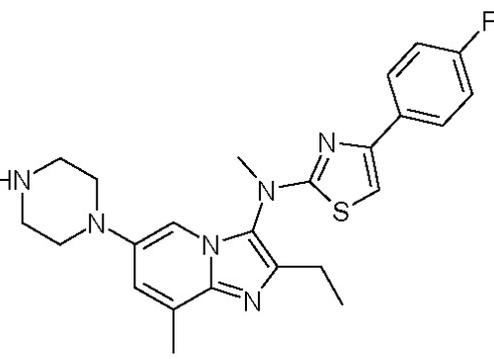
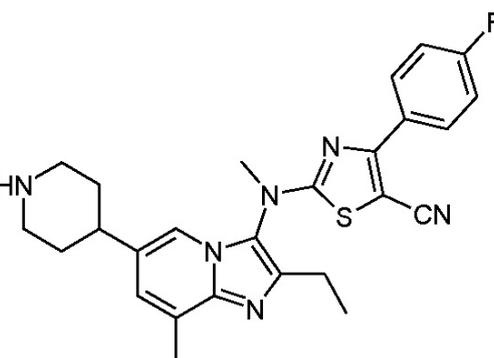
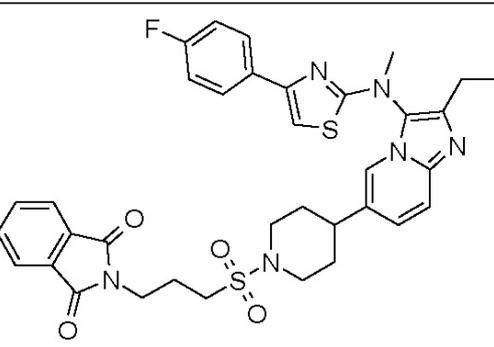
5	Gen-7-c		(6-Бром-2-этил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[3-(4-фторфенил)-[1,2,4]тиадиазол-5-ил]амин	Gen-6-a H1	417 (⁷⁹ Br), 419 (⁸¹ Br)	418 (⁷⁹ Br M+1), 420 (⁸¹ Br M+1)
10	Gen-8-a		N-[2-Этил-6-(1-метансульфонил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-метилформамид	Gen-3-b F2	362	363 (M+1)
15	Gen-8-b		N-[2-Этил-6-(1-метансульфонил-пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-метилформамид	Gen-8-a F6	364	365 (M+1)
20	Gen-8-c		трет-Бутиловый эфир 4-[2-этил-3-(формилметиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты	Gen-3-b F2-F6	386	387(M+1)
25	Gen-8-d		N-[2-Этил-6-(1-метансульфонил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-(d ₃ -метил)формамид	Gen-3-c F2	365	366 (M+1)
30	Gen-8-e		N-[2-Этил-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-(d ₃ -метил)формамид	Gen-8-d F6	367	368 (M+1)
35						
40						
45						

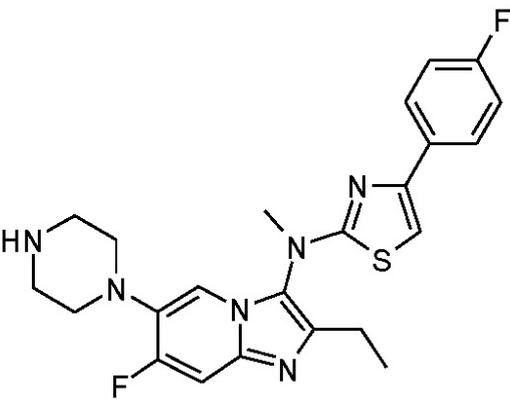
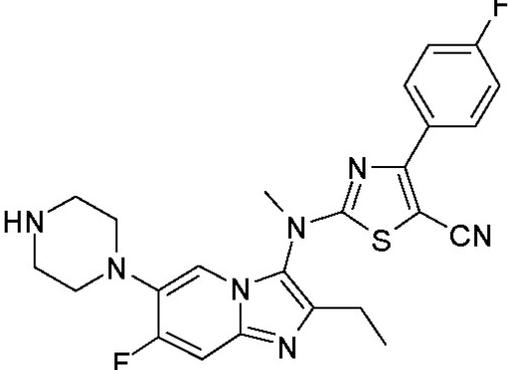
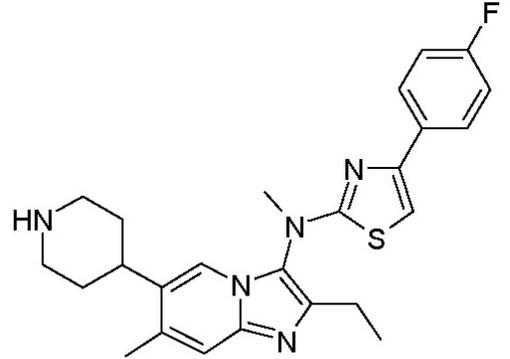
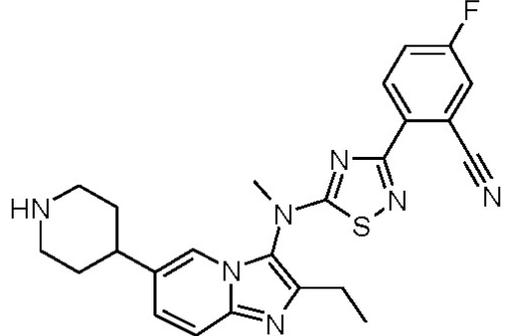
5	Gen-8-f		трет-Бутиловый эфир 4-[2-этил-3-(формилметиламино)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты	Gen-3-i F3	400	401 (M+1)
10	Gen-8-g		трет-Бутиловый эфир 4-[2-этил-3-(формилметиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты	Gen-3-b F2	384	385 (M+1)
15	Gen-8-h		трет-Бутиловый эфир 4-[2-этил-3-(формилметиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты	Gen-3-b F1b	387	388 (M+1)
20	Gen-9-a		2-Этил-6-(1-метансульфонил-1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ил)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метиламин	Gen-4-b F2	334	335 (M+1)
25	Gen-9-b		[2-Этил-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метиламин	Gen-8-b D1	336	337 (M+1)
30	Gen-9-c		трет-Бутиловый эфир 4-(2-этил-3-метиламиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты	Gen-4-b F2 или Gen-8-g D2	356	357 (M+1)
35	Gen-9-d		трет-Бутиловый эфир 4-(2-этил-3-метиламиноимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты	Gen-8-c D1-F7	358	359 (M+1)
40						
45						

5	Gen-9-e		трет-Бутиловый эфир 4-(2-этил-3-метиламиноимидазо [1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты	Gen-8-h D1-F7	359	360 (M+1)
10	Gen-9-f		[2-Этил-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)имидазо [1,2-а]пиридин-3-ил]-(d ₃ -метил)амин	Gen-8-e D1	339	340 (M+1)
15	Gen-9-g		трет-Бутиловый эфир 4-(2-этил-7-метил-3-(d ₃ -метил)аминоимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты	Gen-8-f D1-F7	372	373 (M+1)
25	Соединение 183 или Gen-10-a		1-(3-({[4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил] метиламино}-2-этил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)имидазолидин-2-он	Gen-5-i F4	452 (³⁵ Cl), 454 (³⁷ Cl)	453 (³⁵ Cl M+1), 455 (³⁷ Cl M+1)
35	Gen-10-b		[2-Этил-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо [1,2-а]пиридин-3-ил]-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил] метиламин	Gen-5-b F2-F5b	433	434 (M+1)

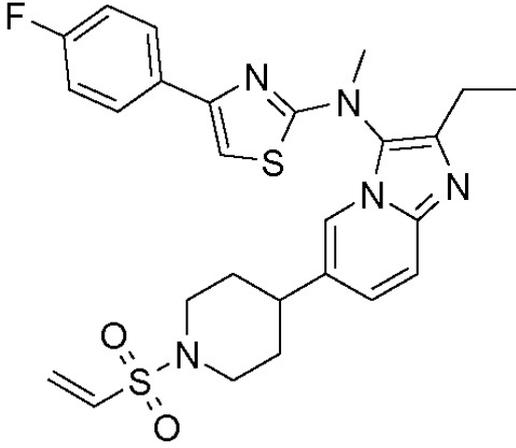
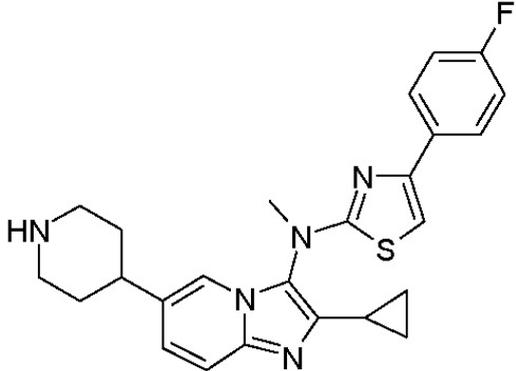
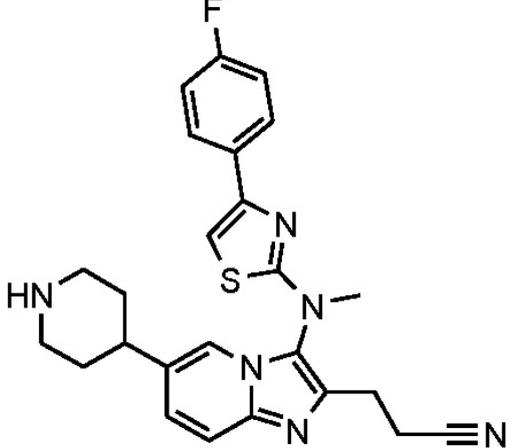
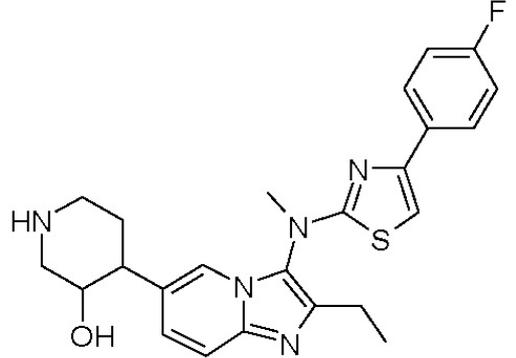
5	Соединение 216 или Gen-10c		(2-Этил-6-пиперидин-4-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин	Gen-5-b F2-F6-F5b или Gen-9-c E1-F6-F5b	435	436 (M+1)
10	Gen-10-d		1-(2-Этил-3-{{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}пиперазин-2-он	Gen-5-b F4-F5b	450	451 (M+1)
15	Gen-10-e		(2-Этил-6-пиперазин-1-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин	Gen-5-b F1b-F5b или F1a	436	437 (M+1)
20	Gen-10-f		2-{2-[(2-Этил-6-пиперидин-4-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-метиламино]-5-метилтиазол-4-ил}-5-фторбензонитрил	Gen-9-d E1-F5b	474	475 (M+1)
25	Соединение 231 или Gen-10-g		[4-(4-Хлорфенил)тиазол-2-ил]-[6-(3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-этил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метиламин	Gen-5-i F2	466 (³⁵ Cl), 468 (³⁷ Cl)	467 (³⁵ Cl M+1) 469 (³⁷ Cl M+1)
30						
35						
40						
45						

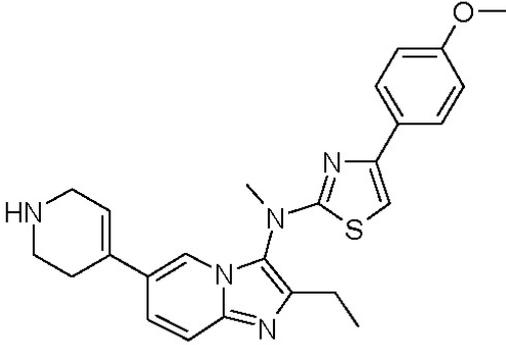
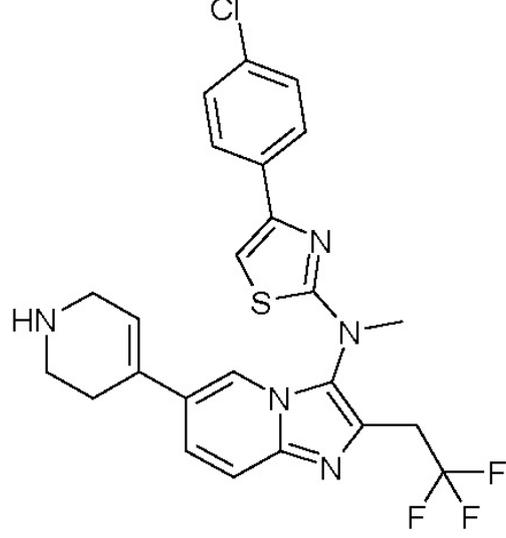
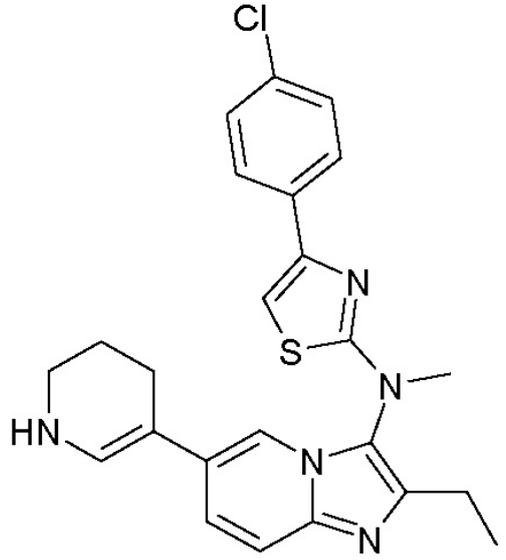
5	Gen-10-h		2-{2-[(2-Этил-6-пиперидин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламино]тиазол-4-ил}-5-фторбензонитрил	Gen-9-d E1-F5b	460	461 (M+1)
10	Gen-10-i		2-{2-[(2-Этил-6-пиперазин-1-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламино]тиазол-4-ил}-5-фторбензонитрил	Gen-5-e F1a	461	462 (M+1)
20	Gen-10-j		[4-(4-Хлорфенил)тиазол-2-ил]-[6-(2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метиламин	Gen-5-i F2-F5a	435 (³⁵ Cl), 437 (³⁷ Cl)	436 (³⁵ Cl M+1), 438 (³⁷ C M+1)
30	Gen-10-k		2-[(2-Этил-6-пиперазин-1-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-метиламино]-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил	Gen-5-s F1a	461	462 (M+1)
40	Gen-10-l		(2-Этил-8-фтор-6-пиперазин-1-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин	Gen-5-a F1a	454	Нет данных

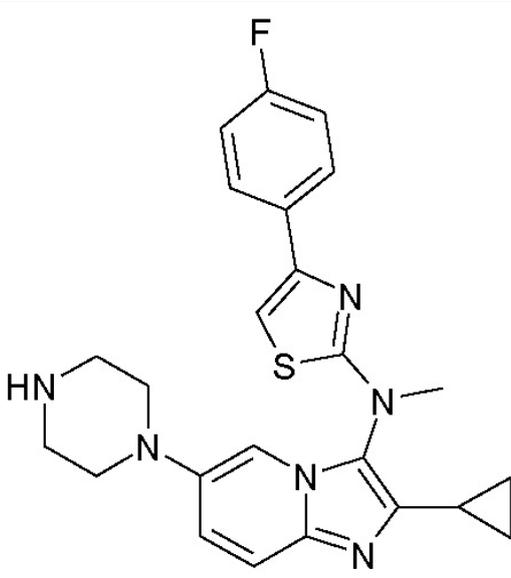
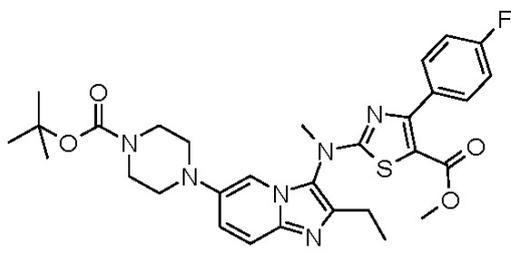
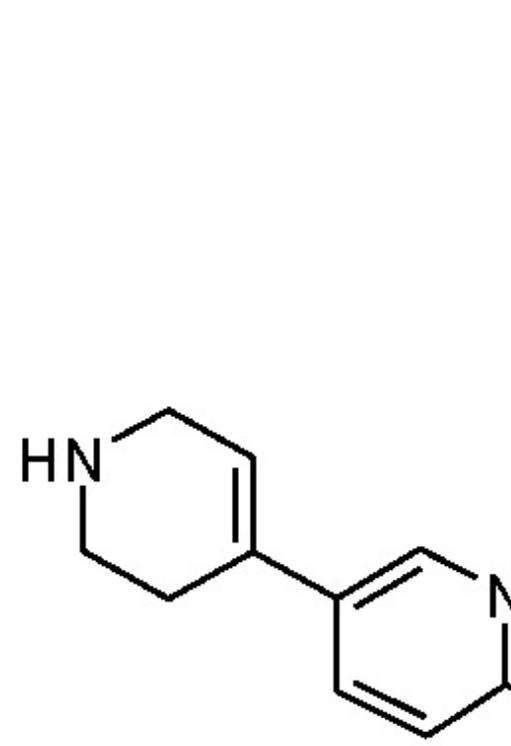
5	Gen-10-m		2-[(2-Этил-8-фтор-6-пиперазин-1-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламино]-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил	Gen-5-r Fla	479	480 (M+1)
10						
15	Gen-10-n		(2-Этил-8-метил-6-пиперазин-1-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин	Gen-5-d Fla	450	451 (M+1)
20						
25	Gen-10-o		2-[(2-Этил-8-метил-6-пиперидин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламино]-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил	Gen-5-t F3-F5b	474	475 (M+1)
30						
35	Gen-10-p		2-{3-[4-(2-Этил-3-{4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил}метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]пиперидин-1-сульфонил}пропил}изоиндол-1,3-дион	Gen-10-c F11-F12a	686	687 (M+1)
40						

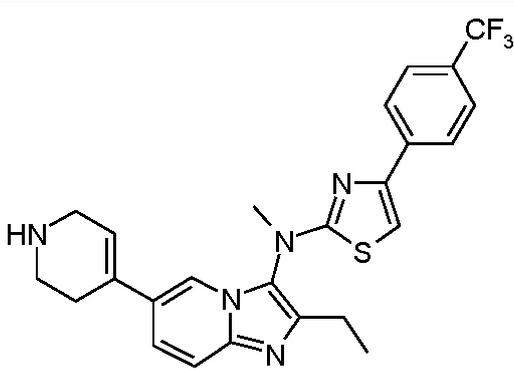
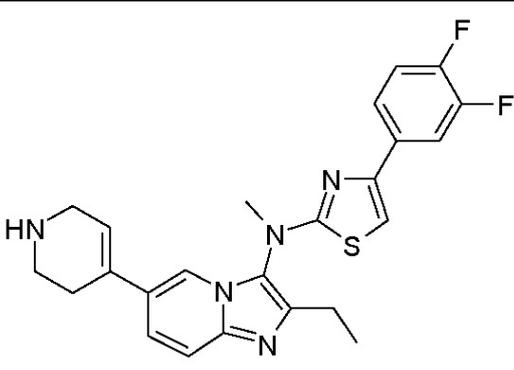
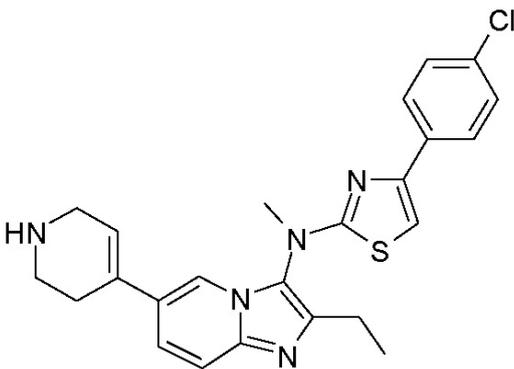
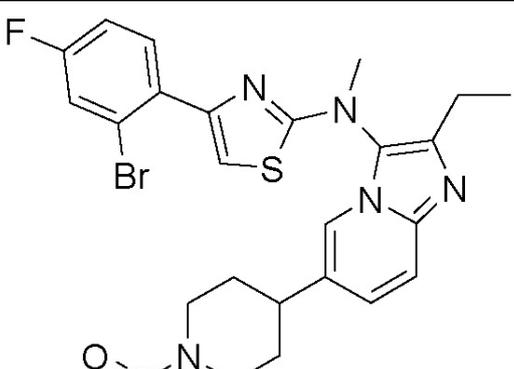
<p>5</p> <p>Gen-10-q</p>		<p>(2-Этил-7-фтор-6-пиперазин-1-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин</p>	<p>Gen-5-o F1a</p>	<p>454</p>	<p>455 (M+1)</p>
<p>10</p> <p>15</p> <p>Gen-10-r</p>		<p>2-[(2-Этил-7-фтор-6-пиперазин-1-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламино]-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил</p>	<p>Gen-5-u F1a</p>	<p>479</p>	<p>480 (M+1)</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>Gen-10-s</p>		<p>(2-Этил-7-метил-6-пиперидин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин</p>	<p>Gen-9-g E1-F5b</p>	<p>449</p>	<p>450 (M+1)</p>
<p>30</p> <p>35</p> <p>Gen-10-t</p>		<p>2-[5-[(2-Этил-6-пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламино]-[1,2,4]тиадиазол-3-ил]-5-фторбензонитрил</p>	<p>Gen-9-d E5-F5b</p>	<p>461</p>	<p>462 (M+1)</p>

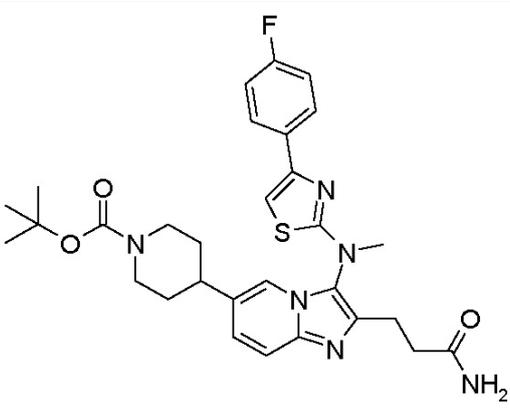
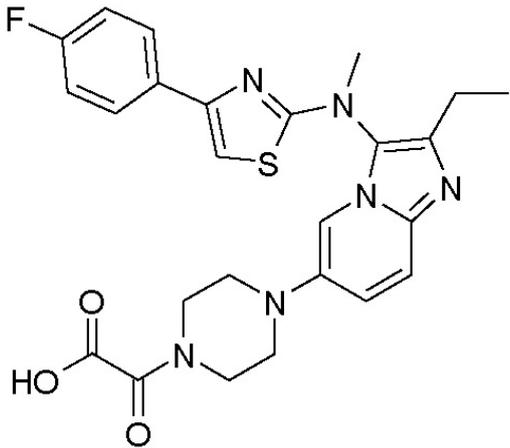
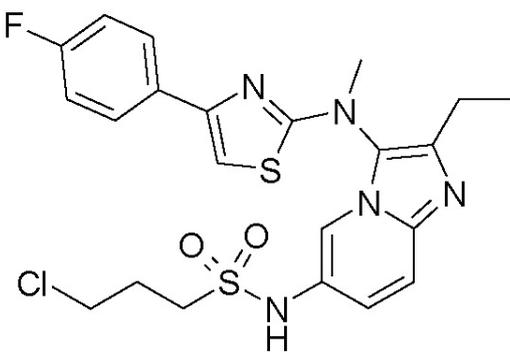
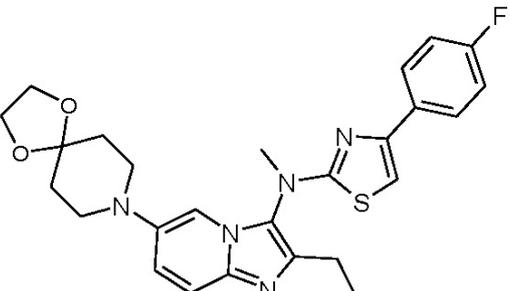
5	Gen-10-u		3-(4-Хлорфенил)-[1,2,4]тиадиазол-5-ил)-(2-этил-6-пиперазин-1-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламин	Gen-5-w F1b-F5b	453 (³⁵ Cl), 455 (³⁷ Cl)	454 (³⁵ Cl M+1), 456 (³⁷ C M+1)
10						
15	Gen-10-v		[2-Этил-6-(1,2,3,6-тетра гидропиридин-4-ил)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-[3-(4-фторфенил)-[1,2,4] тиадиазол-5-ил]метиламин	Gen-9-c E4-F5b или Gen-5-x F2-F5b	434	435 (M+1)
20						
25	Gen-10-w		(2-Этил-6-пиперидин-4-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[3-(4-фторфенил)-[1,2,4]тиадиазол-5-ил]метиламин	Gen-10-vF6	436	437 (M+1)
30						
35	Gen-10-x		2-{{[6-(3,3-Диметил пиперазин-1-ил)-2-этил-8-метиимидазо[1,2-а] пиридин-3-ил]метиламино}}-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил	Gen-5-t F1a	503	504 (M+1)
40						

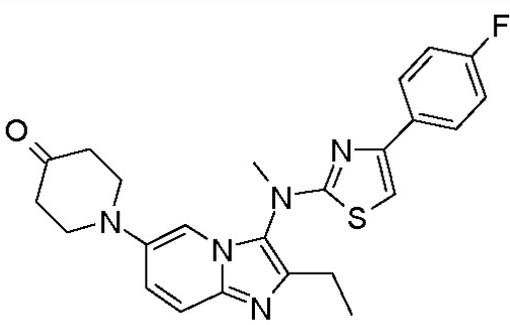
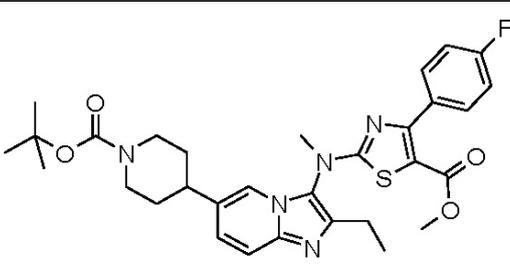
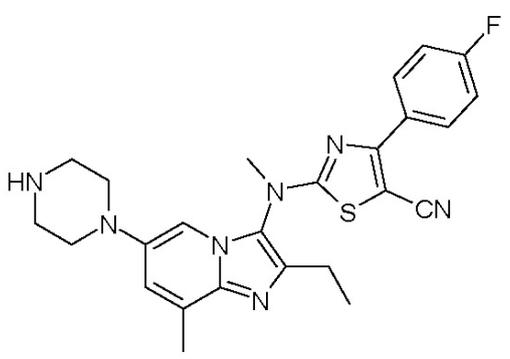
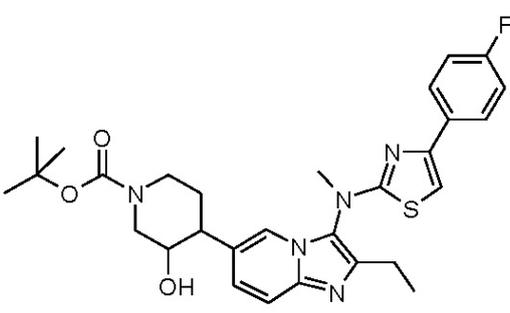
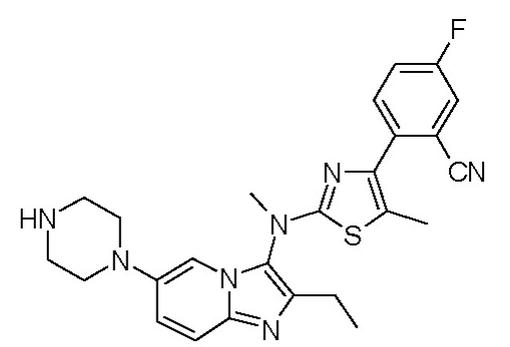
5	Gen-10-y		[6-(1-Этенсульфонил пиперидин-4-ил)-2-этилимидазо [1,2-а]пиридин-3-ил]-[4-(4-фторфенил) тиазол-2-ил] метиламин	Gen-10-c F11	525	526 (M+1)
15	Gen-10-z		(2-Циклопропил-6-пиперидин-4-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[4-(4-фторфенил) тиазол-2-ил]метиламин	Gen-5-n F2-F6-F5b	447	448 (M+1)
25	Gen-10-aa		3-(3-{{[4-(4-Фторфенил) тиазол-2-ил] метиламино}-6-пиперидин-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил}пропионитрил	Gen-5-ac F2-F6-F5b смотрите соединение 174	460	461(M+1)
40	Gen-10-ab		4-(2-Этил-3-{{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино} имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}пиперидин-3-ол	Соединение 78 F5b	451	Нет данных

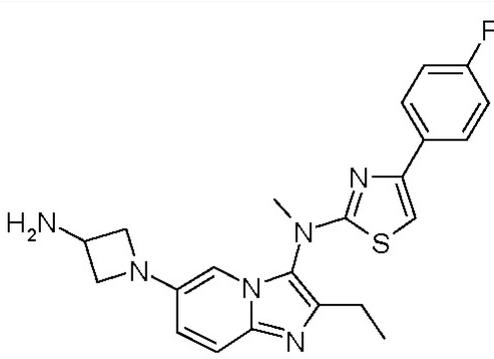
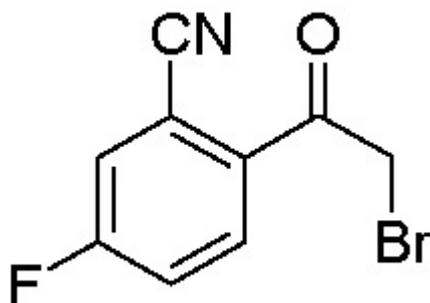
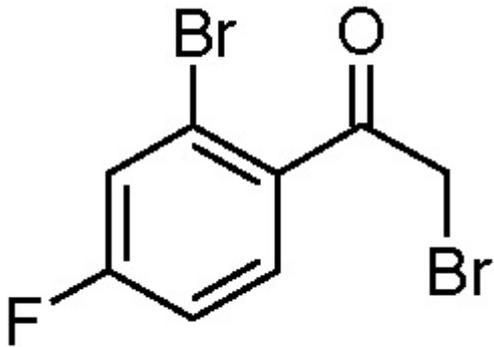
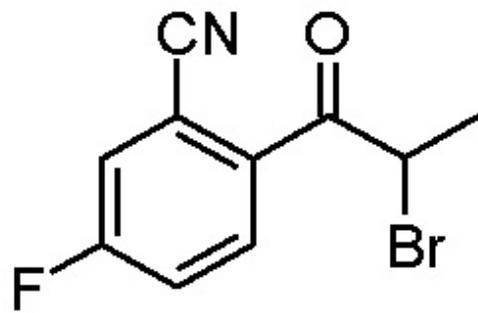
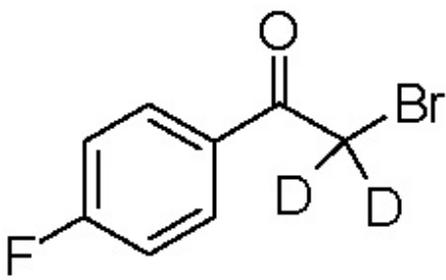
5	Gen-10-ac		[2-Этил-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-[4-(4-метокси-фенил)тиазол-2-ил] метиламин	Gen-5-f F2-F5b	445	446 (M+1)
10	Gen-10-ad		[4-(4-Хлор-фенил)тиазол-2-ил]метил-[6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]амин	Gen-5-v F2-F5a	503 (³⁵ Cl), 505 (³⁷ Cl)	504 (³⁵ Cl M+1), 506 (³⁷ Cl M+1).
15	Gen-10-ae		[4-(4-Хлор-фенил)тиазол-2-ил]-[2-этил-6-(1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метиламин	Gen-5-i F2-F5a	449 (³⁵ Cl), 451 (³⁷ Cl)	Нет данных
20						
25						
30						
35						
40						

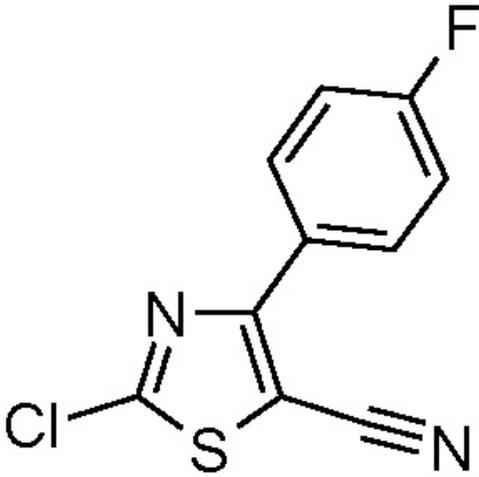
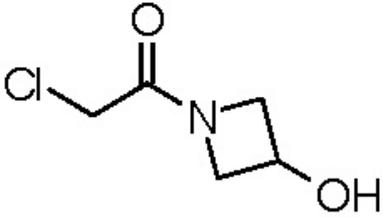
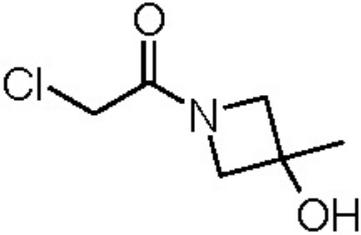
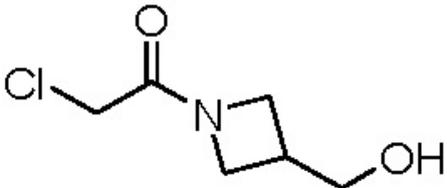
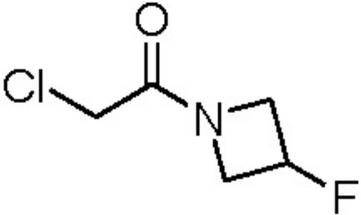
<p>5</p> <p>Gen-10-af</p> <p>10</p> <p>15</p>		<p>(2-Циклопропил-6-пиперазин-1-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин</p>	<p>Gen-5-n-F1b-F5a</p>	<p>448</p>	<p>449 (M+1)</p>
<p>20</p> <p>Gen-10-ag</p>		<p>Трет-Бутиловый эфир 4-(2-Этил-3-{[4-(4-фторфенил)-5-метоксикарбонилтиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты</p>	<p>Gen-9-e E1</p>	<p>594</p>	<p>595 (M+1)</p>
<p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>Gen-10-ah</p>		<p>дин-4-ил)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил-[4-(4-трифторметоксифенил)тиазол-2-ил]ами</p>			

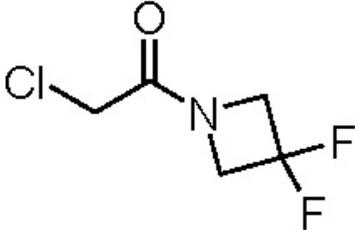
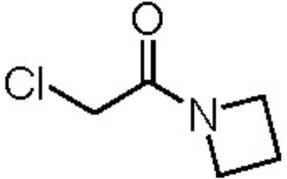
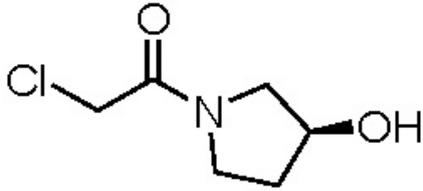
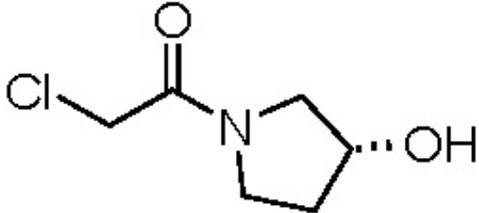
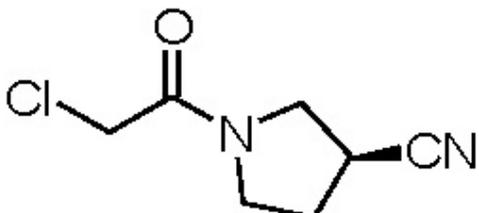
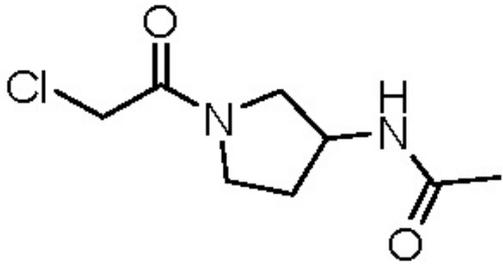
5	Gen-10-ai		[2-Этил-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метил-[4-(4-трифторметилфенил)тиазол-2-ил]амин	Gen-5-k F2-F5b	483	Нет данных
10						
15	Gen-10-aj		[4-(3,4-Дифторфенил)тиазол-2-ил]-[2-этил-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метиламин	Gen-5-l F2-F5b	451	452 (M+1)
20						
25	Gen-10-ak		[4-(4-Хлор-фенил)тиазол-2-ил]-[2-этил-6-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метиламин	Gen-5-i F2-F5b	449 (³⁵ Cl), 451 (³⁷ Cl)	450 (³⁵ Cl M+1), 452 (³⁷ Cl M+1)
30						
35	Gen-10-al		[4-(2-Бром-4-фторфенил)тиазол-2-ил]-[2-этил-6-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]метиламин	Gen-9-b E1	591 (⁷⁹ Br) 593 (⁸¹ Br)	592 (⁷⁹ Br M+1), 594 (⁸¹ Br M+1)
40						

<p>5</p> <p>Gen-10-am</p> <p>10</p>		<p>Трет-Бутиловый эфир 4-(2-(2-карбамоилэтил)-3-{{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-пиперидин-1-карбоновой кислоты</p>	<p>Gen-5-ad F2-F6-F13 смотрите соединение 176</p>	<p>578</p>	<p>579 (M+1)</p>
<p>15</p> <p>Gen-10-an</p> <p>20</p>		<p>[4-(2-Этил-3-{{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}-пиперазин-1-ил]оксоуксусная кислота</p>	<p>Gen-10-e F9b-F13</p>	<p>508</p>	<p>509 (M+1)</p>
<p>25</p> <p>Gen-10-ao</p> <p>30</p>		<p>(2-Этил-3-{{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил}амид 3-хлорпропан-1-сульфоновой кислоты</p>	<p>Gen-5-af F11</p>	<p>507 (³⁵Cl), 509 (³⁷Cl);</p>	<p>508 (³⁵Cl M+1), 510 (³⁷Cl M+1)</p>
<p>35</p> <p>Gen-10-ap</p> <p>40</p>		<p>[6-(1,4-Диокса-8-азаспиро[4,5]дец-8-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин</p>	<p>Gen-5-c F1b</p>	<p>493</p>	<p>494 (M+1)</p>

5	Gen-10-aq		1-(2-Этил-3-{{4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил}}метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-4-он	Gen-10-ар смотрите соединение 211	449	450 (M+1)
10	Gen-10-ar		Трет-Бутиловый эфир 4-(2-этил-3-{{4-(4-фторфенил)-5-метоксикарбонилтиазол-2-ил}}метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты	Gen-9-d E1	593	594 (M+1)
15	Соединение 1		2-{{(2-Этил-8-метил-6-пиперазин-1-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламино}-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил	Gen-5-t F1b-F5b	475	476 (M+1)
20	Соединение 78		Трет-Бутиловый эфир 4-(2-этил-3-{{4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил}}метиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты	Gen-5-c F2- смотрите соединение 78	551	552 (M+1)
25	Соединение 161		2-{{(2-Этил-6-пиперазин-1-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метиламино}-5-метилтиазол-4-ил}-5-фторбензонитрил	Gen-5-m F1a	475	476 (M+1)
30						
35						
40						

5	Соединение 177		[6-(3-Аминоазетидин-1-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин	Gen-5-b F1b-F5a	422	423 (M+1)
10	Gen-11-a		2-(2-Бромацетил)-5-фторбензонитрил	G ₁	241 (⁷⁹ Br), 243 (⁸¹ Br)	242 (⁷⁹ Br M+1), 244 (⁸¹ Br M+1)
15	Gen-11-b		2-Бром-1-(2-бром-4-фторфенил)этанон	G ₁	294 (⁷⁹ Br, ⁷⁹ Br), 296 (⁷⁹ Br, ⁸¹ Br), 298 (⁸¹ Br, ⁸¹ Br)	Нет данных
20	Gen-11-c		2-(2-Бром-пропионил)-5-фторбензонитрил	G ₁	255 (⁷⁹ Br), 257 (⁸¹ Br)	Нет данных
25	Gen-11-d		2-Бром-1-(4-фторфенил)-(d ₂ -этанон)	смотрите пример Gen-11-d	218 (⁷⁹ Br), 220 (⁸¹ Br)	Нет данных
30						
35						
40						
45						

5	Gen-12-a		2-Хлор-4-(4-фтор-фенил)тиазол-5-карбонитрил	G2	238 (³⁵ Cl), 240 (³⁷ Cl)	239 (³⁵ Cl M+1), 241 (³⁷ Cl M+1)
10						
15	Gen-13-a		2-Хлор-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанон	G3a	149 (³⁵ Cl), 151 (³⁷ Cl)	Нет данных
20						
25	Gen-13-b		2-Хлор-1-(3-метилазетидин-1-ил)этанон	G3a	163 (³⁵ Cl), 165 (³⁷ Cl)	164 (³⁵ Cl M+1), 166 (³⁷ Cl M+1)
30	Gen-13-c		2-Хлор-1-(3-гидроксиметилазетидин-1-ил)этанон	G3b	163 (³⁵ Cl), 165 (³⁷ Cl)	164 (³⁵ Cl M+1), 166 (³⁷ Cl M+1)
35						
40	Gen-13-d		2-Хлор-1-(3-фтора-зетидин-1-ил)этанон	G3a	151 (³⁵ Cl), 153 (³⁷ Cl)	Нет данных

5	Gen-13-e		2-Хлор-1-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этанон	G3a	169 (³⁵ Cl), 171 (³⁷ Cl)	170 (³⁵ Cl M+1), 172 (³⁷ Cl M+1)
10	Gen-13-f		1-Азетидин-1-ил-2-хлорэтанон	G3a	133 (³⁵ Cl), 135 (³⁷ Cl)	Нет данных
15	Gen-13-g		(S)-2-Хлор-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этанон	G3a	163 (³⁵ Cl), 165 (³⁷ Cl)	164 (³⁵ Cl M+1), 166 (³⁷ Cl M+1)
20	Gen-13-h		(R)-2-Хлор-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этанон	G3b	163 (³⁵ Cl), 165 (³⁷ Cl)	164 (³⁵ Cl M+1), 166 (³⁷ Cl M+1)
25	Gen-13-i		(S)-1-(2-Хлор-ацетил)пирролидин-3-карбонитрил	G3b	172 (³⁵ Cl), 174 (³⁷ Cl)	173 (³⁵ Cl M+1), 175 (³⁷ Cl M+1)
30	Gen-13-j		N-[1-(2-Хлор-ацетил)пирролидин-3-ил]ацетамид	смотрите Gen-13-j	204 (³⁵ Cl), 206 (³⁷ Cl)	Нет данных

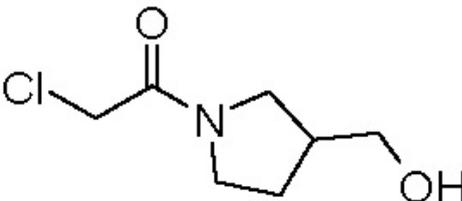
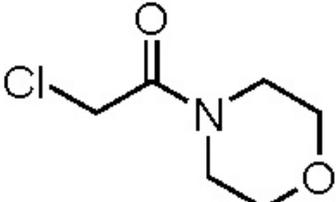
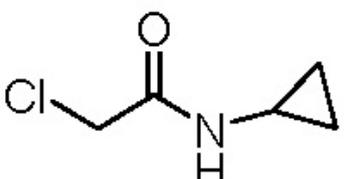
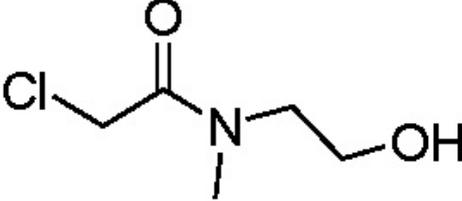
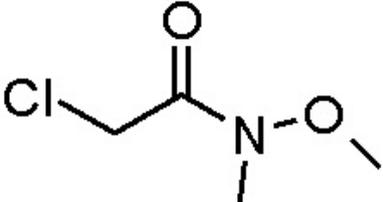
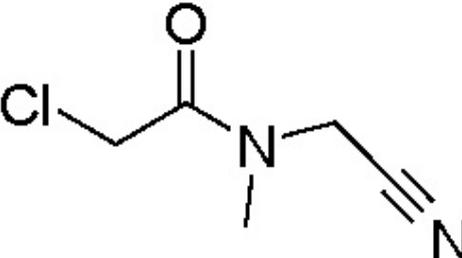
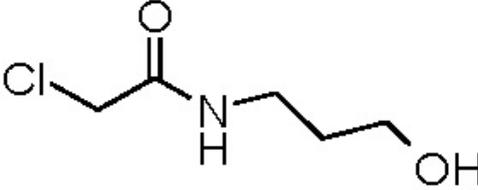
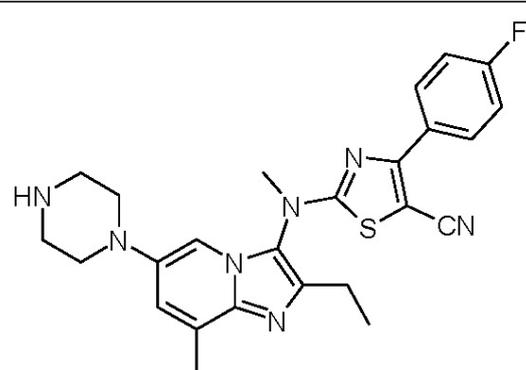
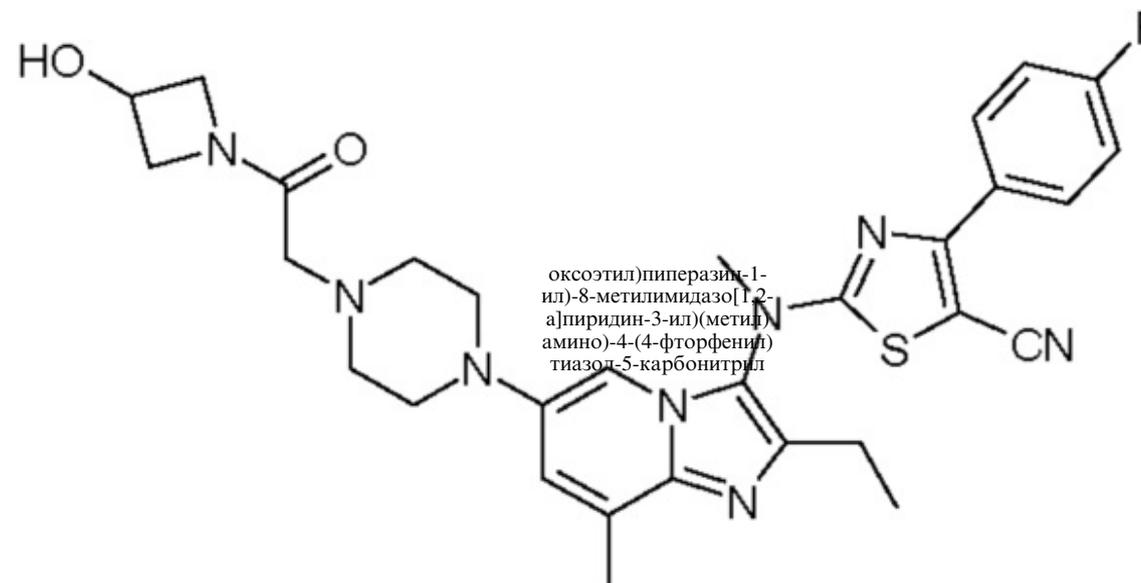
5	Gen-13-k		2-Хлор-1-(3-гидрокси-метилпирролин-1-ил)этанон	G3b	177 (³⁵ Cl), 179 (³⁷ Cl)	Нет данных
10	Gen-13-l		2-Хлор-1-морфолин-4-илэтанон	G3b	163 (³⁵ Cl), 165 (³⁷ Cl)	Нет данных
15	Gen-13-m		2-Хлор-N-циклопропилацетамид	G3b	133 (³⁵ Cl), 135 (³⁷ Cl)	134 (³⁵ Cl M+1), 136 (³⁷ Cl M+1)
20	Gen-13-n		2-Хлор-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилацетамид	G3b	151 (³⁵ Cl), 153 (³⁷ Cl)	Нет данных
25	Gen-13-o		2-Хлор-N-метокси-N-метилацетамид	G3b	137 (³⁵ Cl), 139 (³⁷ Cl)	138 (³⁵ Cl M+1), 140 (³⁷ Cl M+1)
30	Gen-13-p		2-Хлор-N-цианометил-N-метилацетамид	G3b	146 (³⁵ Cl), 148 (³⁷ Cl)	Нет данных
35	Gen-13-q		2-Хлор-N-(3-гидроксипропил)ацетамид	G3b	151 (³⁵ Cl), 153 (³⁷ Cl)	Нет данных
40						
45						

Таблица II	
Данные ЯМР для промежуточных соединений, используемых для получения соединений согласно изобретению	
Промежуточное соединение	Данные ЯМР (δ)
Gen-2-k	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д., присутствие 2 ротамеров 8,71 (0,5H, ушир. с), 8,56 (0,5H, с), 8,52 (0,5H, ушир. с), 8,16 (0,5H, д), 8,04 (0,5H, ушир. с), 7,77 (0,5H, дд), 7,71 (0,5H, дд), 7,67 (0,5H, ушир. с), 7,53 (0,5H, д), 7,49 (0,5H, д), 3,95 (1,5 H, с), 3,92 (1,5 H, с), 2,79 (1H, кв), 2,72 (1H, кв), 1,36-1,26 (3H, м)
Gen-3-c	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,22 (1H, с), 7,94 (1H, с), 7,50 (1H, д), 7,34 (1H, д), 2,75 (2H, кв), 1,34 (3H, т)
Gen-11-b	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,56 (1H, дд), 7,41 (1H, дд), 7,20-7,08 (1H, м), 4,48 (2H, с)
Gen-11-c	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,03 (1H, дд), 7,55 (1H, дд), 7,46-7,38 (1H, м), 5,26 (1H, кв), 1,96 (3H, д)
Gen-11-d	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,01-7,96 (2H, м), 7,17-7,08 (2H, м)
Gen-13-a	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 4,78-4,68 (1H, м), 4,56-4,47 (1H, м), 4,38-4,29 (1H, м), 4,16 (1H, дд), 3,97 (1H, дд), 3,91 (2H, с), 2,56 (1H, д)
Gen-13-d	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 5,49-5,40 (0,5H, м), 5,32-5,20 (0,5H, м), 4,69-4,50 (1H, м), 4,49-4,29 (2H, м), 4,28-4,10 (1H, м), 3,93 (2H, с)
Gen-13-f	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 4,18 (2H, т), 3,96 (2H, т), 3,73 (2H, с), 2,27-2,14 (2H, м)
Gen-13-j	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 5,33-5,01 (2H, м), 4,60-4,41 (1H, м), 3,79-3,65 (2H, м), 3,63-3,44 (2H, м), 1,97 (3H, д), 1,90-1,80 (2H, м)

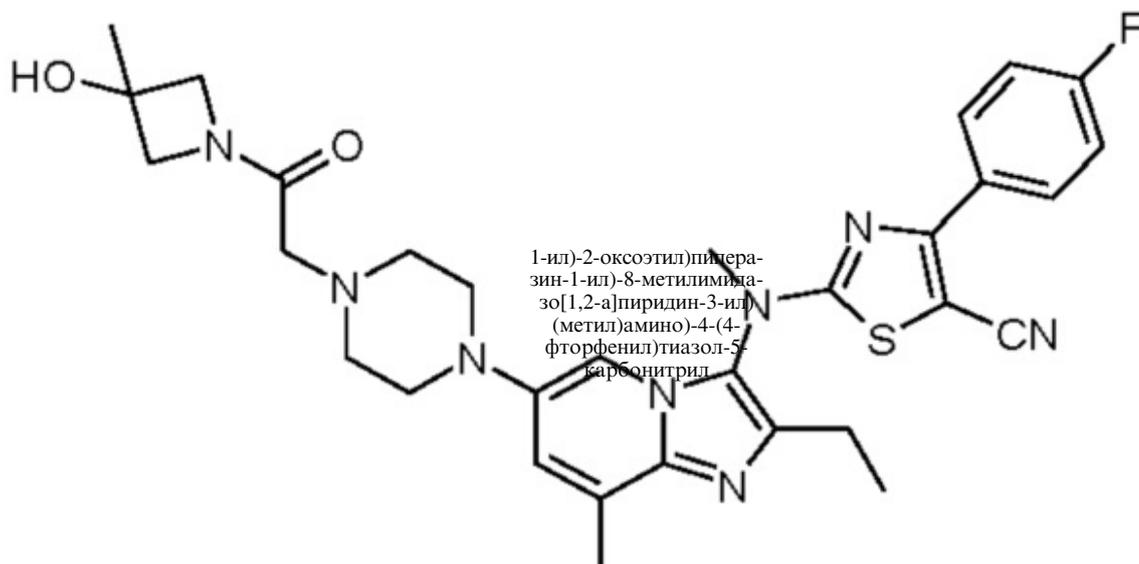
Таблица III					
Иллюстративные соединения согласно изобретению					
Соединение	Структуры	Название	Mtd (промежуточное соединение)	М.м.	МС-измер.
1		2-((2-этил-8-метил-6-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил	F1b-F5b (Gen-5-t)	475	476 (M+1)
2		оксоэтил)пиперазин-1-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил			

5

3

10

15

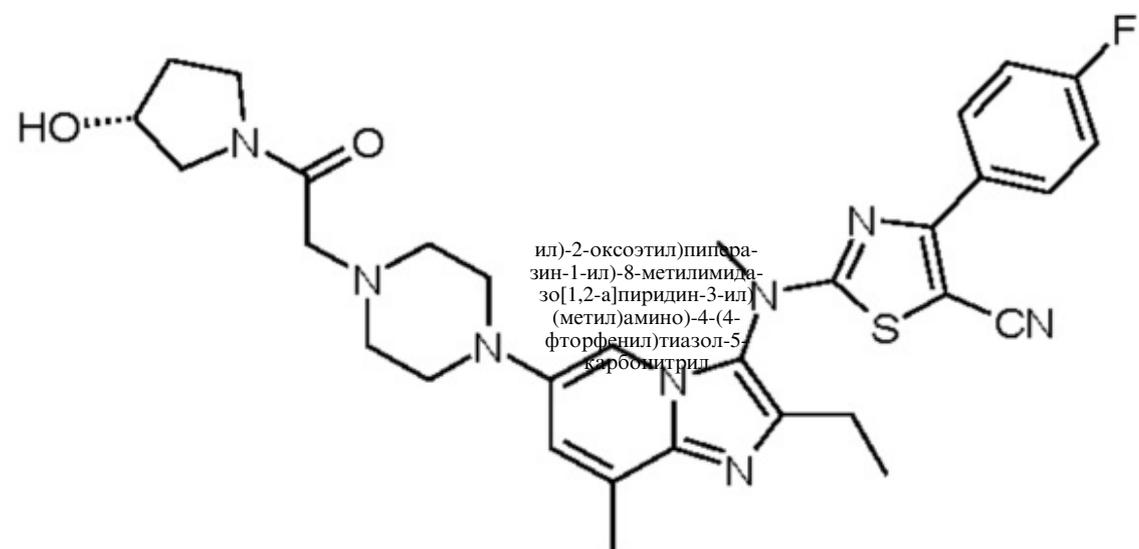


20

4

25

30

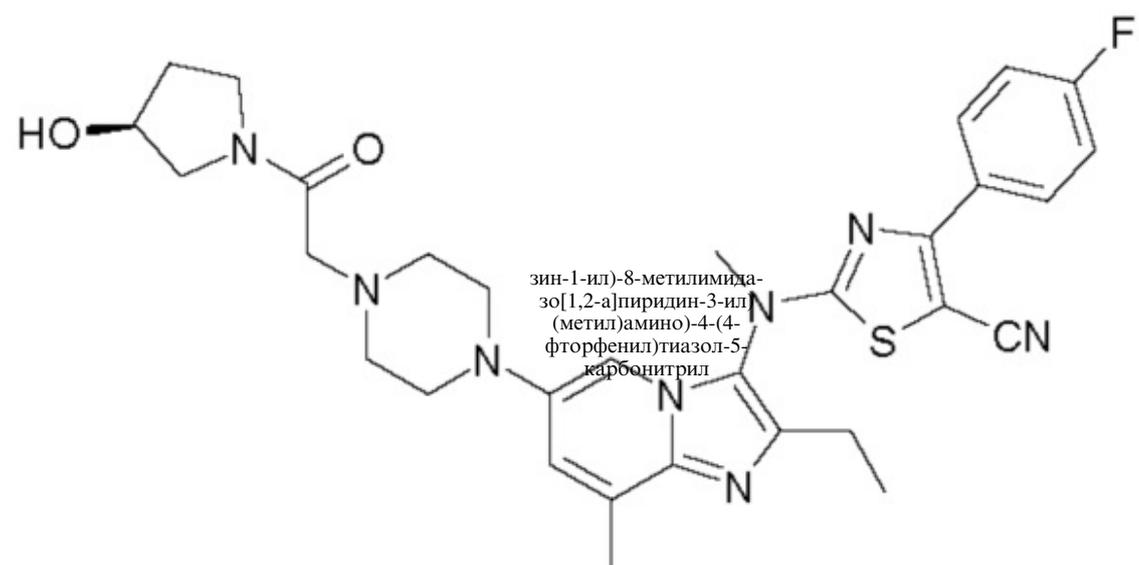


35

5

40

45



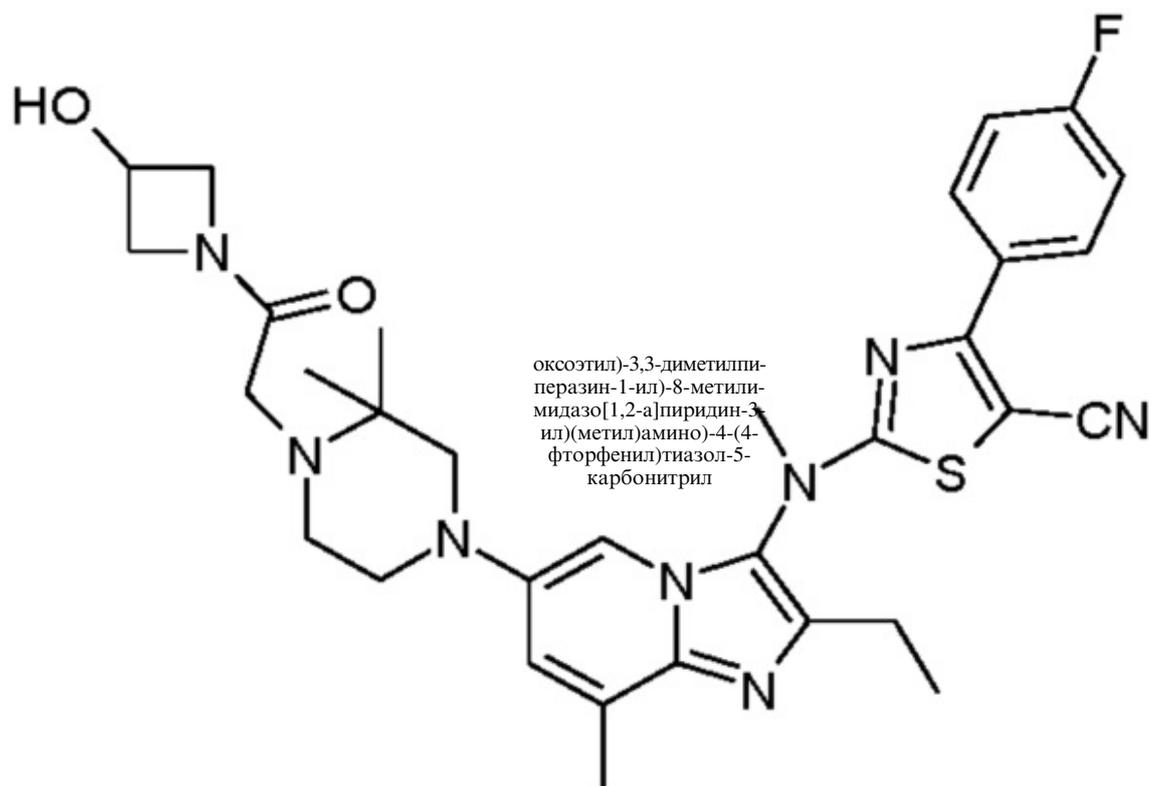
5

10

6

15

20

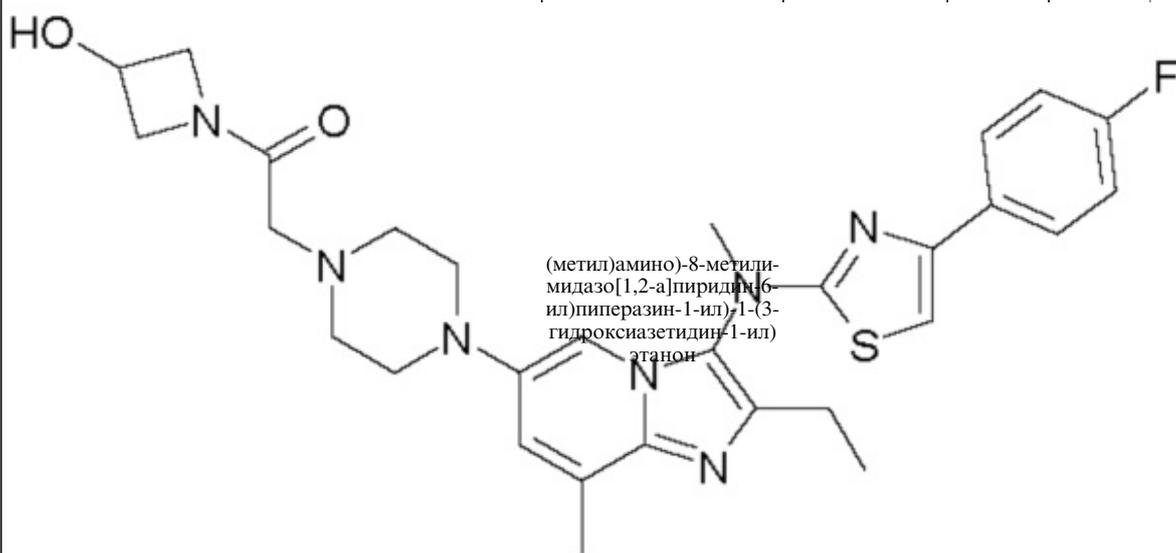


25

30

7

35



40

45

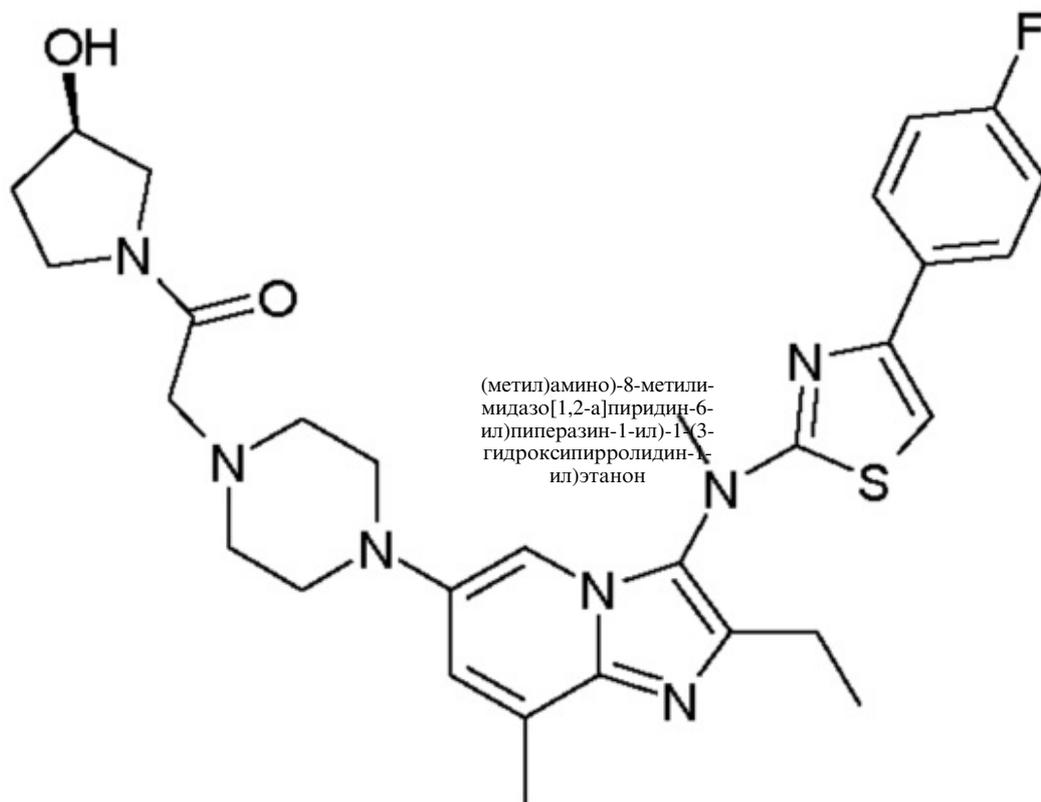
5

10

8

15

20



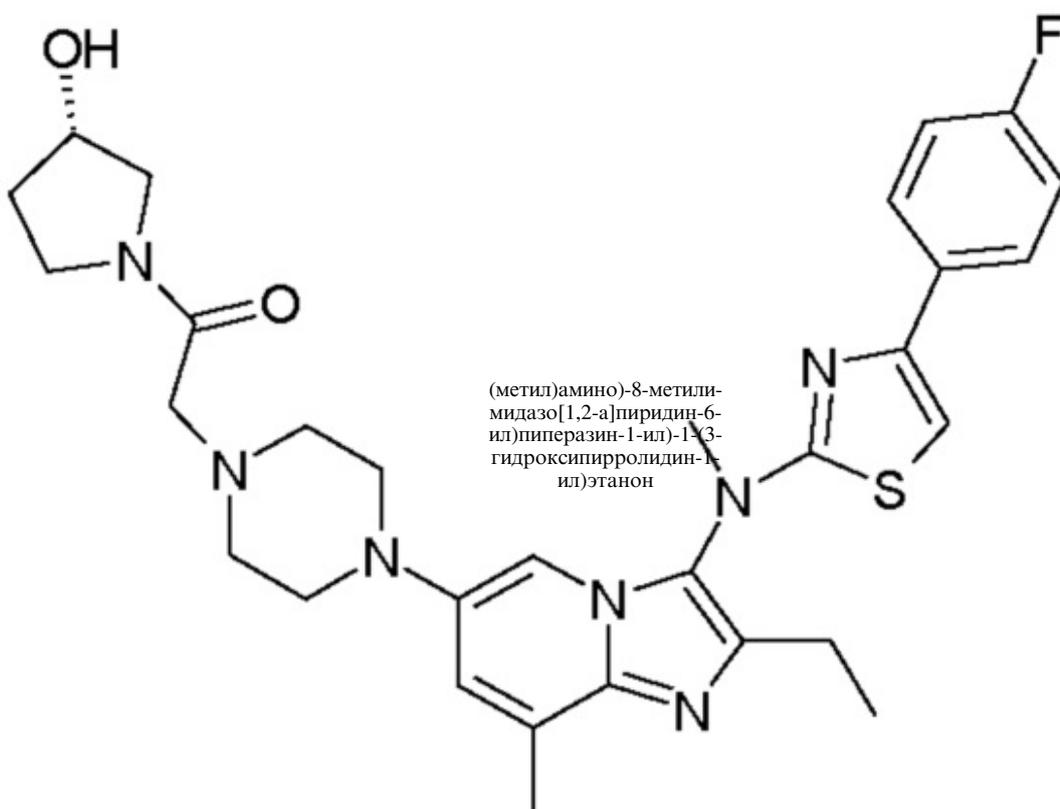
25

30

9

35

40



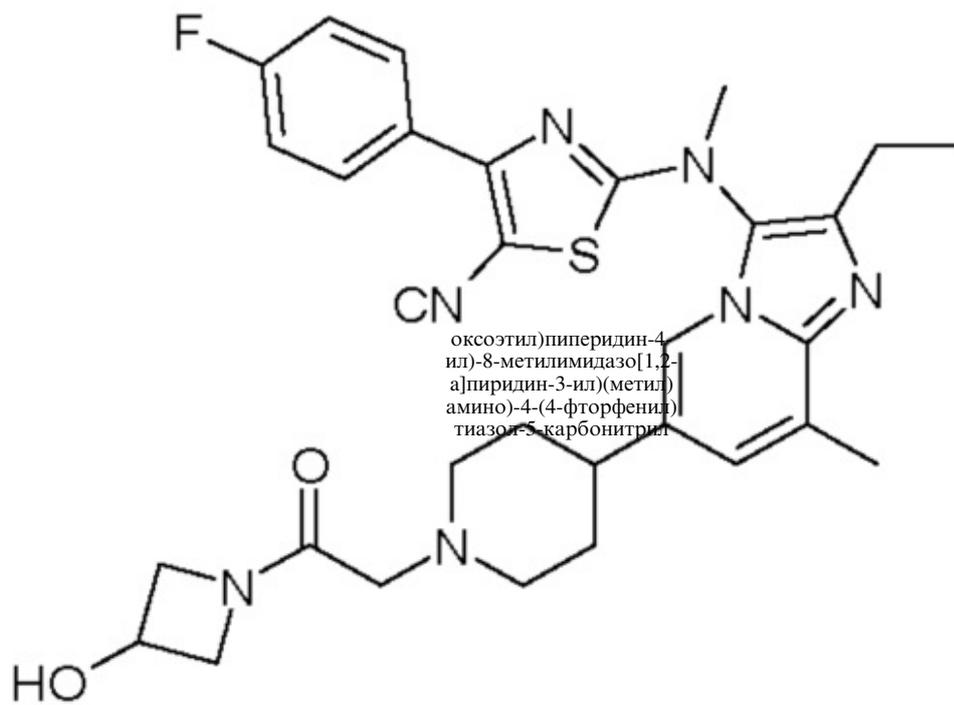
45

5

10

15

20

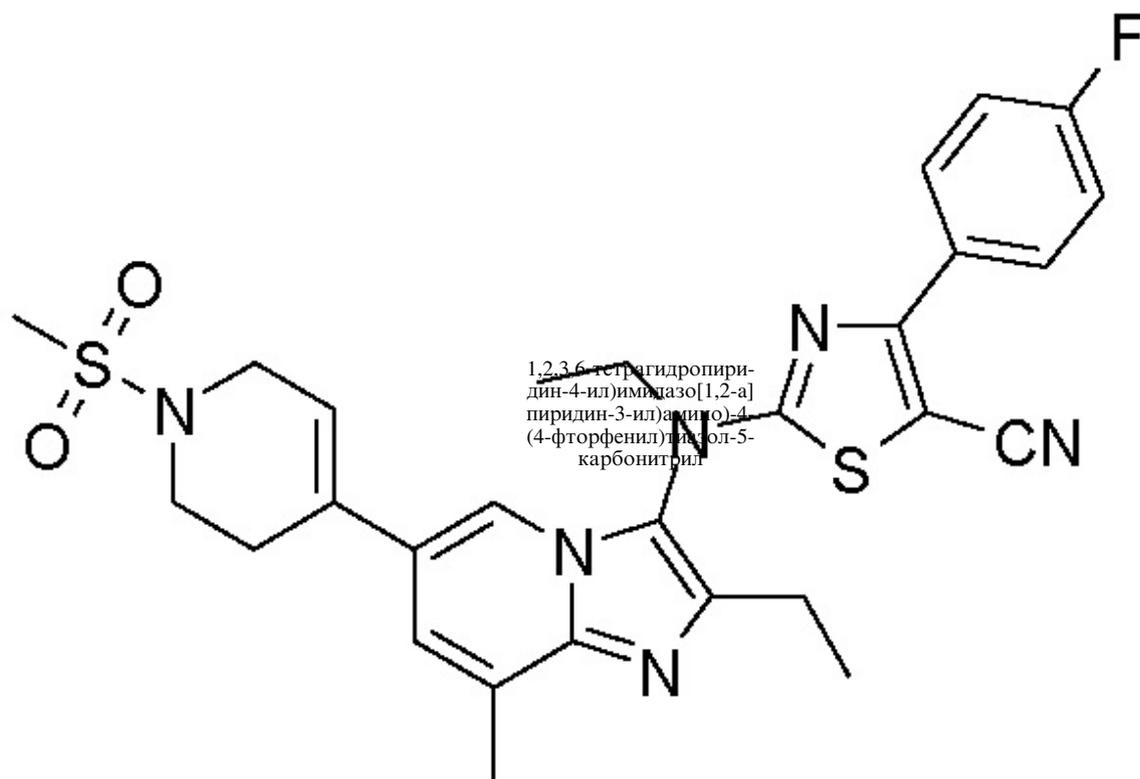


25

30

35

40

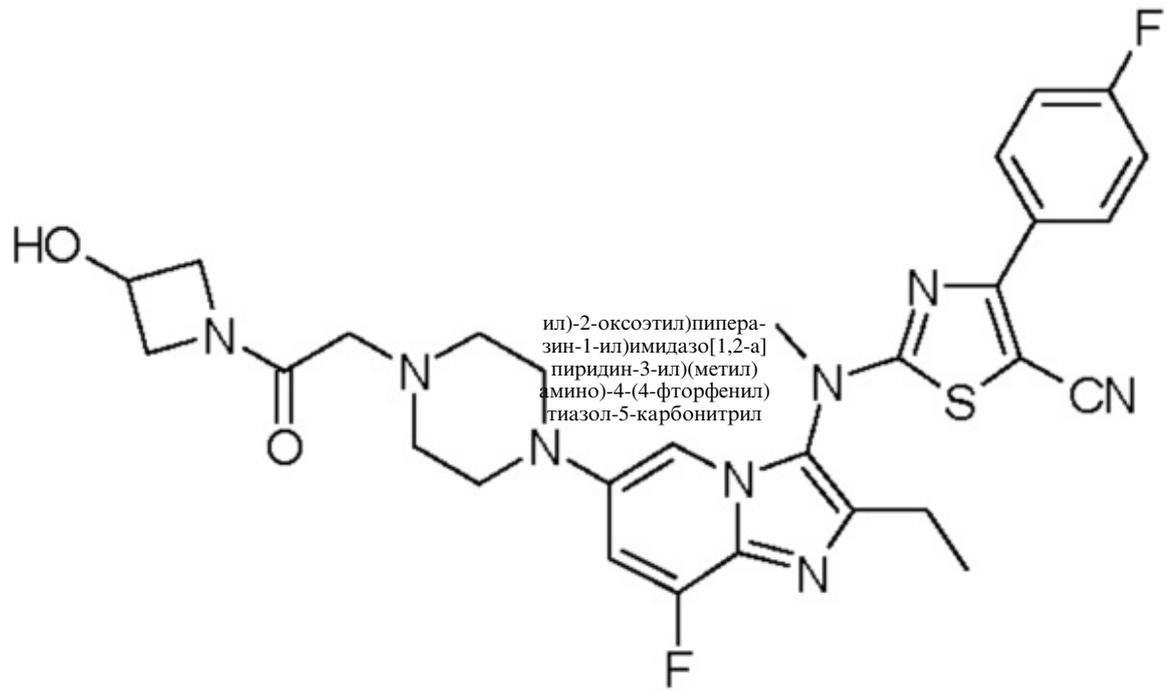


5

10

12

15



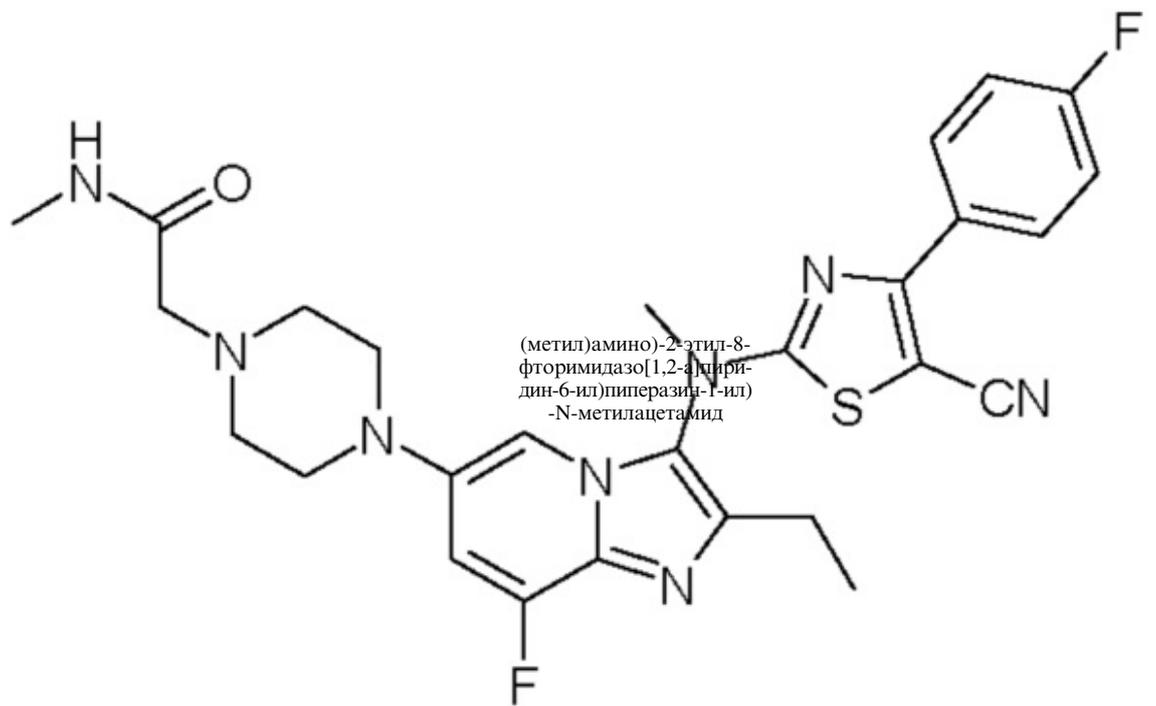
20

25

30

35

13



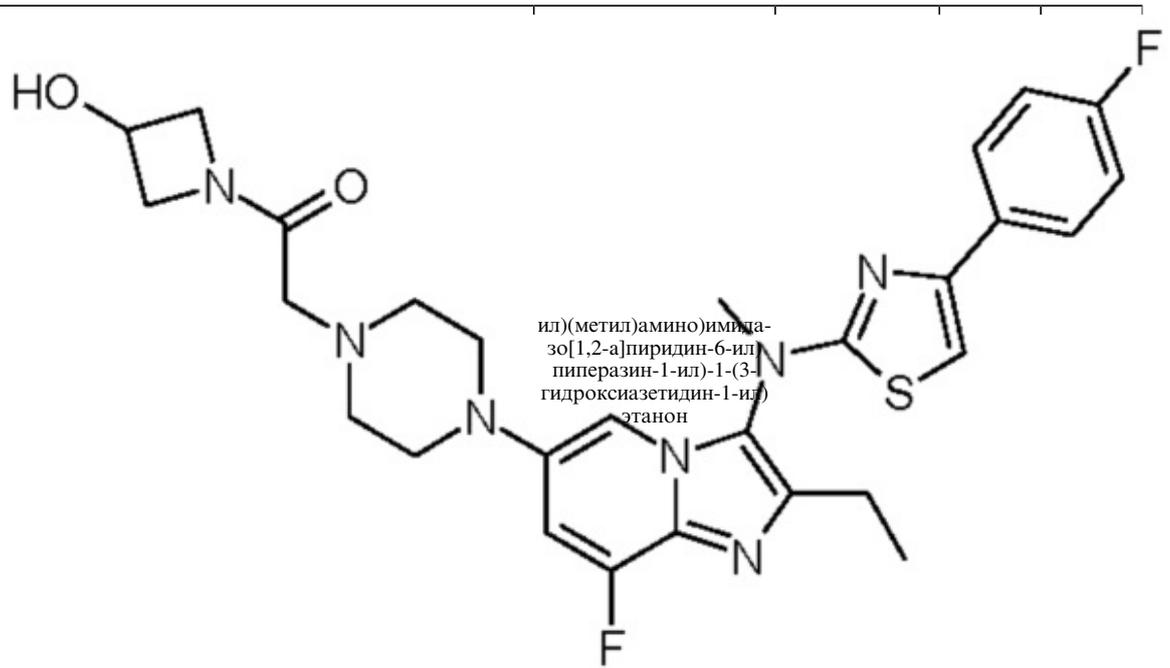
40

45

5

10

15

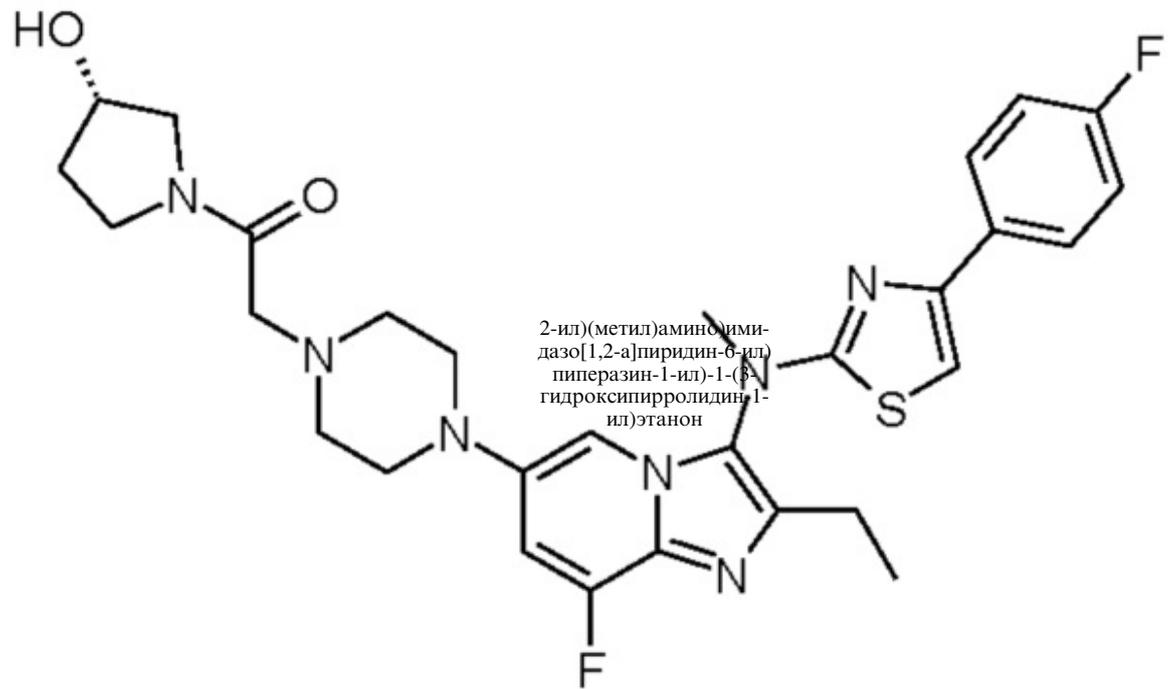


20

25

30

35



40

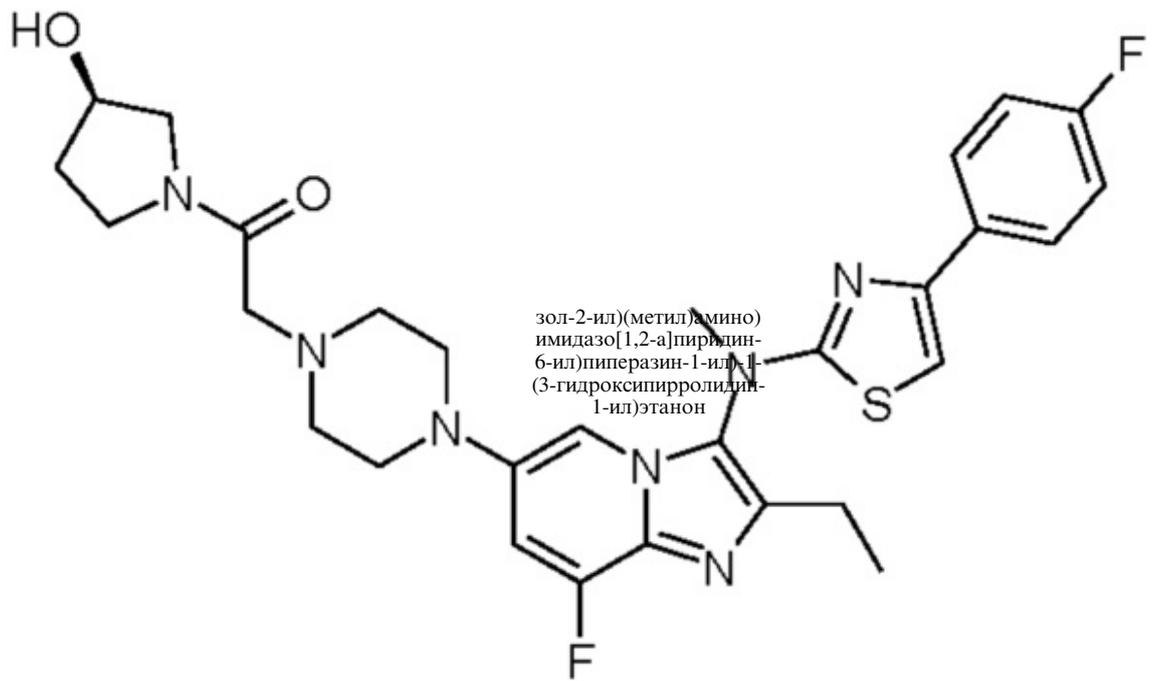
45

5

10

15

16



20

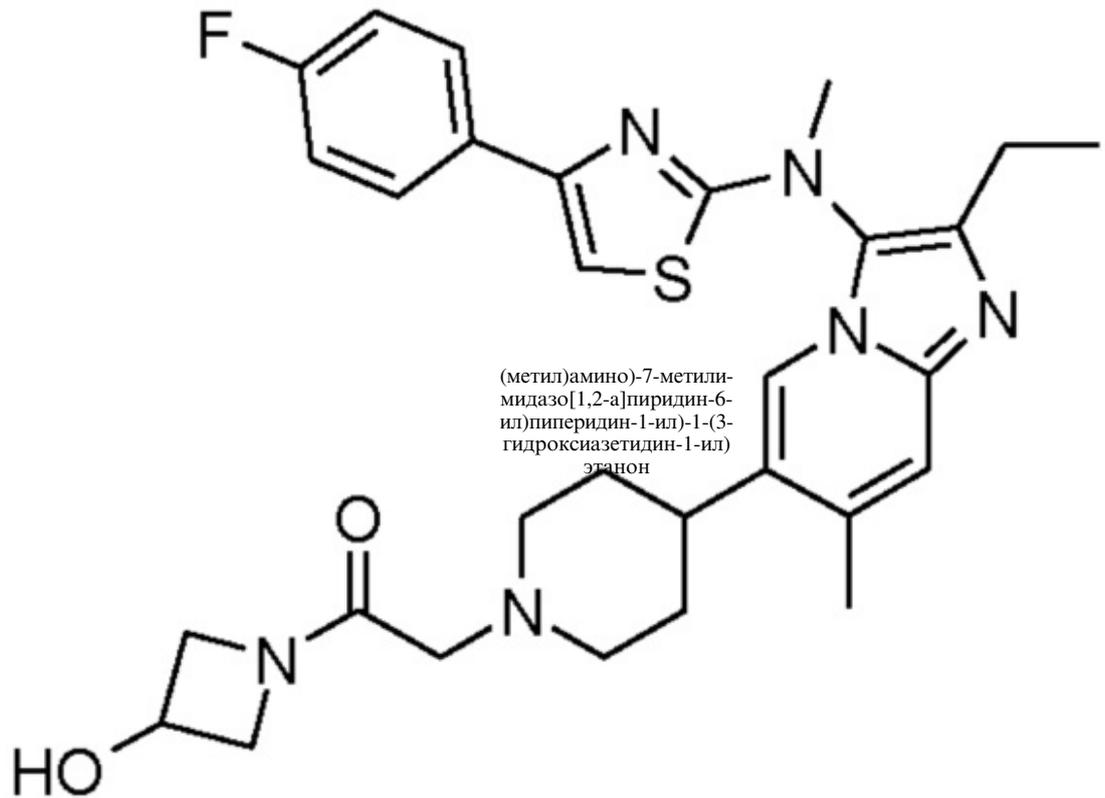
25

30

35

40

17



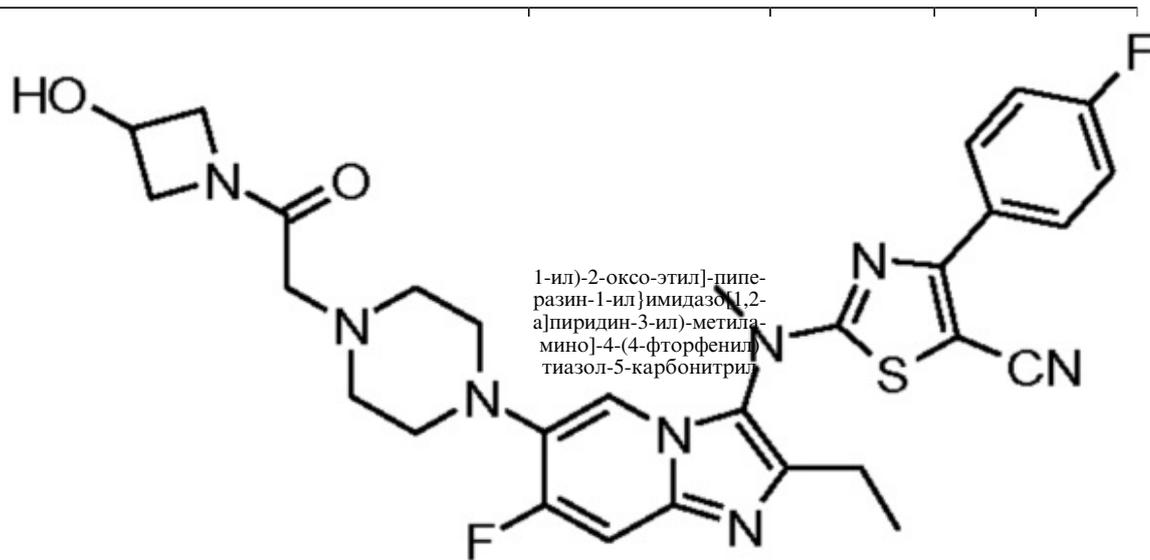
45

5

18

10

15

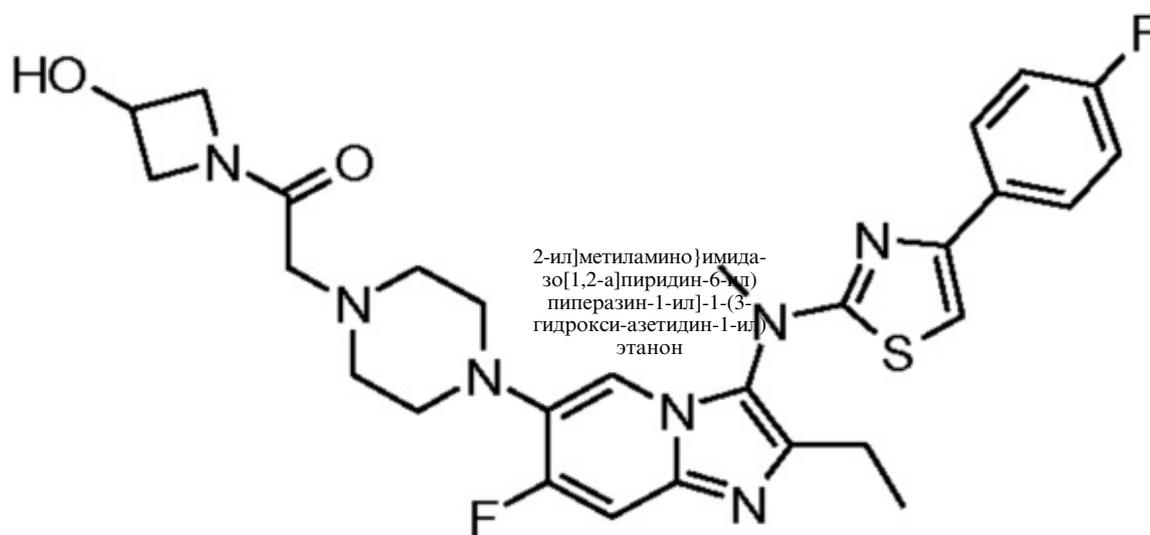


20

19

25

30

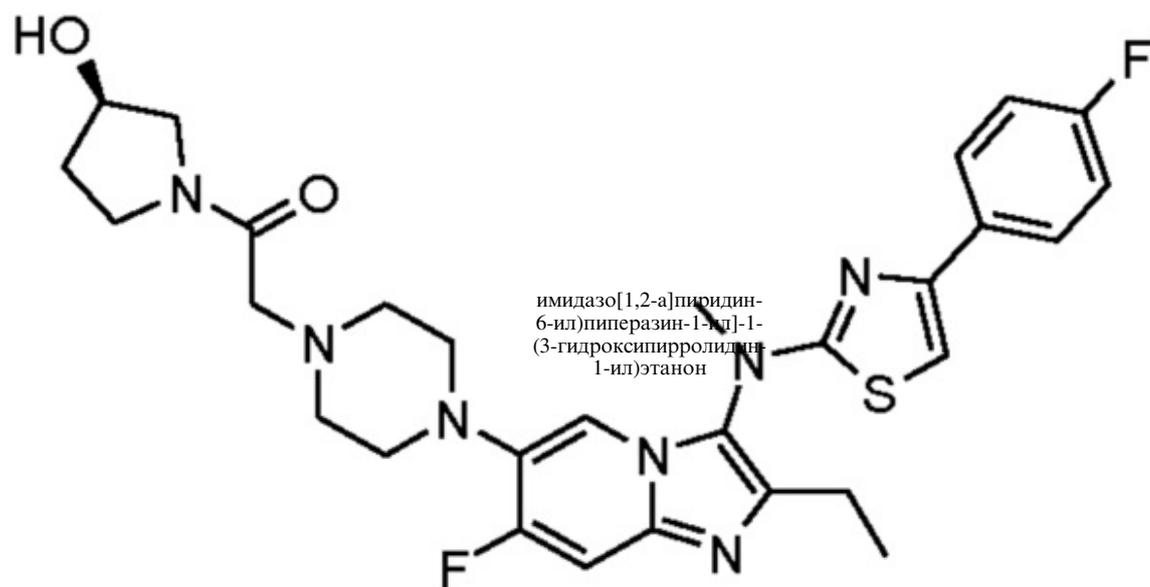


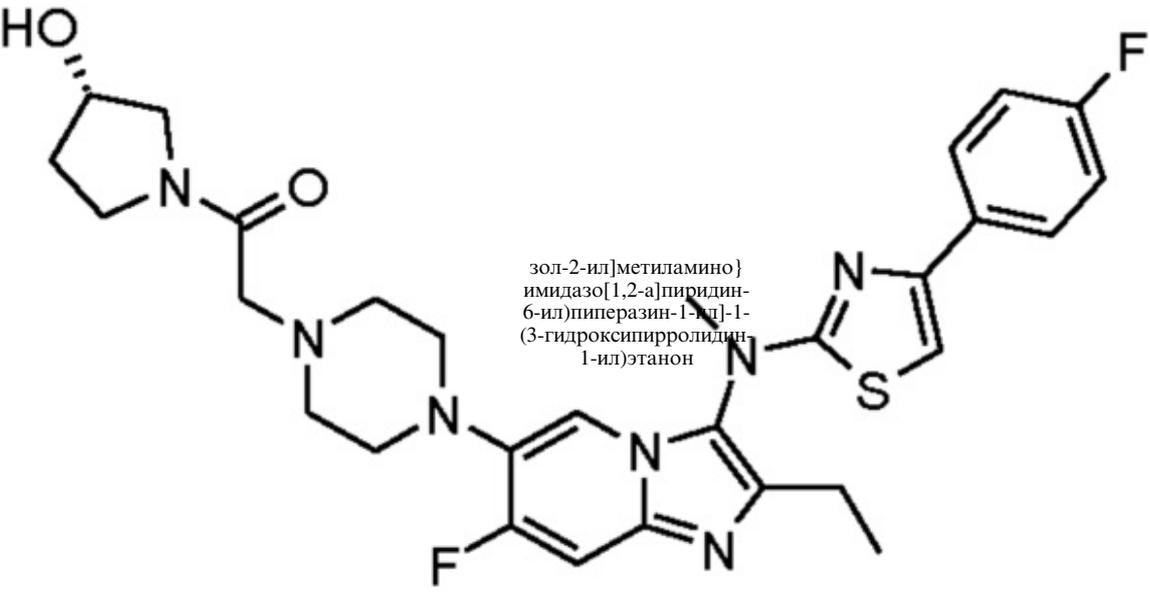
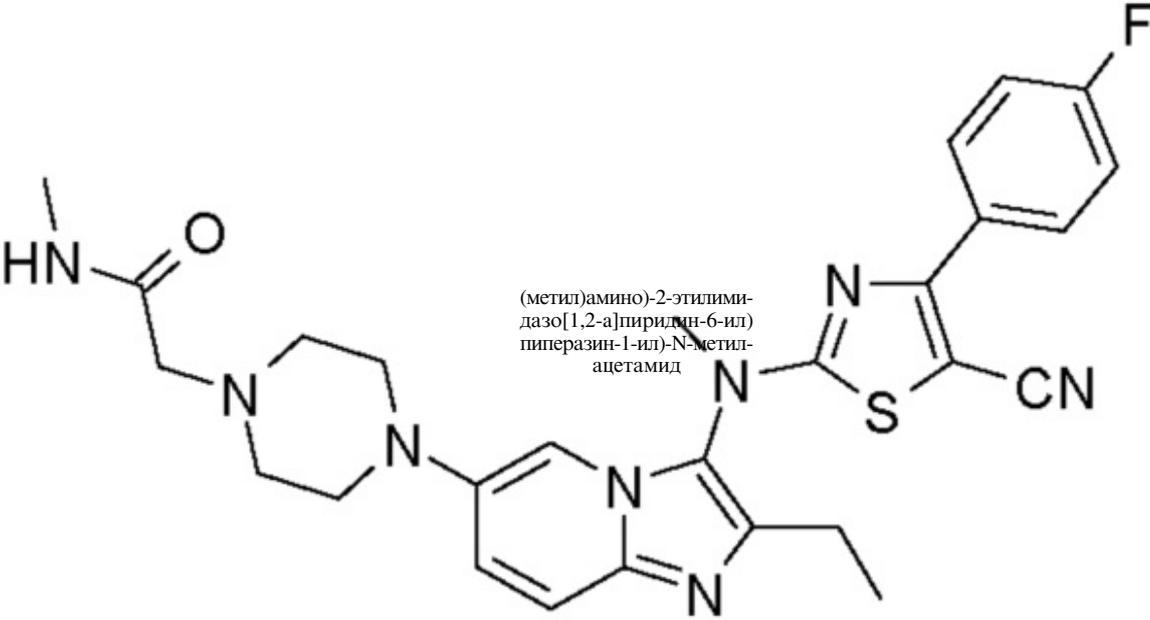
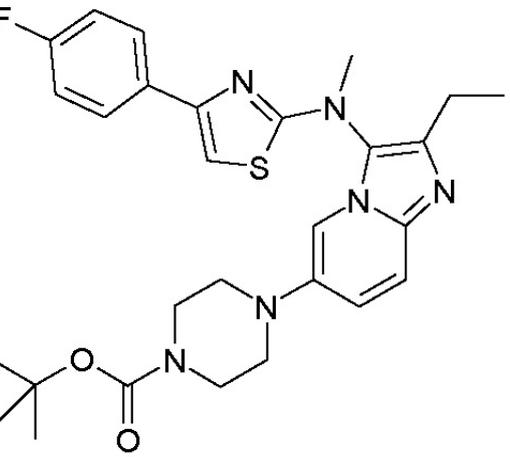
35

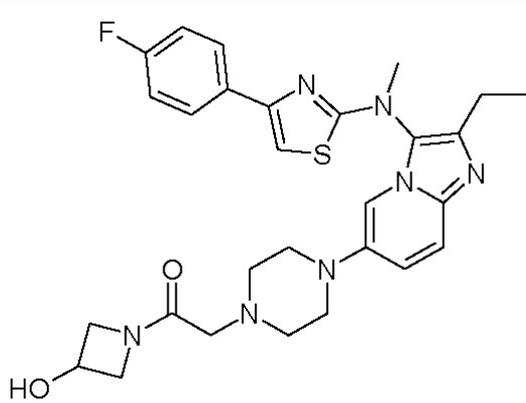
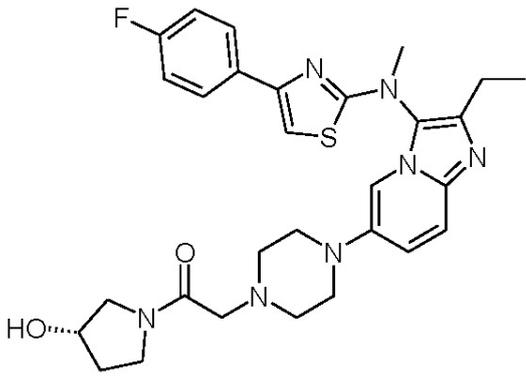
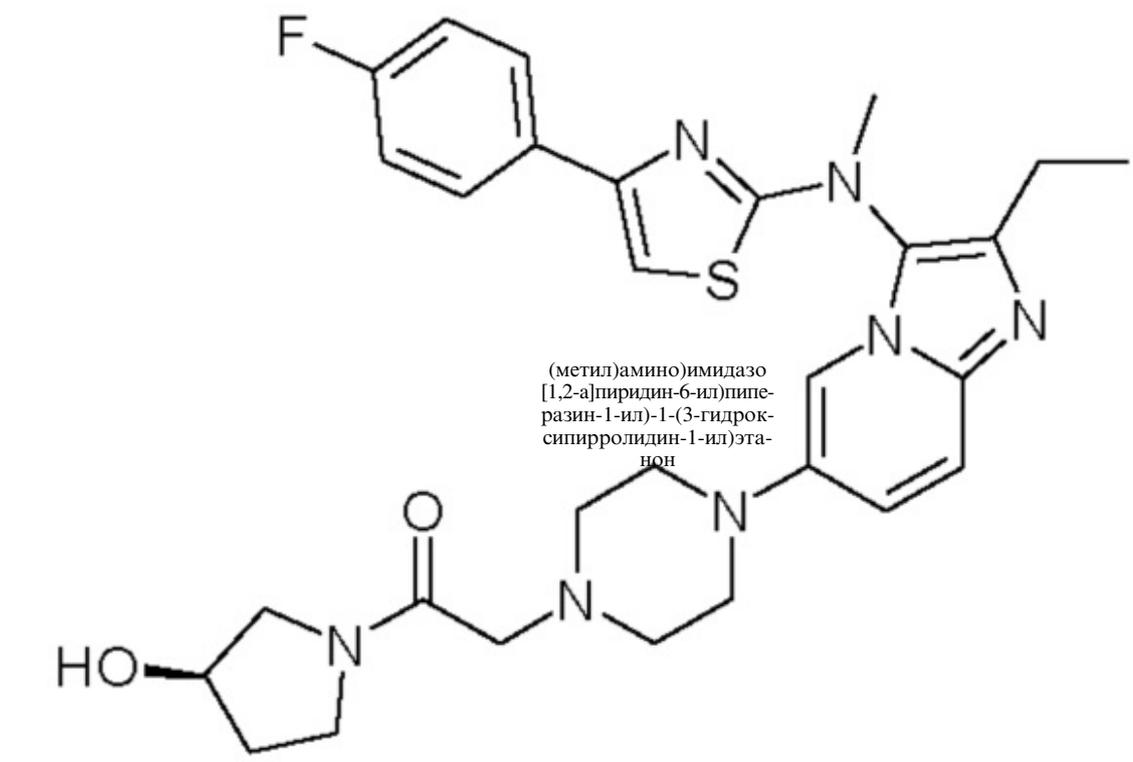
20

40

45



5	21	 <p>зол-2-ил]метиламино) имидазо[1,2-а]пиридин- 6-ил]пиперазин-1-ил]-1- (3-гидроксипирролидин- 1-ил)этанон</p>				
10	22	 <p>(метил)амино)-2-этилими- дазо[1,2-а]пиридин-6-ил] пиперазин-1-ил]-N-метил- ацетамид</p>				
20	23		<p>трет-Бутил-4-(2-этил-3-(4-(4-фторфенил)тиазол- 2-ил)(метил)амино)ими- дазо[1,2-а]пиридин-6-ил] пиперазин-1-карбокси- лат</p>	F1b (Gen-5-c)	536	537 (M+1)
45						

5	24		<p>2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-гидроксизазетидин-1-ил)этанон</p>	<p>F8 (Gen-10-e)</p>	<p>549</p>	<p>550 (M+1)</p>
10						
15	25		<p>(S)-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этанон</p>	<p>F8 (Gen-10-e)</p>	<p>563</p>	<p>564 (M+1)</p>
20						
25	26		<p>(метил)аминоимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этанон</p>			
30						
35						
40						

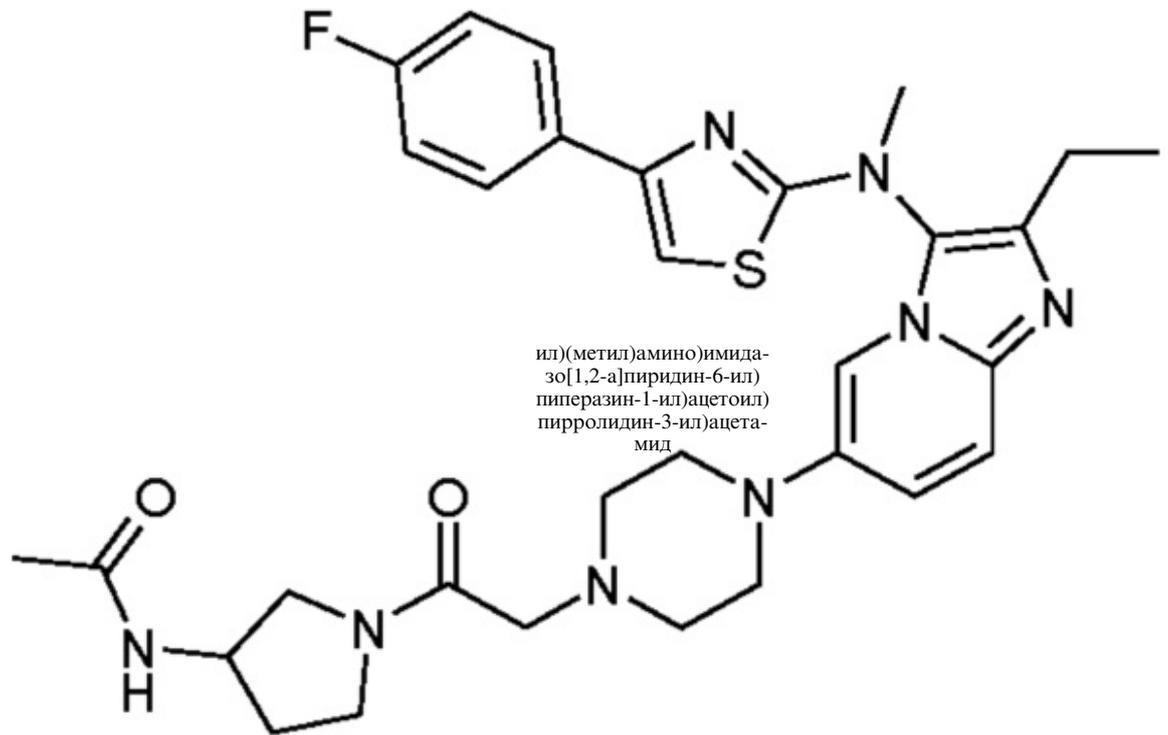
5

10

27

15

20

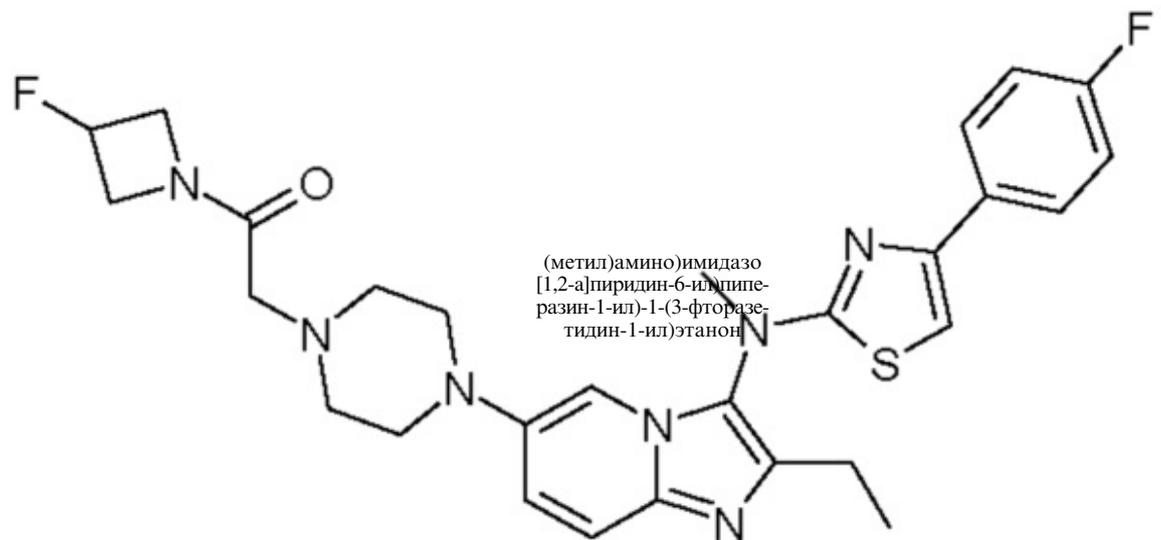


25

28

30

35



40

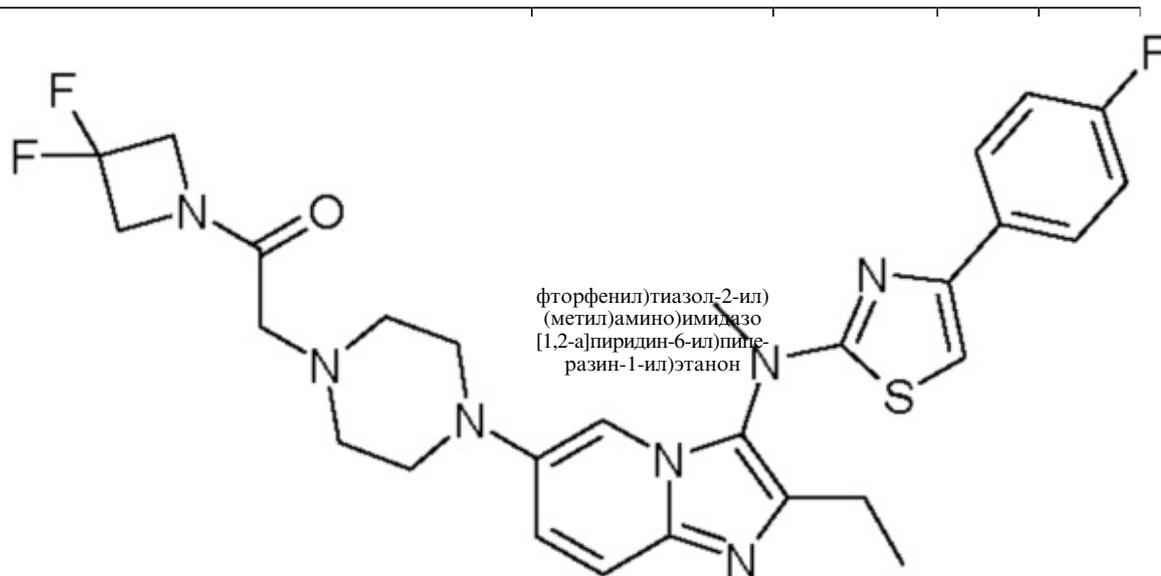
45

5

29

10

15

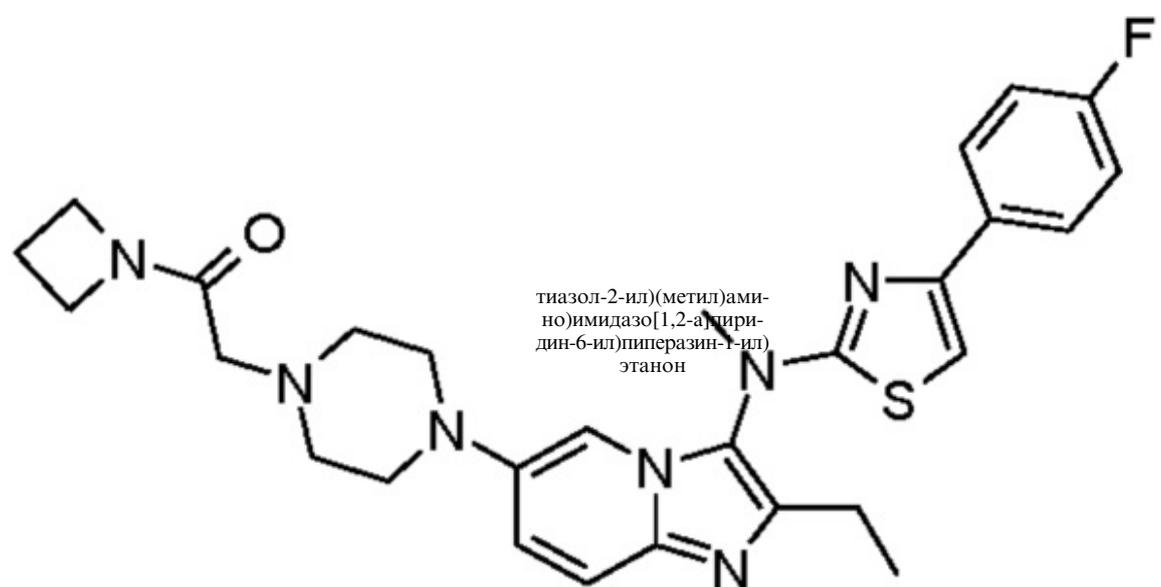


20

30

25

30

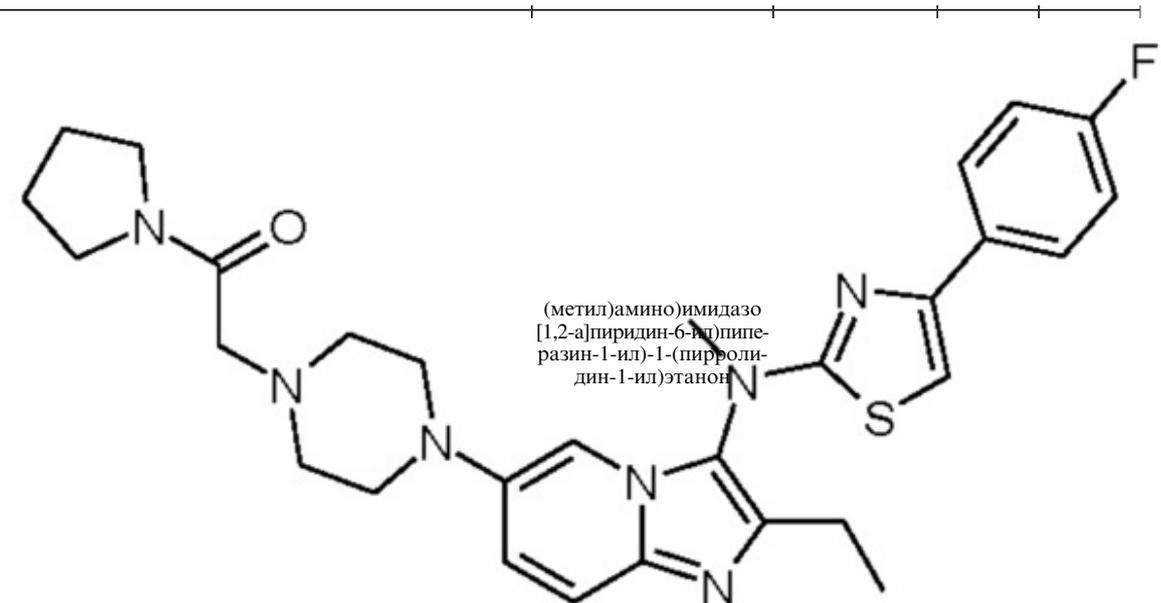


35

31

40

45



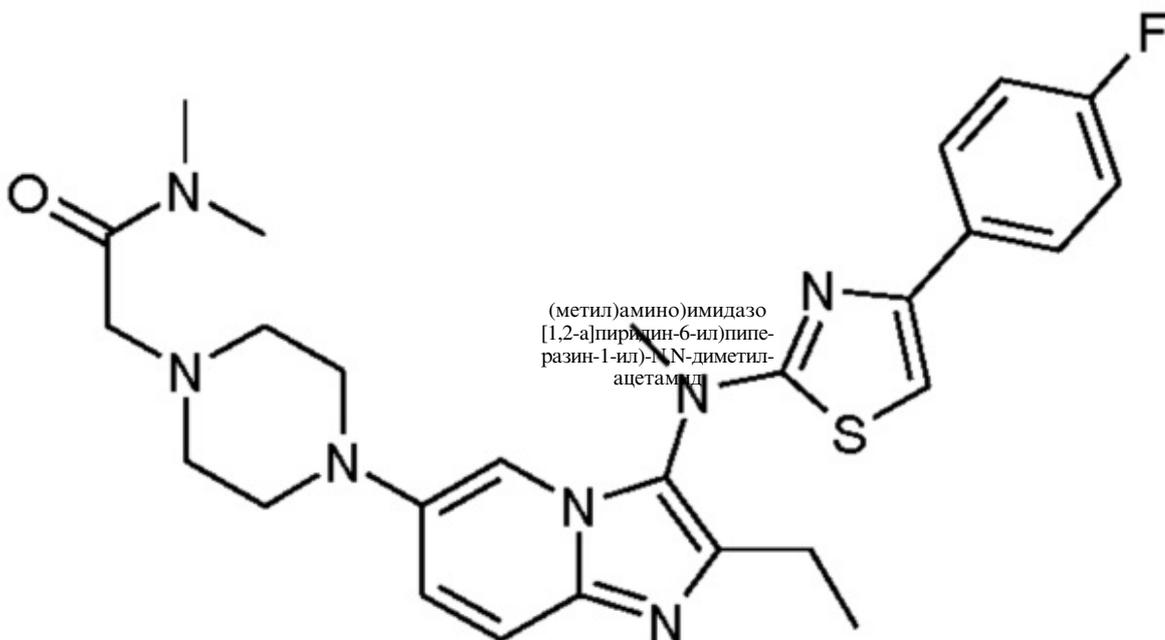
5	32		<p>2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-морфолинпропанон</p>	<p>F8 (Gen-10-e)</p>	<p>563</p>	<p>564 (M+1)</p>
15	33		<p>(метил)аминоимидазо[1,2-а]пиридин-6-илпиперазин-1-ил)ацетамид</p>			
30	34		<p>(метил)аминоимидазо[1,2-а]пиридин-6-илпиперазин-1-ил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этанон</p>			

5

10

15

35

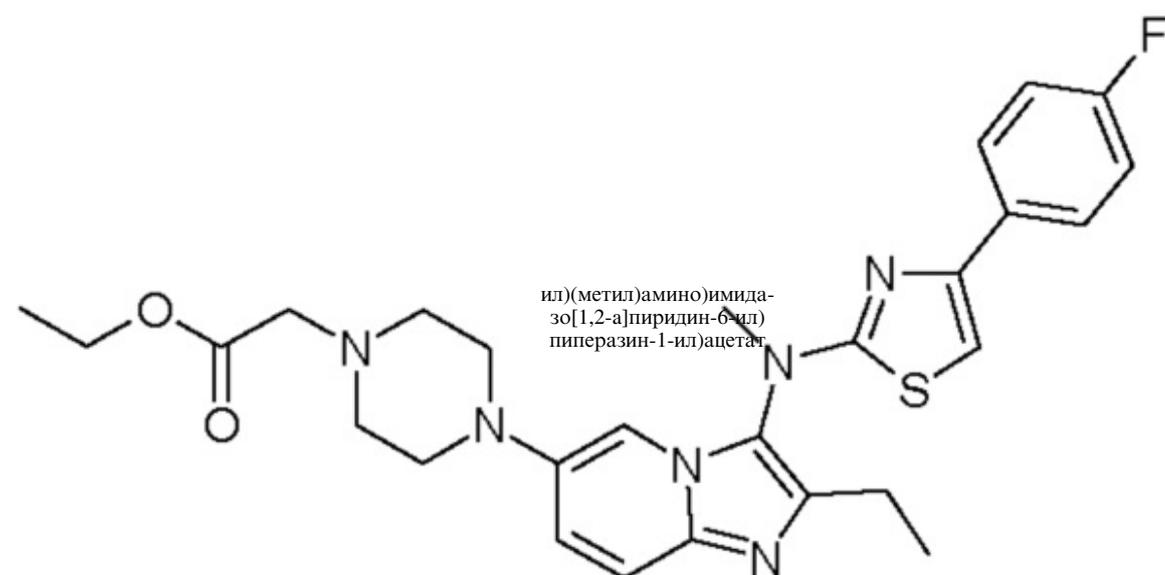


20

25

30

36

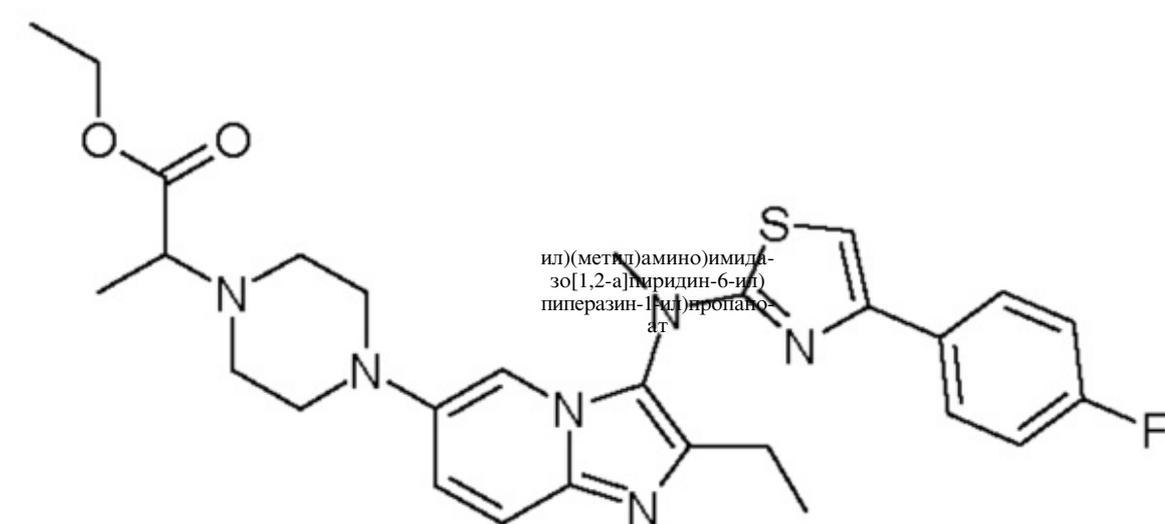


35

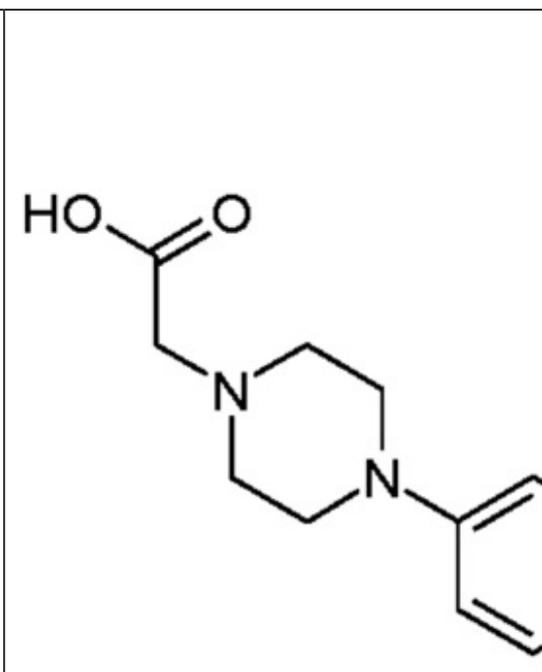
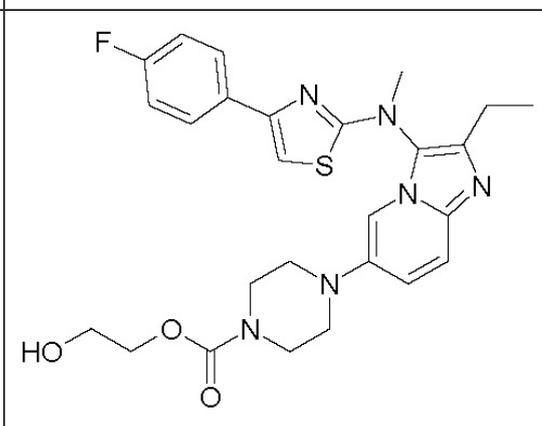
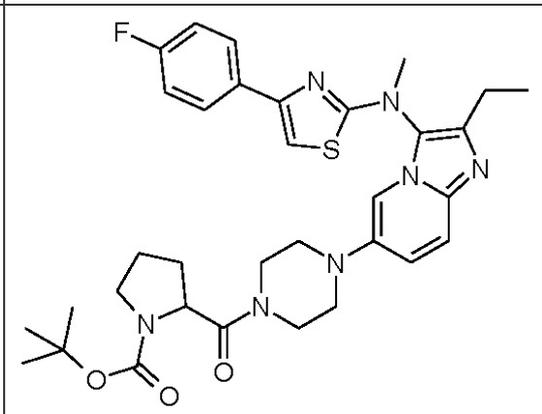
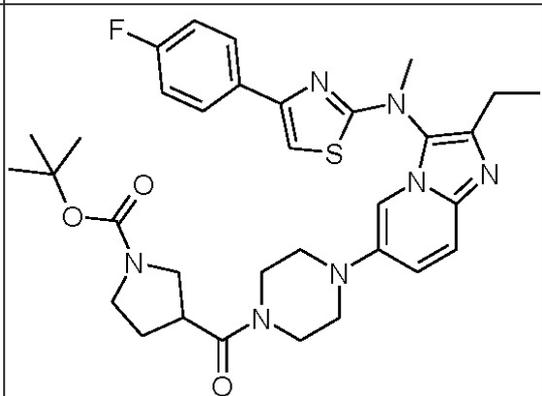
40

45

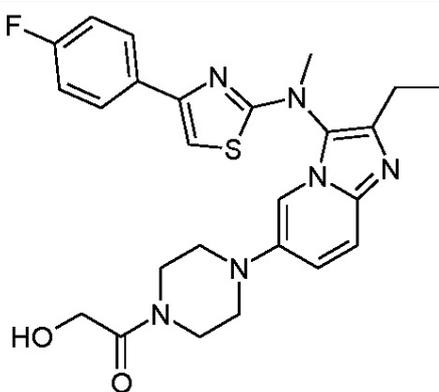
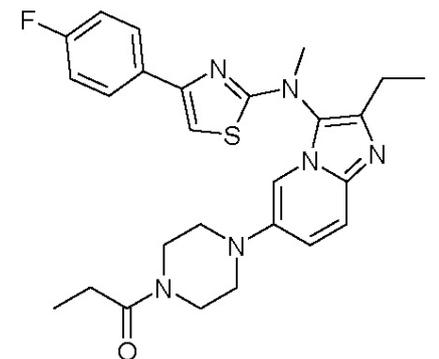
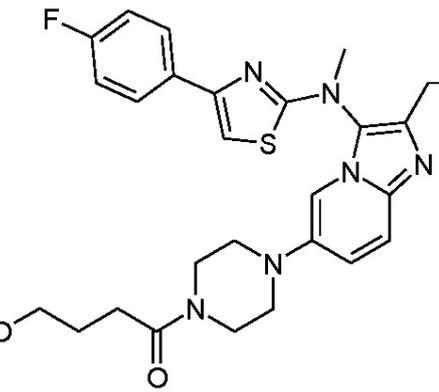
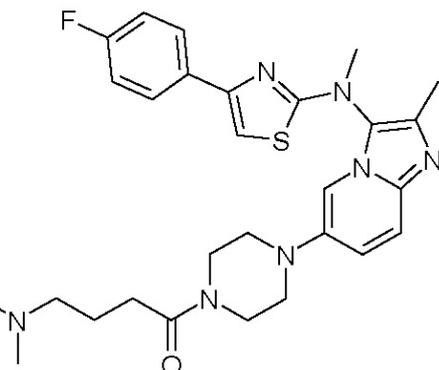
37



5	38		<p>2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)ацетонитрил</p>	<p>F8 (Gen-10-e)</p>	475	476 (M+1)
10	39		<p>N-(6-(4-((1-циклопропил-1H-тетразол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-этил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F8 (Gen-10-e)</p>	558	559 (M+1)
15	40		<p>N-(2-этил-6-(4-(оксазол-2-илметил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F8 (Gen-10-e)</p>	517	518 (M+1)
20	41		<p>N-(6-(4-((1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-этил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F8 (Gen-10-e)</p>	518	519 (M+1)
25	40		<p>N-(2-этил-6-(4-(оксазол-2-илметил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F8 (Gen-10-e)</p>	517	518 (M+1)
30	41		<p>N-(6-(4-((1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-этил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F8 (Gen-10-e)</p>	518	519 (M+1)
35	41		<p>N-(6-(4-((1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-этил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F8 (Gen-10-e)</p>	518	519 (M+1)
40	41		<p>N-(6-(4-((1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-этил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F8 (Gen-10-e)</p>	518	519 (M+1)

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p>	<p>42</p>  <p>(метил)аминоимидазо [1,2-а]пиридин-6-ил)пипе- разин-1-ил)уксусная кис- лота</p>				
<p>20</p> <p>25</p>	<p>43</p> 	<p>2-гидроксиэтил 4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилат</p>	<p>смотрите соеди- нение 43 (Gen-10-e)</p>	<p>524</p>	<p>525 (M+1)</p>
<p>30</p> <p>35</p>	<p>44</p> 	<p>трет-Бутил-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилат</p>	<p>F9a (Gen-10-e)</p>	<p>633</p>	<p>634 (M+1)</p>
<p>40</p> <p>45</p>	<p>45</p> 	<p>трет-Бутил-3-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилат</p>	<p>F9a (Gen-10-e)</p>	<p>633</p>	<p>634 (M+1)</p>

5	46		(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)(пирролидин-2-ил)метанон	F5b (соединение 44)	533	534 (M+1)
10						
15	47		(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)(пирролидин-3-ил)метанон	F5b (соединение 45)	533	534 (M+1)
20						
25	48		1-(3-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбонил)пирролидин-1-ил)этанон	F9b (соединение 47)	575	576 (M+1)
30						
35	49		(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)метанон	F11 (соединение 47)	611	612 (M+1)
40						
45						

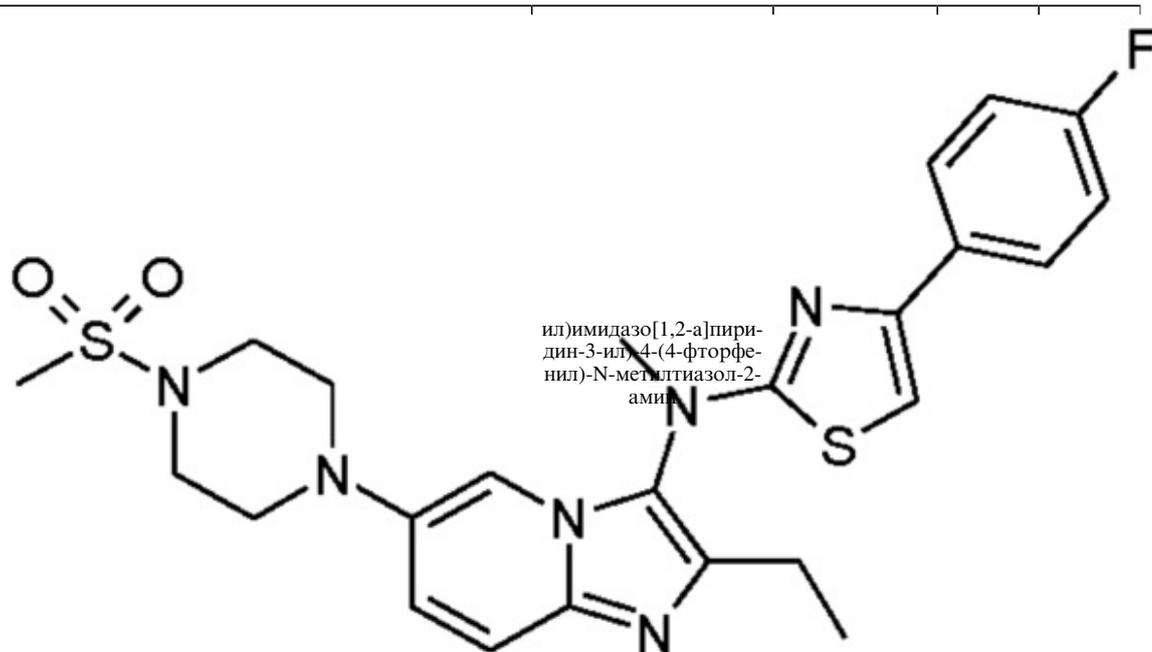
<p>5</p> <p>10</p>		<p>1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксиэтанон</p>	<p>F9a (Gen-10-e)</p>	<p>494</p>	<p>495 (M+1)</p>
<p>15</p> <p>20</p>		<p>1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он</p>	<p>F9b (Gen-10-e)</p>	<p>492</p>	<p>493 (M+1)</p>
<p>25</p> <p>30</p>		<p>1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-4-гидроксибутан-1-он</p>	<p>F9b (Gen-10-e)</p>	<p>522</p>	<p>523 (M+1)</p>
<p>35</p> <p>40</p>		<p>4-(диметиламино)-1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)бутан-1-он</p>	<p>F9b-F12a (Gen-10-e)</p>	<p>549</p>	<p>550 (M+1)</p>

5

10

15

54



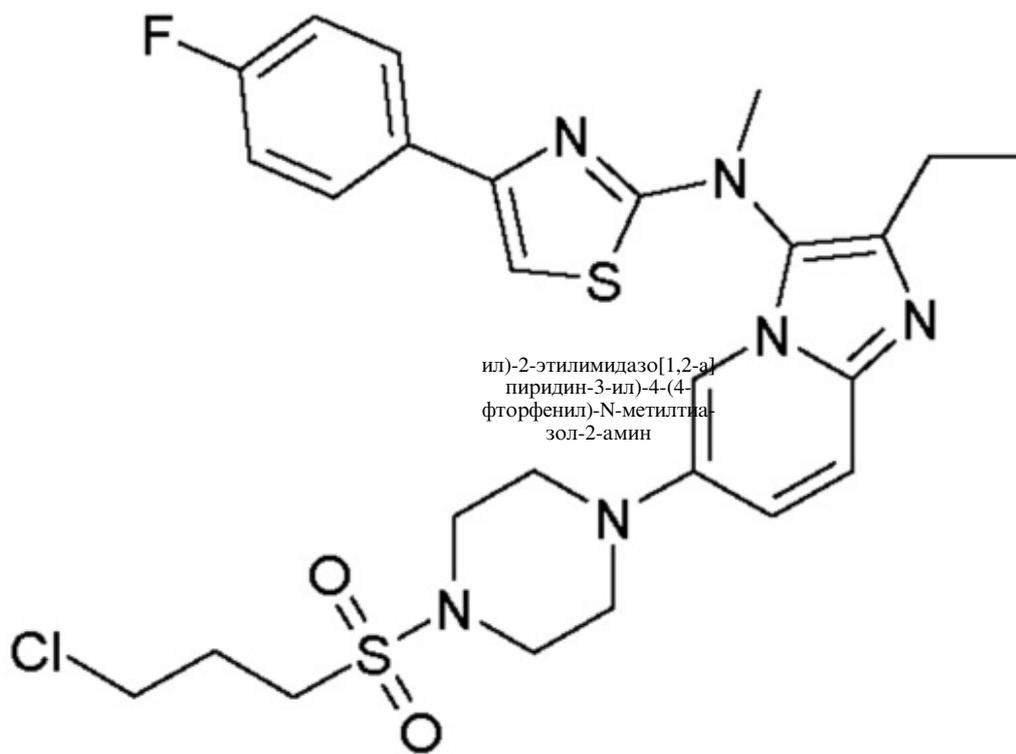
20

25

30

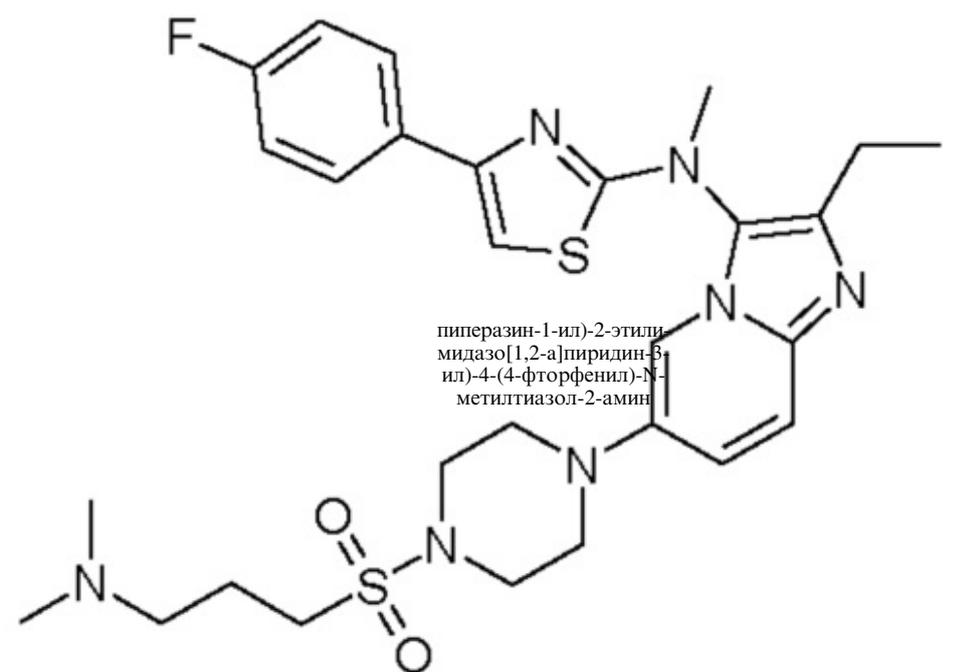
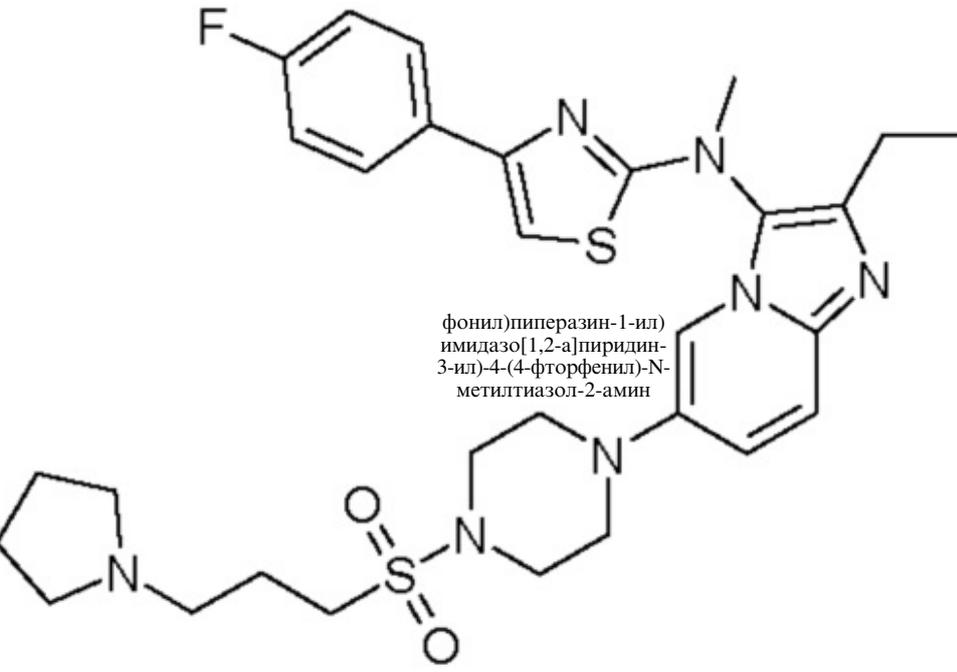
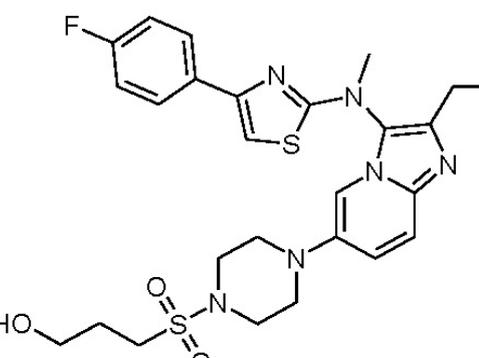
35

55

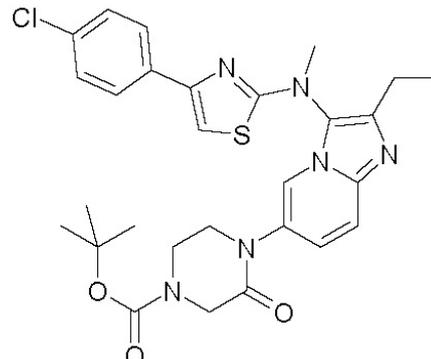
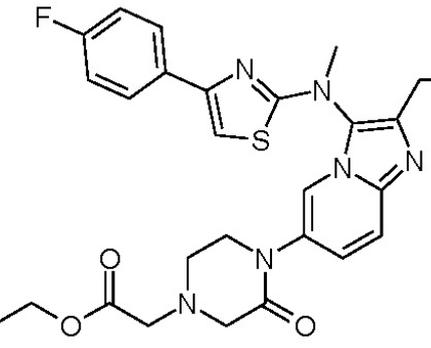
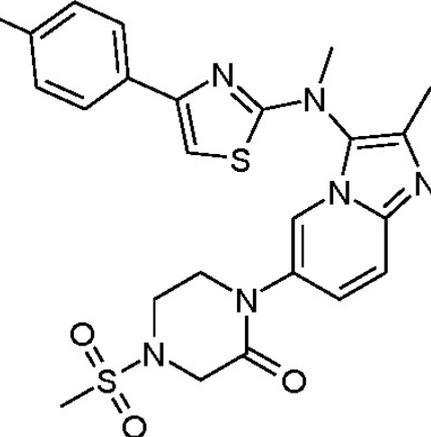
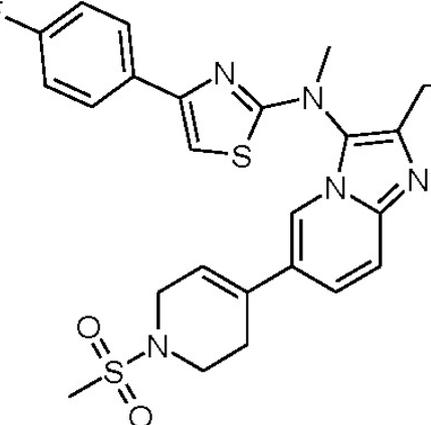


40

45

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p>	 <p>56</p> <p>пиперазин-1-ил)-2-этил- мидазо[1,2-а]пиридин-3- ил)-4-(4-фторфенил)-N- метилтиазол-2-амин</p>				
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p>	 <p>57</p> <p>фонил)пиперазин-1-ил)- имидазо[1,2-а]пиридин-3- ил)-4-(4-фторфенил)-N- метилтиазол-2-амин</p>				
<p>40</p> <p>45</p>	 <p>58</p>	<p>3-(4-(2-этил-3-((4-(4- фторфенил)тиазол-2-ил) (метил)амино)имидазо [1,2-а]пиридин-6-ил)пипе- разин-1-илсульфонил) пропан-1-ол</p>	<p>F12b-F13 (соединение 55)</p>	<p>558</p>	<p>559 (M+1)</p>

<p>5</p> <p>59</p> <p>10</p>		<p>Метил-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-илсульфонил)ацетат</p>	<p>F11 (Gen-10-e)</p>	<p>572</p>	<p>573 (M+1)</p>
<p>15</p> <p>60</p> <p>20</p>		<p>2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-илсульфонил)уксусная кислота</p>	<p>F13 (соединение 59)</p>	<p>558</p>	<p>559 (M+1)</p>
<p>25</p> <p>61</p> <p>30</p>		<p>2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-илсульфонил)ацетамид</p>	<p>смотрите соединение 61 (соединение 60)</p>	<p>557</p>	<p>558 (M+1)</p>
<p>35</p> <p>62</p> <p>40</p>		<p>трет-Бутил-4-(2-этил-3-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат</p>	<p>F4 (Gen-5-b)</p>	<p>550</p>	<p>551 (M+1)</p>

<p>5</p> <p>63</p>		<p>трет-Бутил-4-(3-((4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат</p>	<p>F4 (Gen-5-i)</p>	<p>566 (³⁵Cl), 568 (³⁷Cl)</p>	<p>567 (³⁵Cl M+1)</p>
<p>15</p> <p>64</p>		<p>Этил-2-(4-(2-этил-3-((4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-оксопиперазин-1-ил)ацетат</p>	<p>смотрите соединение 64 (Gen-10-d)</p>	<p>536</p>	<p>537 (M+1)</p>
<p>25</p> <p>65</p>		<p>1-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-(метилсульфонил)пиперазин-2-он</p>	<p>F11 (Gen-10-d)</p>	<p>528</p>	<p>529 (M+1)</p>
<p>35</p> <p>66</p>		<p>N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F11 (Gen-10-b)</p>	<p>511</p>	<p>512 (M+1)</p>

5	67		<p>N-(6-(1-(хлорметилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F11 (Gen-10-b)</p>	545	546 (M+1)
10						
15	68		<p>4-(4-хлорфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F11 (Gen-10-j)</p>	<p>513 (³⁵Cl), 515 (³⁷Cl)</p>	<p>514 (³⁵Cl M+1) 516 (³⁷Cl M+ 1)</p>
20						
25						
30	69		<p>4-(4-хлорфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F11 (Gen-10-ae)</p>	<p>527 (³⁵Cl), 529 (³⁷Cl)</p>	<p>528 (³⁵Cl M+1) 530 (³⁷Cl M+ 1)</p>
35						
40						

45

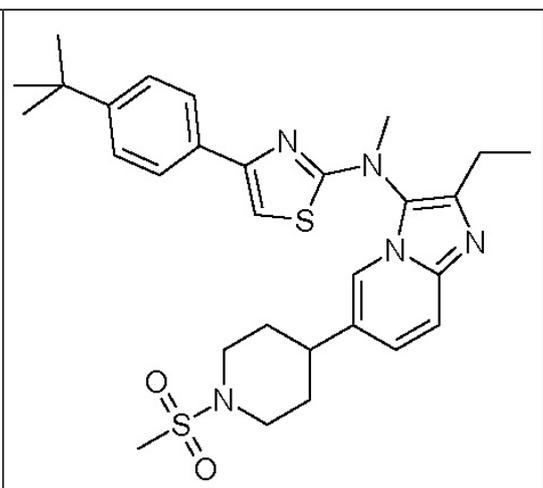
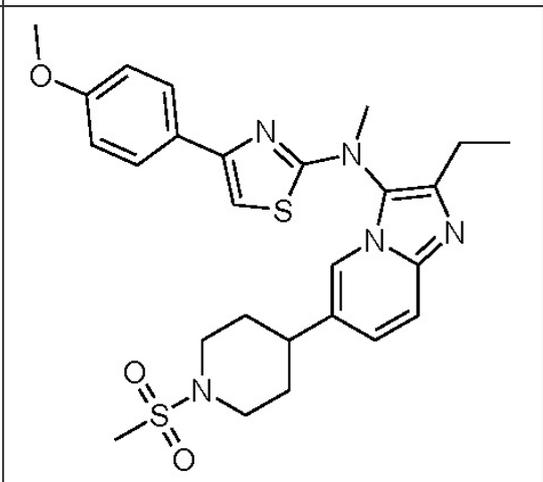
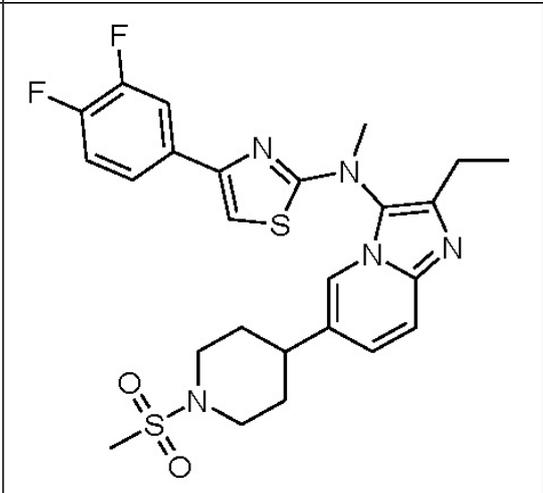
<p>5</p> <p>70</p> <p>10</p>		<p>4-(4-трет-Бутилфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F2 (Gen-5-g)-</p>	<p>549</p>	<p>550 (M+1)</p>
<p>15</p> <p>71</p> <p>20</p> <p>25</p>		<p>N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-метоксифенил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F11 (Gen-10-ac)</p>	<p>523</p>	<p>524 (M+1)</p>
<p>30</p> <p>72</p> <p>35</p>		<p>N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метил-4-(4-(трифторметокси)фенил)тиазол-2-амин</p>	<p>F11 (Gen-10-ah)</p>	<p>577</p>	<p>578 (M+1)</p>

40

45

5	73		4-(3,4-дифторфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амин	F11 (Gen-10-aj)	529	530 (M+1)
10						
15	74		3-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-илсульфонил)пропилацетат	F11-F12b (Gen-10-b)-	597	598 (M+1)
20						
25	75		3-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-илсульфонил)пропан-1-ол	F13 (соединение 74)	555	556 (M+1)
30						
35	76		4-(2-этил-3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3,6-дигидро-2H-тиопиран-1,1-диоксид	смотрите соединение 76 (Gen-10-g или соединение 231)	498 (³⁵ Cl), 500 (³⁷ Cl)	499 (³⁵ Cl M+1) 501 (³⁷ Cl M+1)
40						
45						

5	77		N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-5-фтор-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин	F16b (соединение 66)	529	530 (M+1)
10						
15	78		трет-Бутил-4-(2-этил-3-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат	F2 - смотрите соединение 78 (Gen-5-c)	551	552 (M+1)
20						
25	79		4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ол	F11 (Gen-10-ab)	529	530 (M+1)
30						
35	80		N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин	F11-F6 (Gen-10-b)	513	514 (M+1)
40						
45						

<p>5</p> <p>81</p> <p>10</p>		<p>4-(4-трет-Бутилфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F2-F6 (Gen-5-g)</p>	<p>551</p>	<p>552 (M+1)</p>
<p>15</p> <p>82</p> <p>20</p> <p>25</p>		<p>N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-метоксифенил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F11-F6 (Gen-10-ac)</p>	<p>525</p>	<p>526 (M+1)</p>
<p>30</p> <p>83</p> <p>35</p>		<p>4-(3,4-дифторфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F11-F6 (Gen-10-aj)</p>	<p>531</p>	<p>532 (M+1)</p>

40

45

<p>5</p> <p>84</p> <p>10</p>		<p>N-(2-этил-6-(1-(метил-сульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метил-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин</p>	<p>F11-F6 (Gen-10-ai)</p>	<p>563</p>	<p>564 (M+1)</p>
<p>15</p> <p>85</p> <p>20</p> <p>25</p>		<p>N-(2-этил-6-(1-(метил-сульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метил-4-(4-(трифторметокси)фенил)тиазол-2-амин</p>	<p>F6-F11 (Gen-10-ah)</p>	<p>579</p>	<p>580 (M+1)</p>
<p>30</p> <p>86</p> <p>35</p>		<p>N-(6-(1-(3-хлорпропил-сульфонил)пиперидин-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F11 (Gen-10-c)</p>	<p>575 (³⁵Cl), 577 (³⁷Cl)</p>	<p>576 (³⁵Cl M+1) 578 (³⁷Cl M+ 1)</p>
<p>40</p> <p>87</p> <p>45</p>		<p>N-(6-(1-(3-(диметилами-но)пропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F12a (соединение 86)</p>	<p>584</p>	<p>585 (M+1)</p>

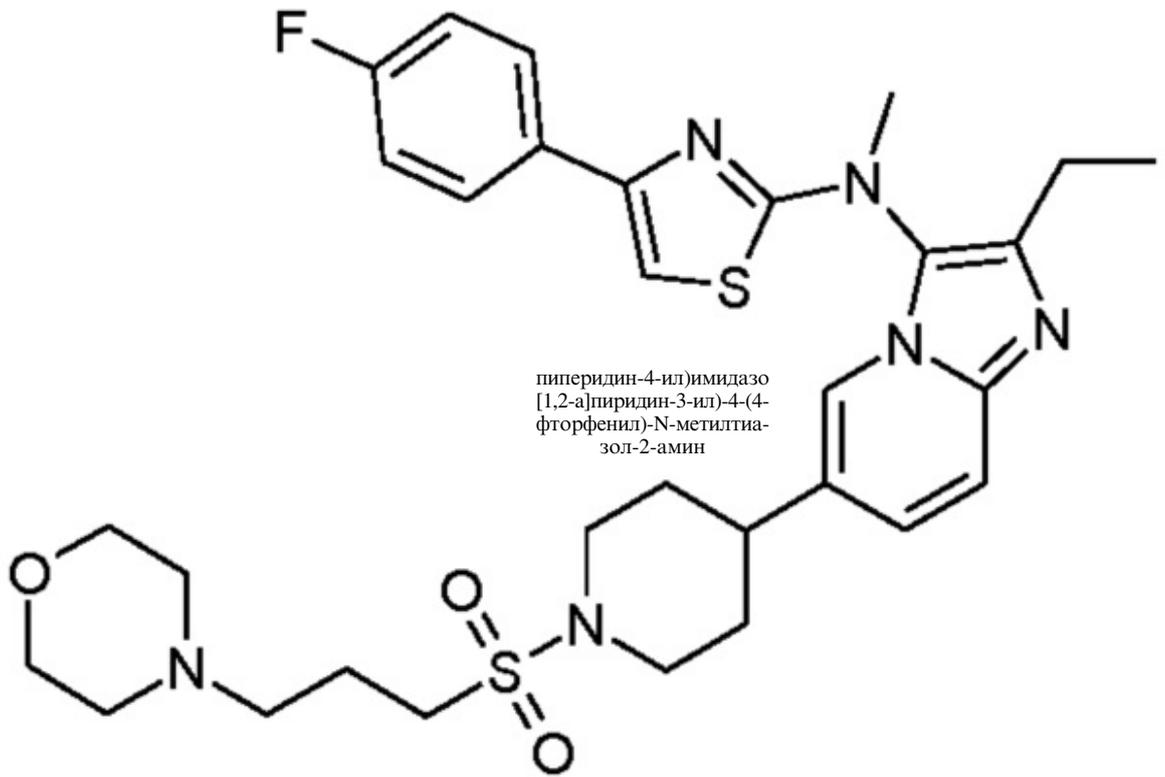
5

10

88

15

20



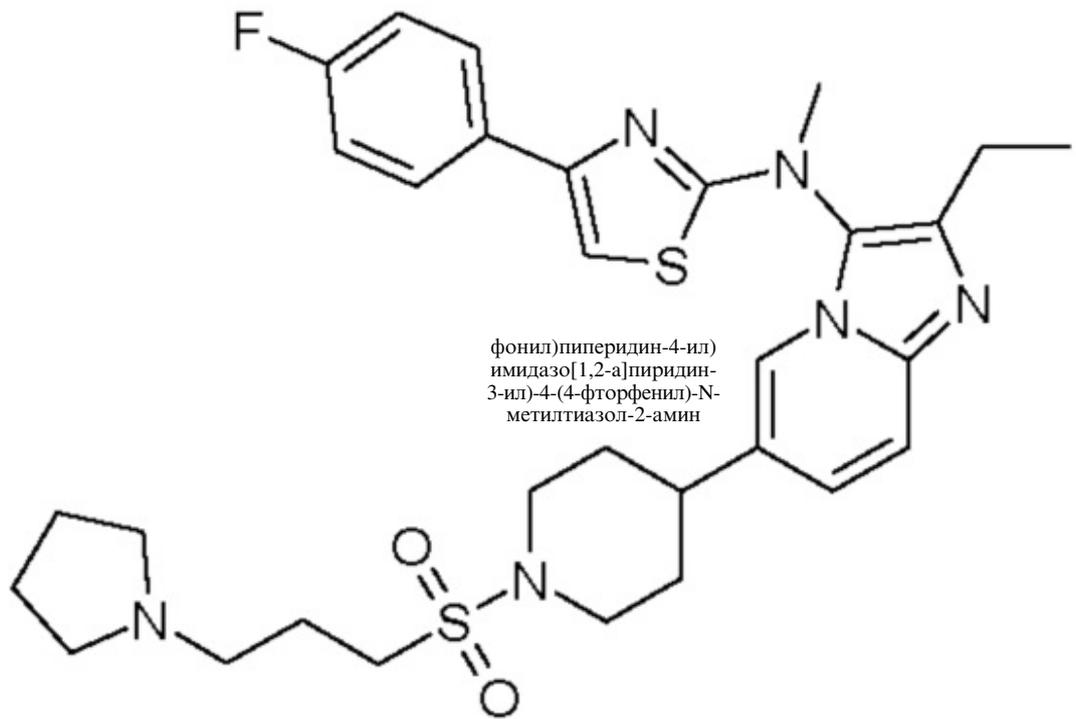
25

30

89

35

40



45

5	90		N-(6-(1-(3-аминопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-этил-имидazo[1,2-a]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин	смотрите соединение 90 (Gen-10-p)	556	557 (M+1)
10						
15	91		N-(2-этил-6-(1-(2-морфолиноэтилсульфонил)пиперидин-4-ил)-имидazo[1,2-a]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин	смотрите соединение 91 (Gen-10-y)	612	613 (M+1)
20						
25	92		4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидazo[1,2-a]пиридин-6-ил)пиперидин-1-сульфонамид	смотрите соединение 92 (Gen-10-c)	514	515 (M+1)
30						
35	93		3-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидazo[1,2-a]пиридин-6-ил)пиперидин-1-илсульфонил)пропилацетат	F12b (соединение 86)	599	600 (M+1)
40						

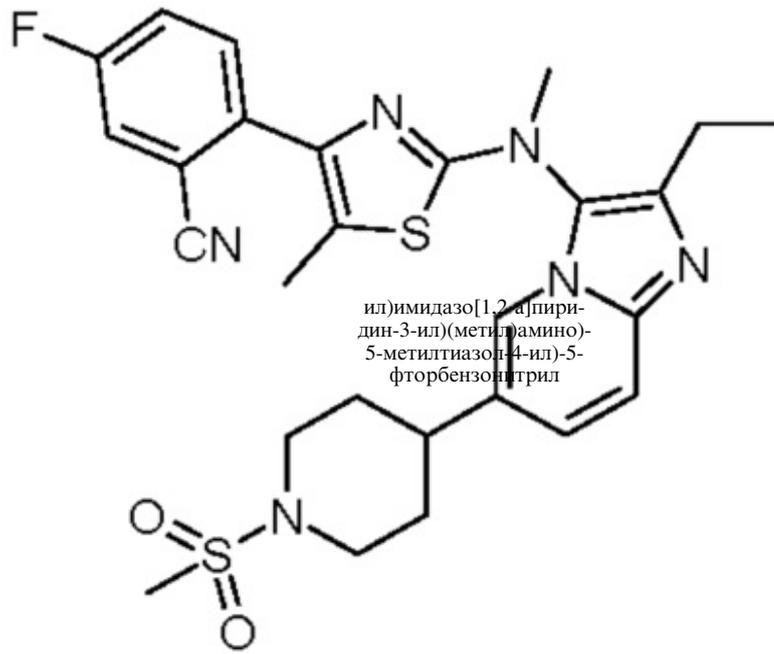
5	94		<p>3-(4-(2-этил-3-((4-(4- фторфенил)тиазол-2-ил) (метил)амино)имидазо [1,2-а]пиридин-6-ил)пипе- ридин-1-илсульфонил) пропан-1-ол</p>	<p>F13 (соединение 93)</p>	557	558 (M+1)
10	95		<p>3-(4-(2-этил-3-((5-фтор-4- (4-фторфенил)тиазол-2- ил)(метил)амино)имидазо [1,2-а]пиридин-6-ил) пиперидин-1-илсульфо- нил)пропан-1-ол</p>	<p>F16b (соединение 94)</p>	575	576 (M+1)
15	96		<p>ил)имидазо[1,2-а]пири- дин-3-ил)(метил)амино) тиазол-4-ил, 5-фторбен- зонитрил</p>			
20						
25						
30						
35						
40						
45						

5

10

15

97



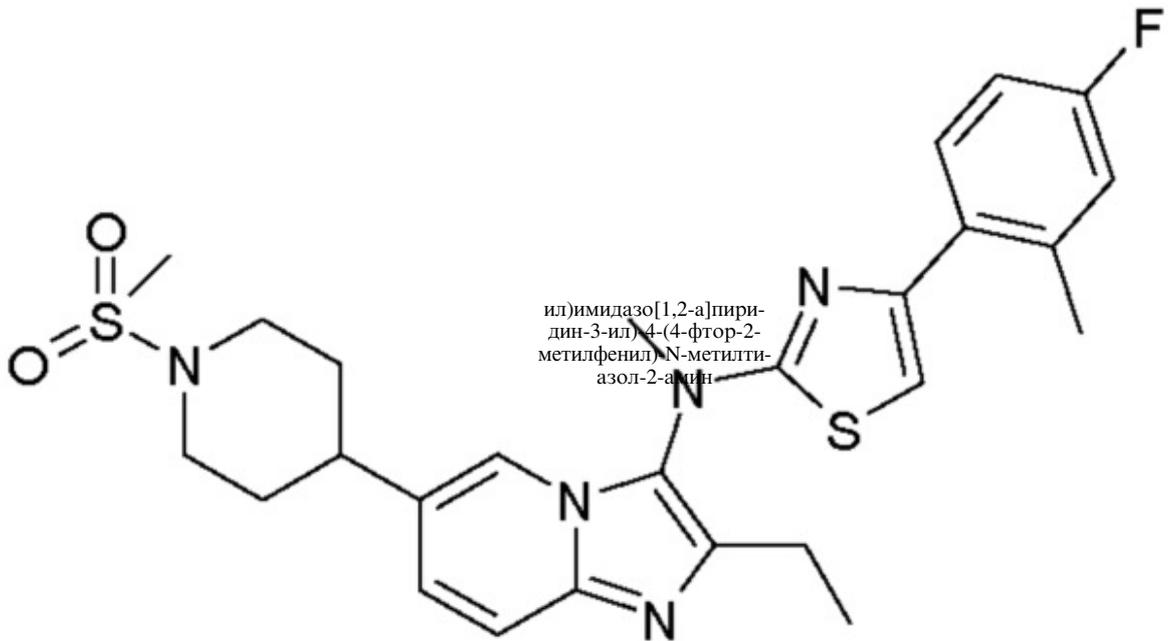
20

25

30

35

98



40

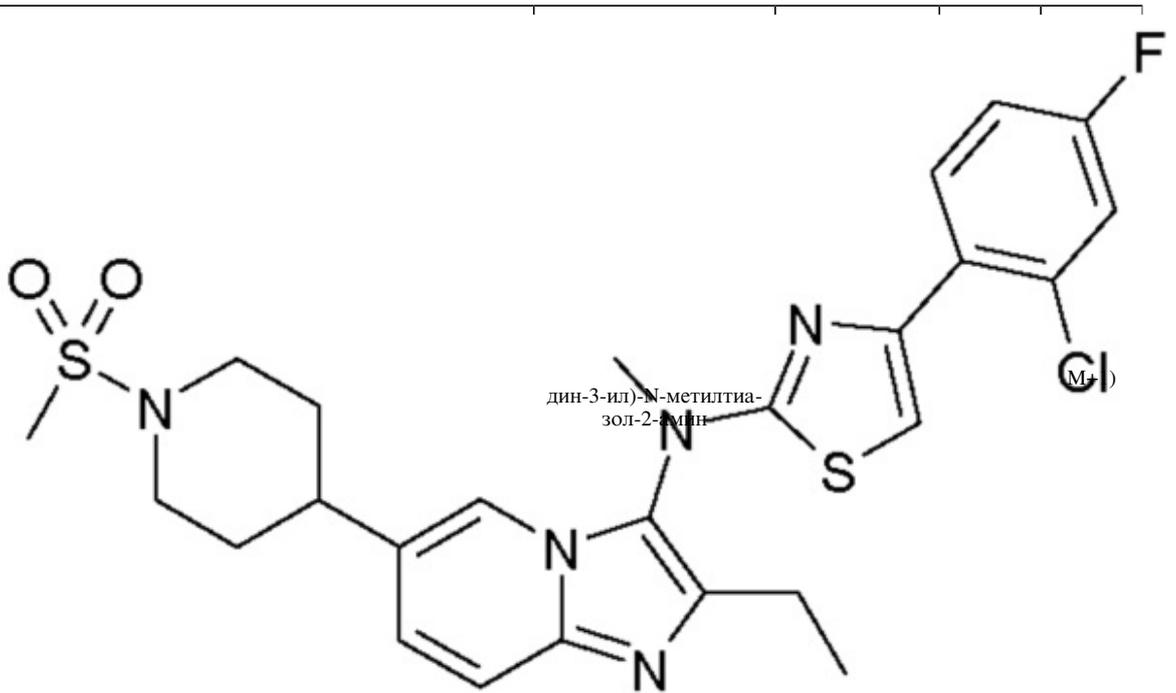
45

5

10

15

99



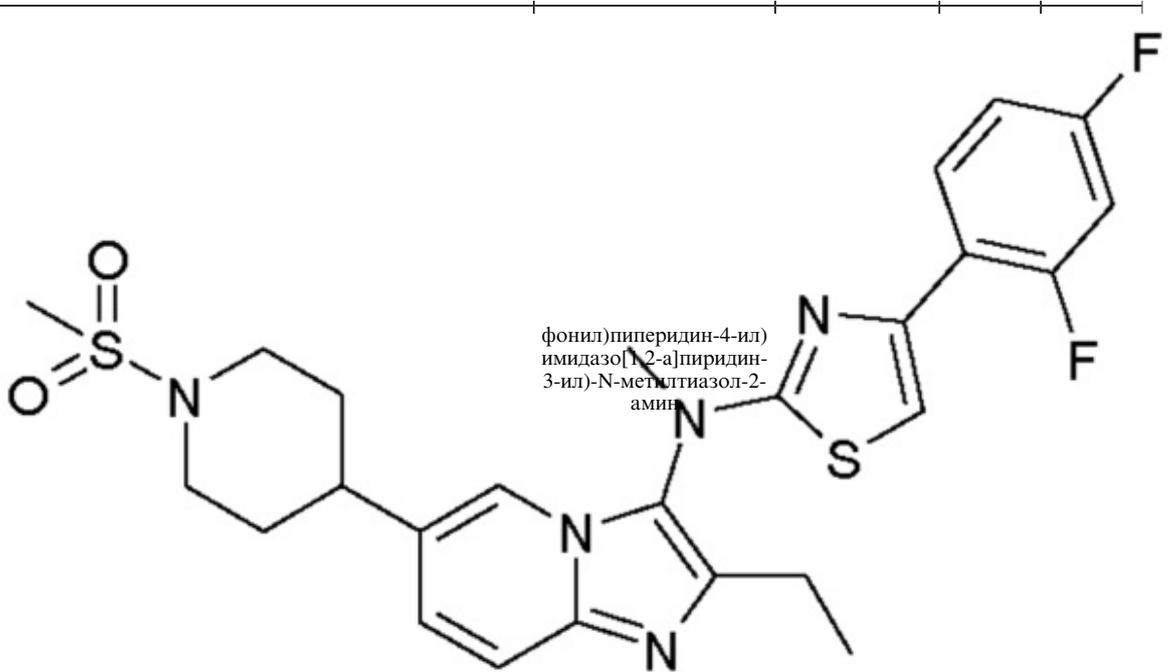
20

25

30

35

100



40

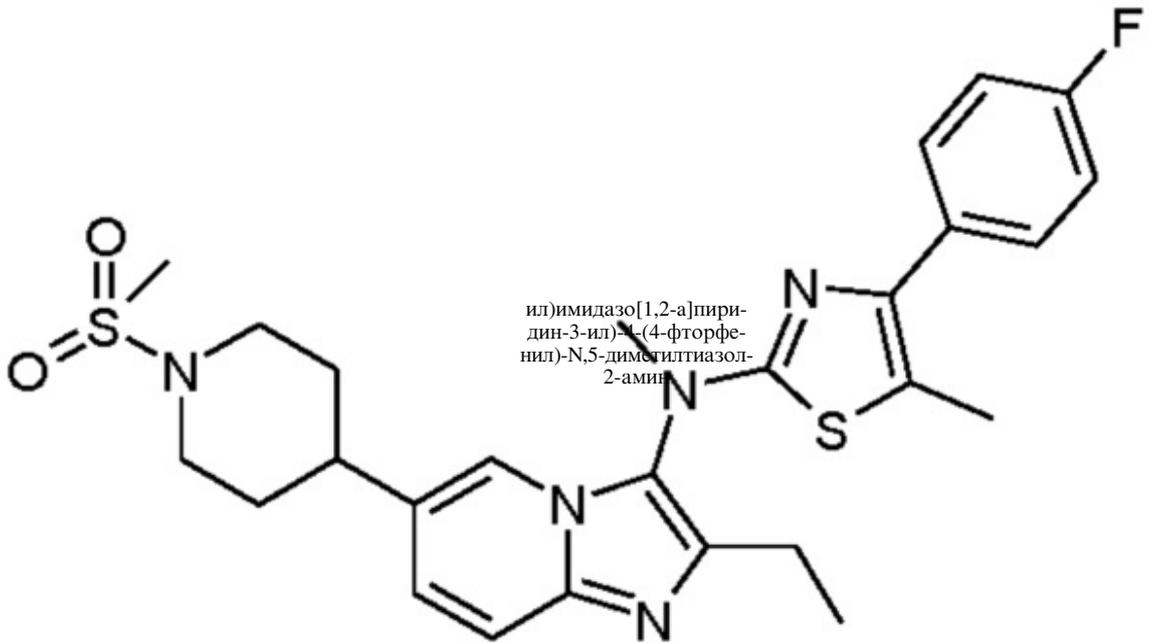
45

5

10

15

101



20

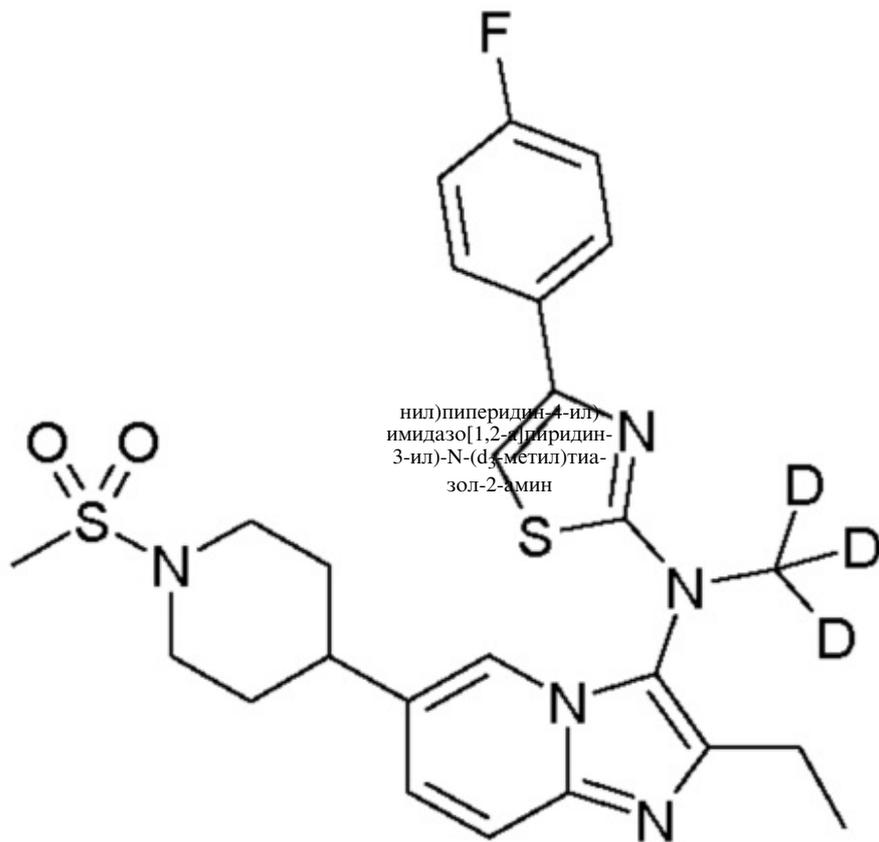
25

30

35

40

102



45

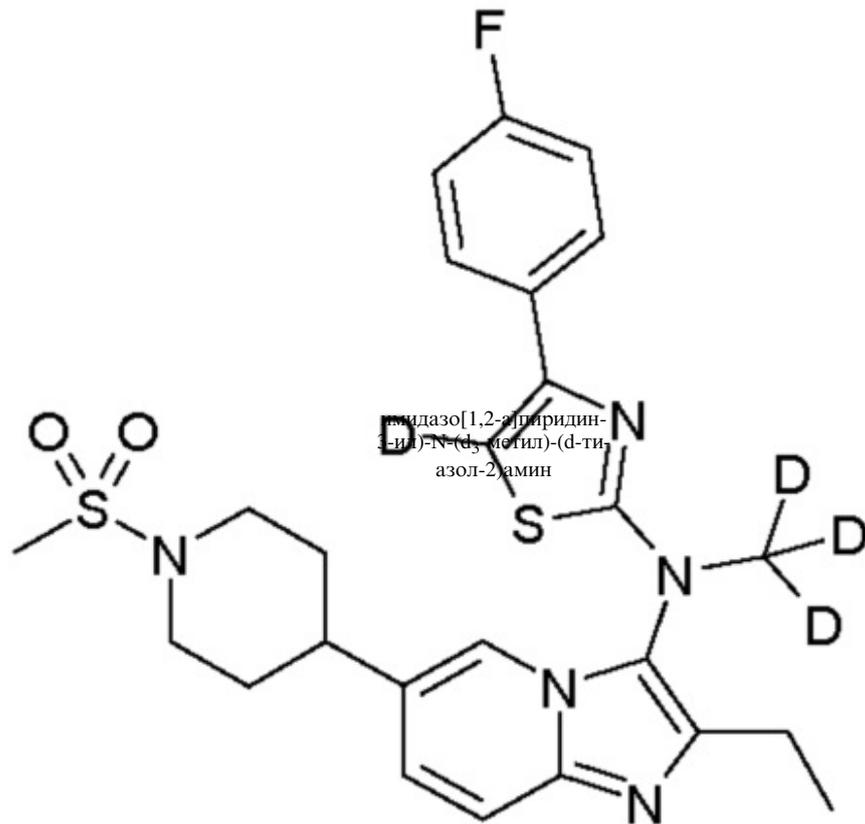
5

10

103

15

20



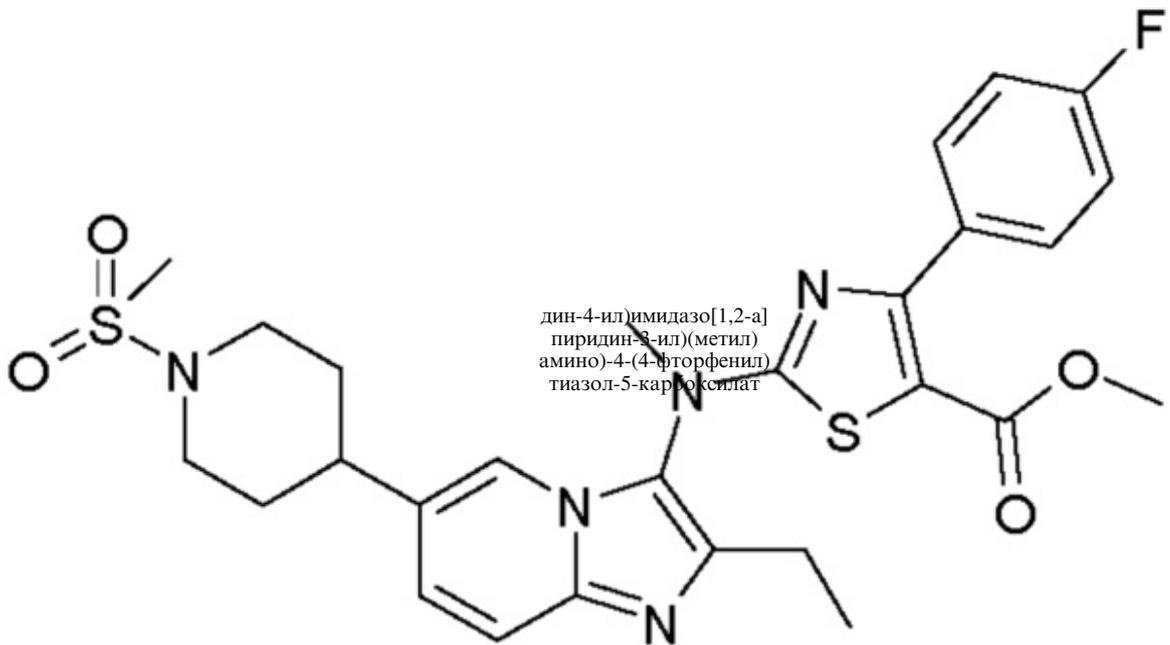
25

30

104

35

40

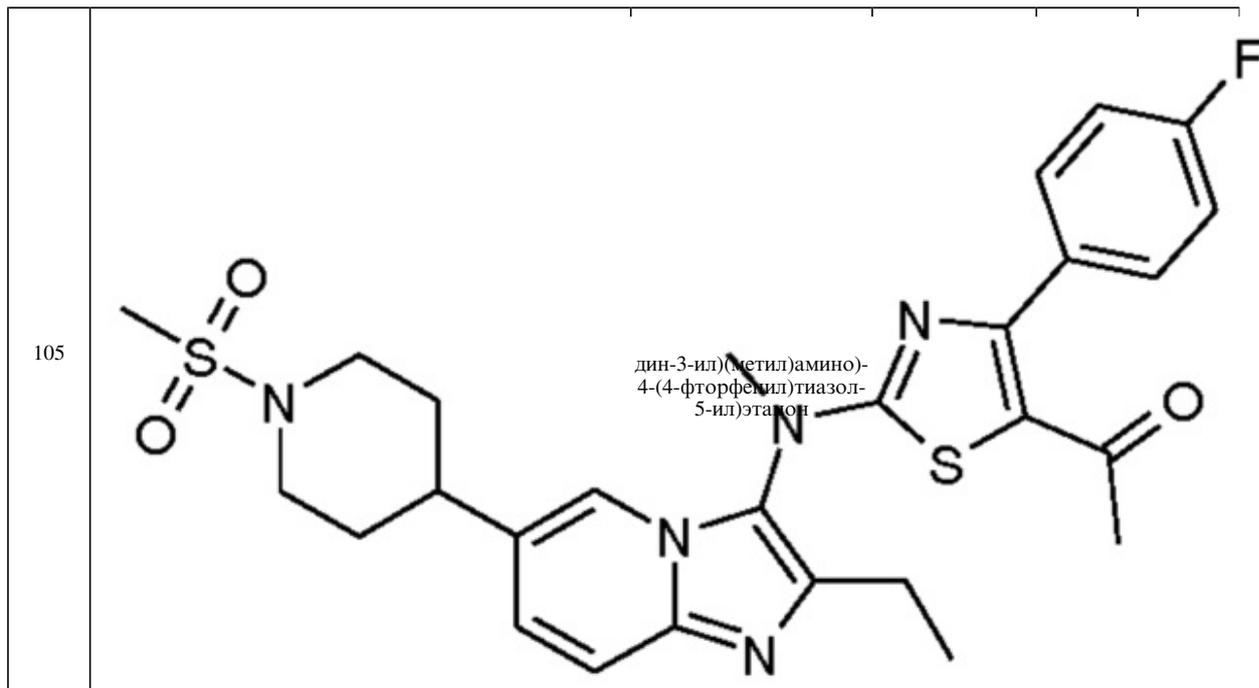


45

5

10

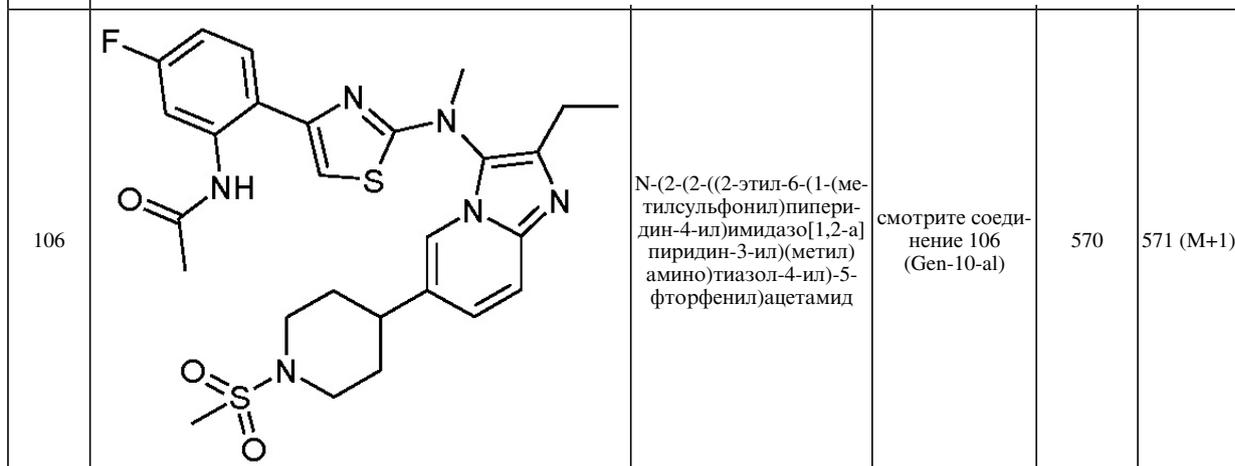
15



20

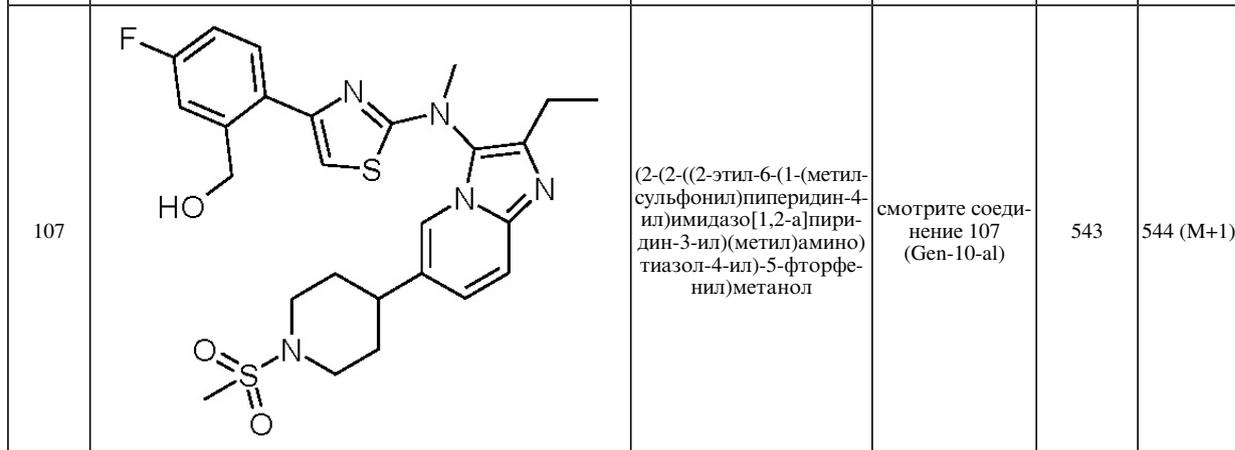
25

30



35

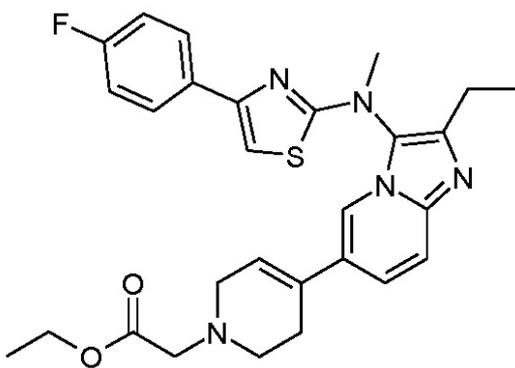
40



45

5

108



Этил-2-(4-(2-этил-3-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)ацетат

F8
(Gen-10-b)

519

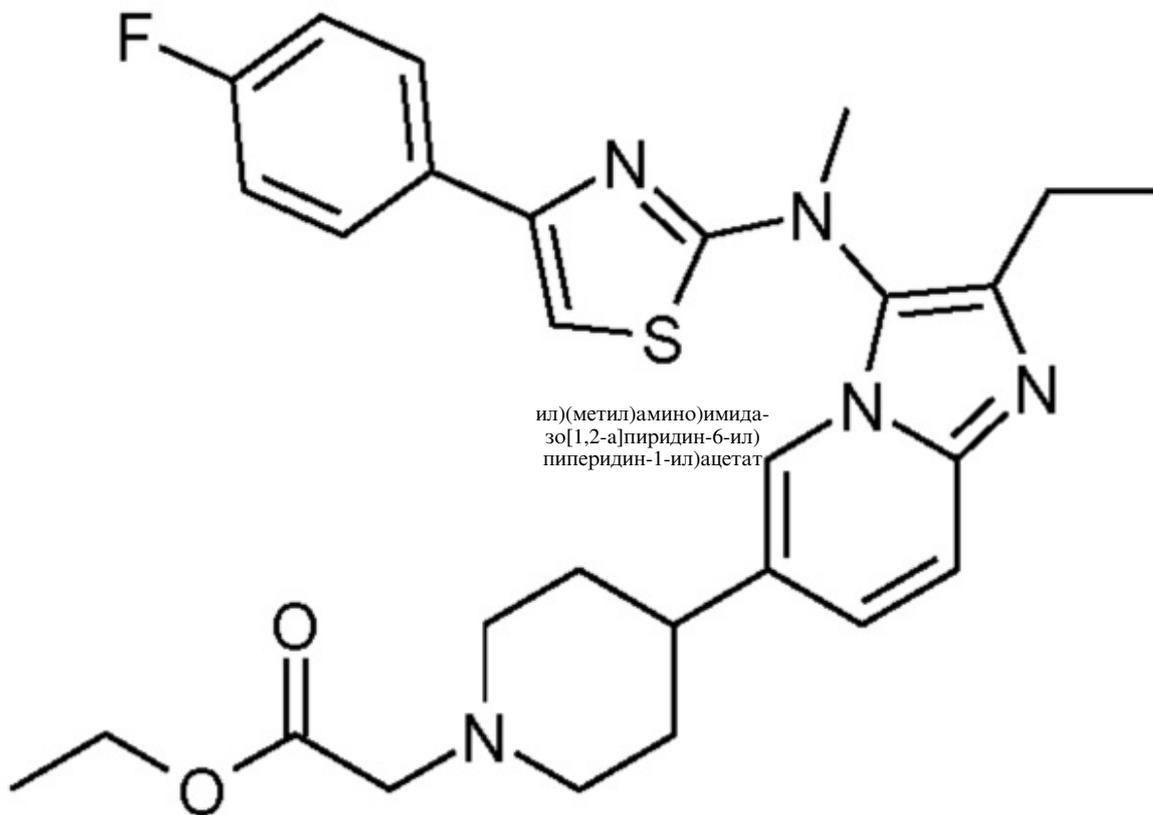
520 (M+1)

10

15

20

109



ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)ацетат

25

30

35

40

45

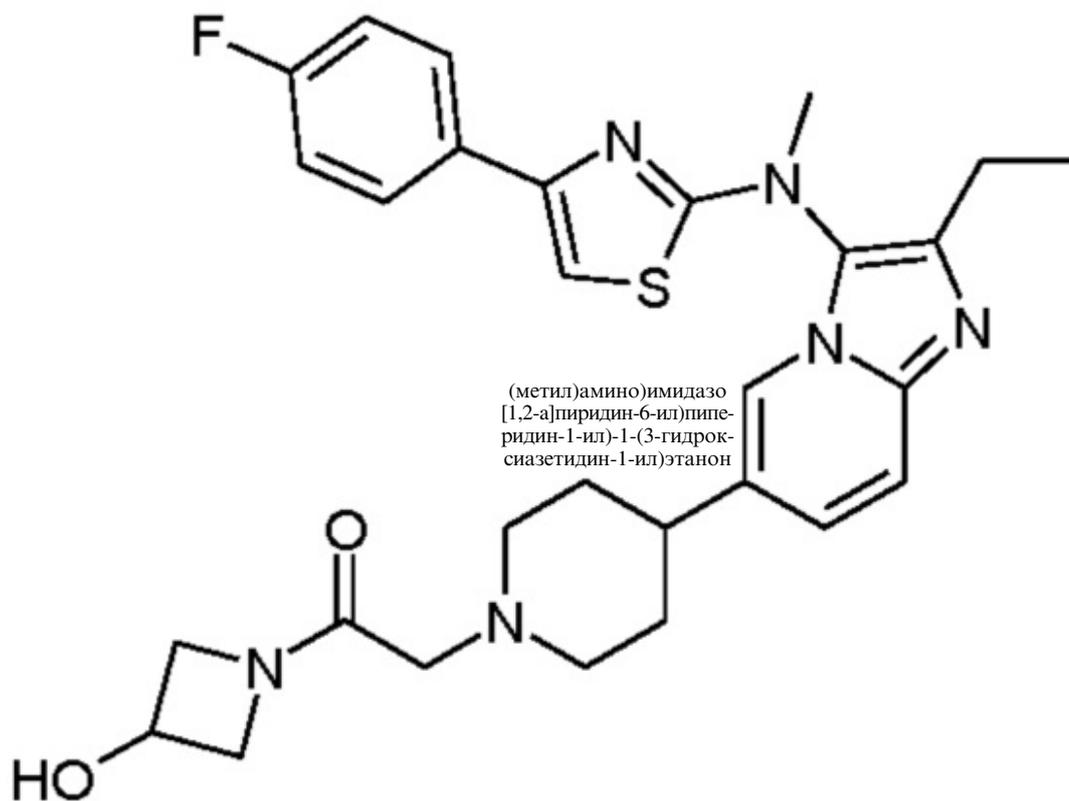
5

10

110

15

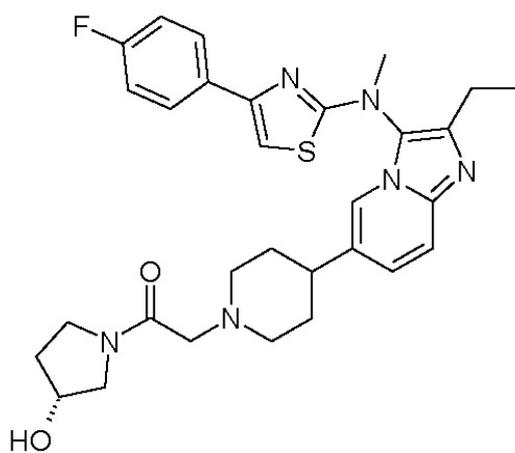
20



25

111

30



(R)-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-
фторфенил)тиазол-2-ил)
(метил)амино)имидазо
[1,2-а]пиридин-6-ил)пипе-
ридин-1-ил)-1-(3-гидрок-
сипирролидин-1-ил)эта-
нон

F8
(Gen-10-c)

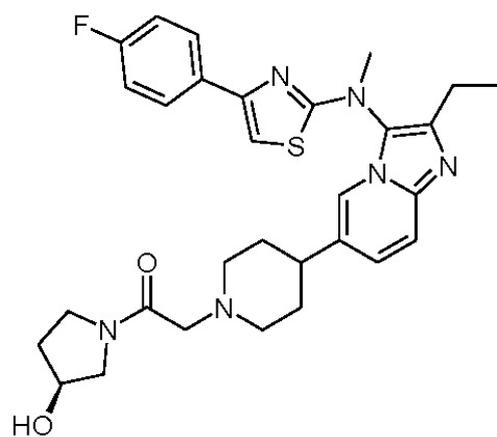
562

563 (M+1)

35

112

40



(S)-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-
фторфенил)тиазол-2-ил)
(метил)амино)имидазо
[1,2-а]пиридин-6-ил)пипе-
ридин-1-ил)-1-(3-гидрок-
сипирролидин-1-ил)эта-
нон

F8
(Gen-10-c)

562

563 (M+1)

45

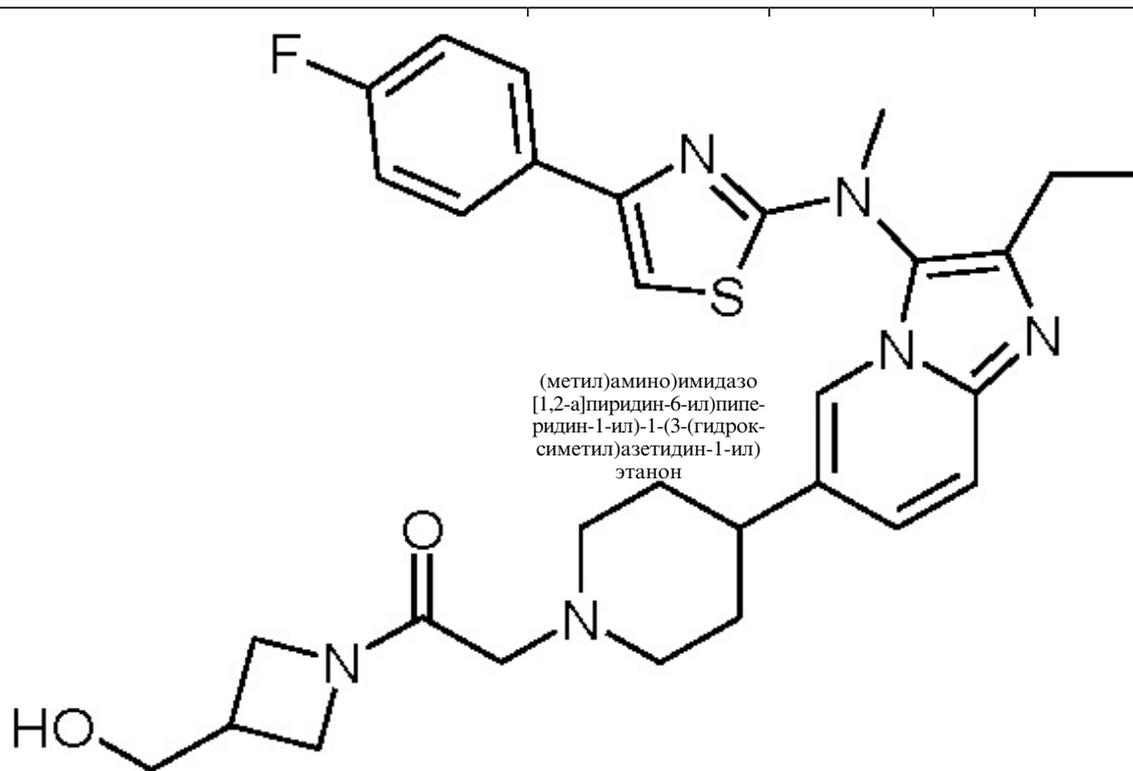
5

10

113

15

20



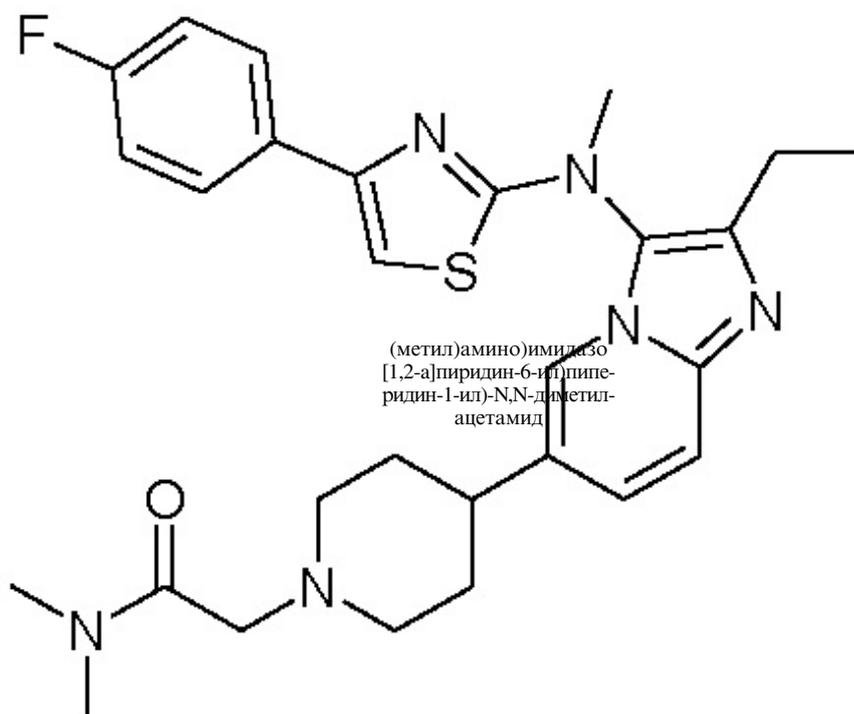
25

30

114

35

40



45

<p>5</p> <p>10</p> <p>115</p>		<p>2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-1-(пирролидин-1-ил)этанон</p>	<p>F8 (Gen-10-с)</p>	<p>546</p>	<p>547 (M+1)</p>
<p>15</p> <p>20</p> <p>116</p>		<p>(S)-1-(2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)ацетонил)пирролидин-3-карбонитрил</p>	<p>F8 (Gen-10-с)</p>	<p>571</p>	<p>572 (M+1)</p>
<p>25</p> <p>30</p> <p>117</p>		<p>2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)этанон</p>	<p>F8 (Gen-10-с)</p>	<p>576</p>	<p>577 (M+1)</p>

35

40

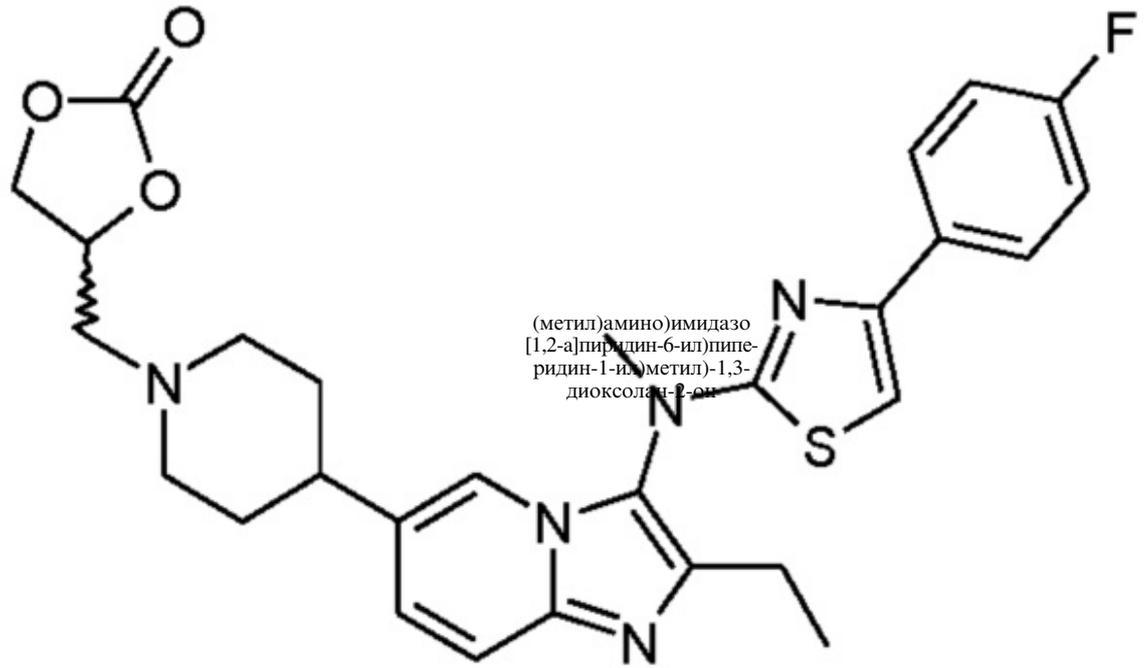
45

5

10

118

15



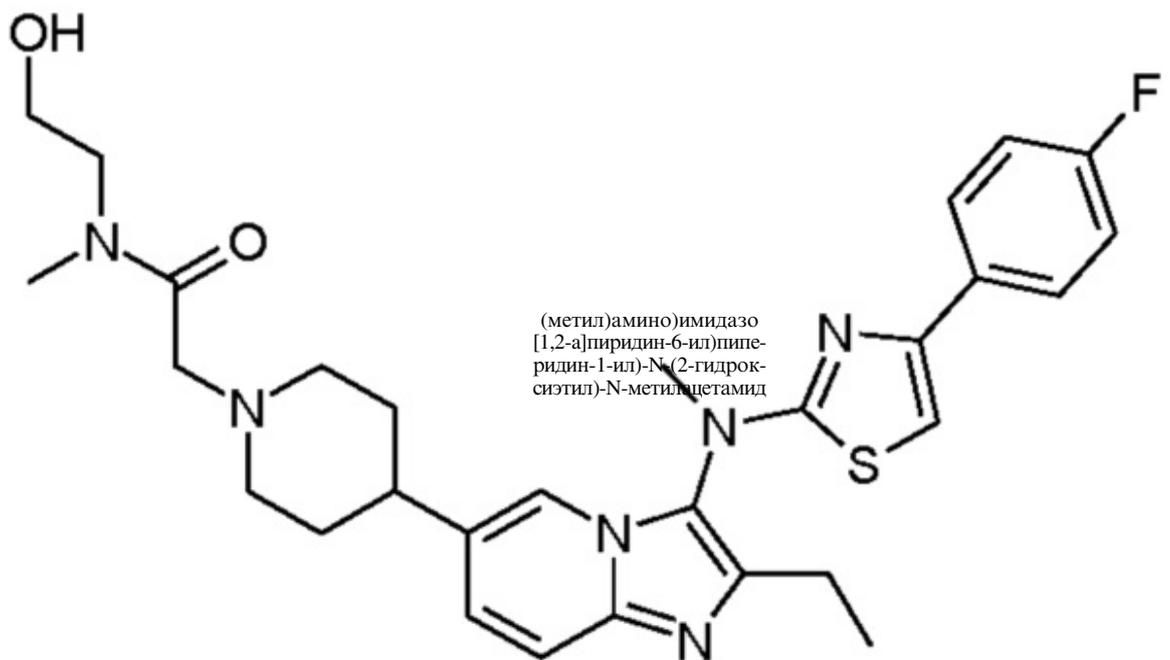
20

25

119

30

35

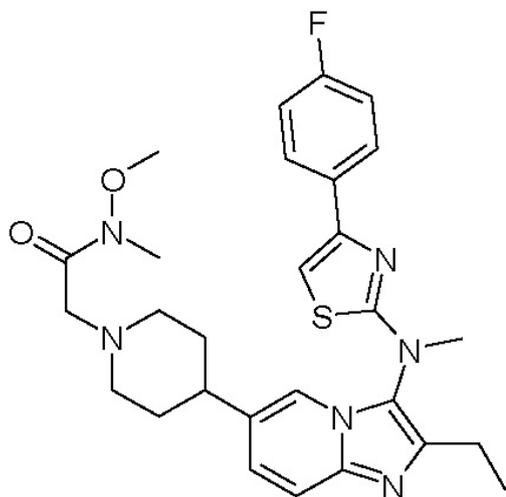


40

45

5

120



2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-N-метокси-N-метилацетамид

F8
(Gen-10-c)

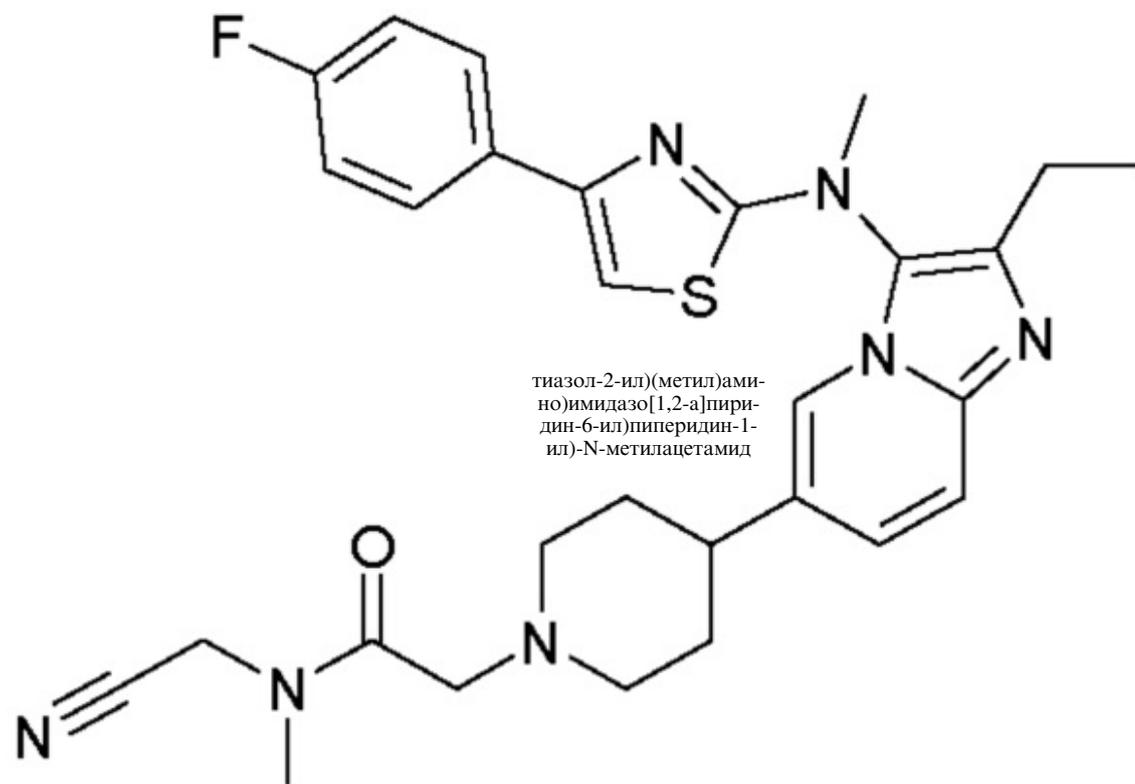
536

537 (M+1)

10

15

121



тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид

20

25

30

35

40

45

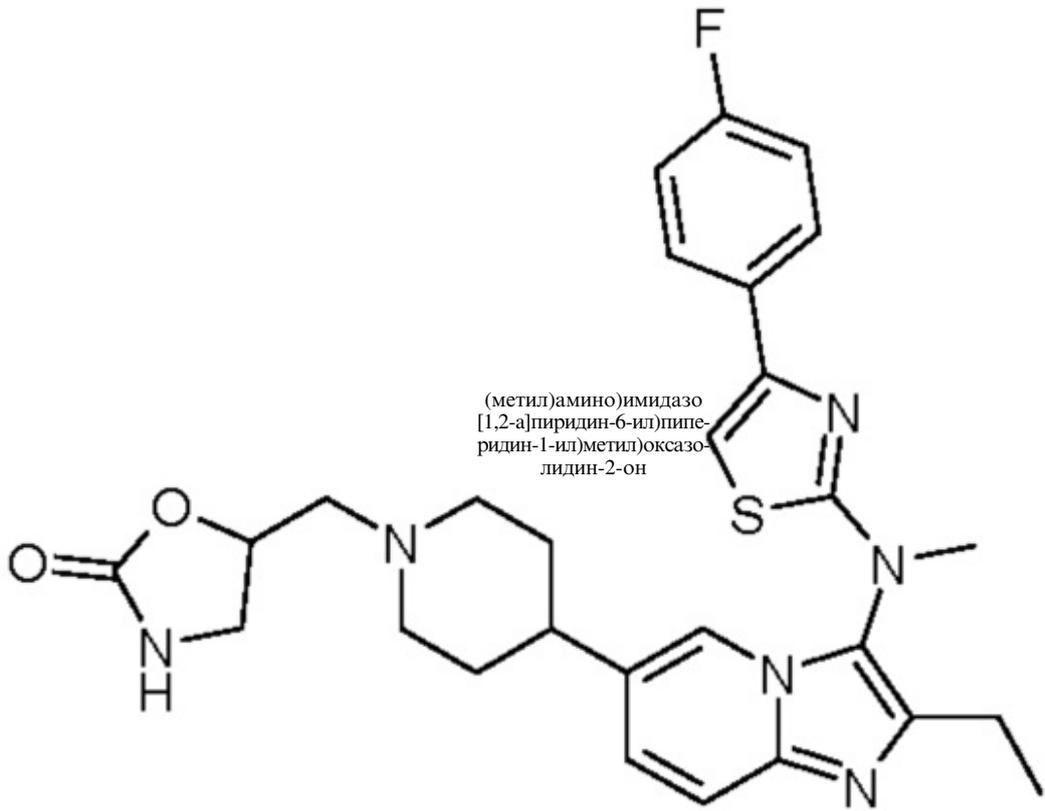
5

10

122

15

20



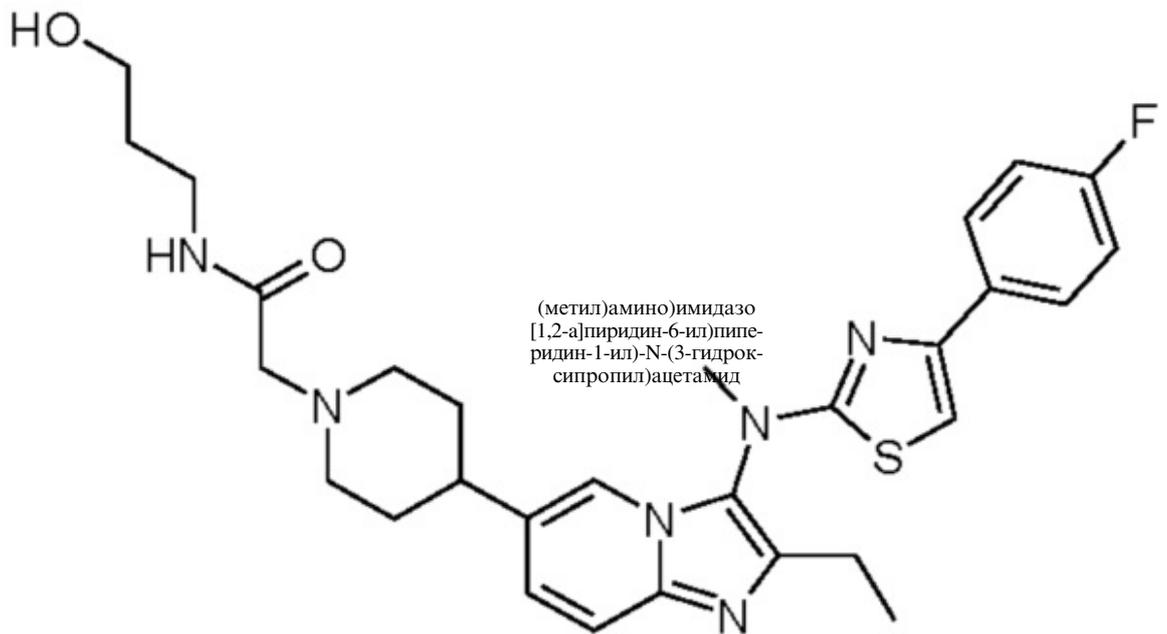
25

30

123

35

40



45

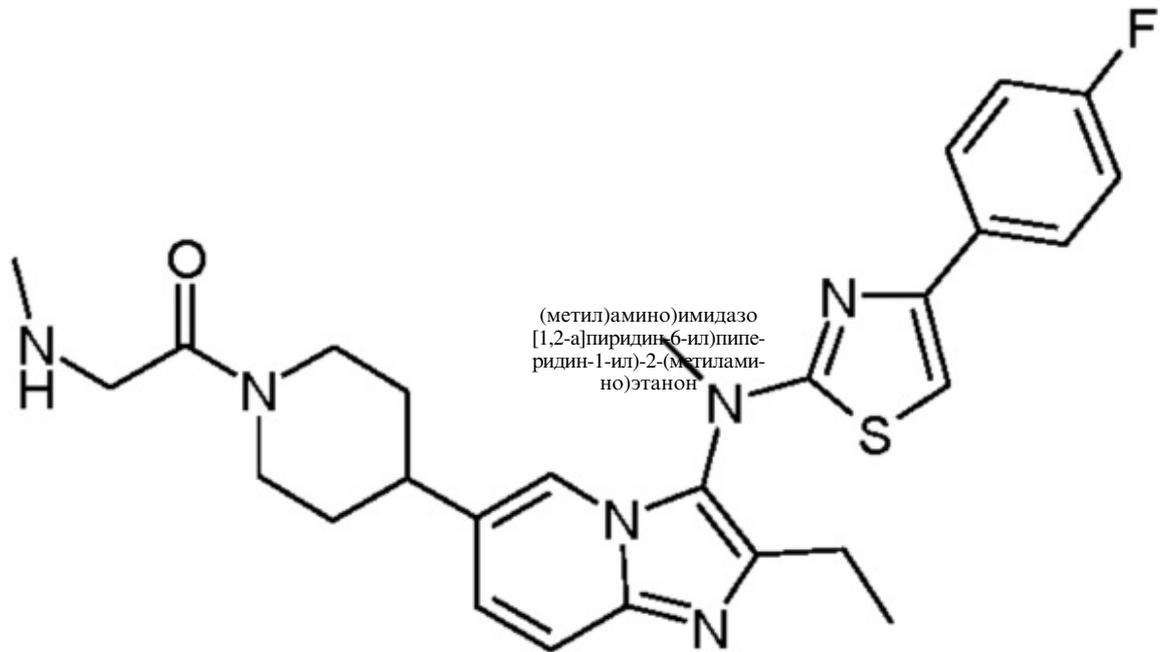
5	124		<p>1-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имдазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)этанон</p>	<p>F8 (Gen-10-c)</p>	568	569 (M+1)
10						
15	125		<p>(метил)амино)имдазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)этанон</p>			
20						
25						
30	126		<p>(метил)амино)имдазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-2-(пирролидин-1-ил)этанон</p>			
35						
40						
45						

5

10

15

127

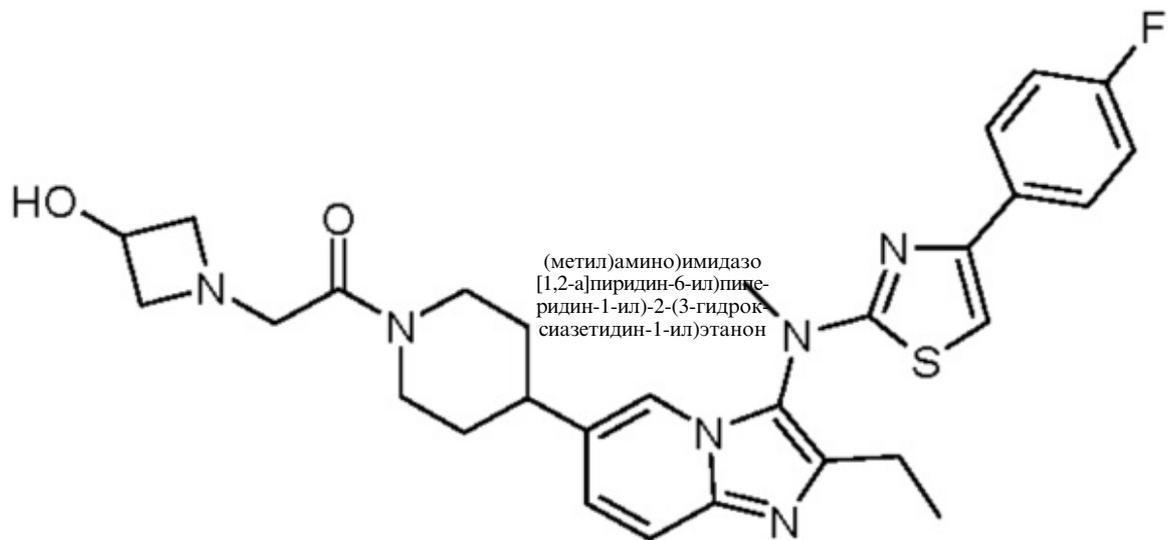


20

25

30

128



35

40

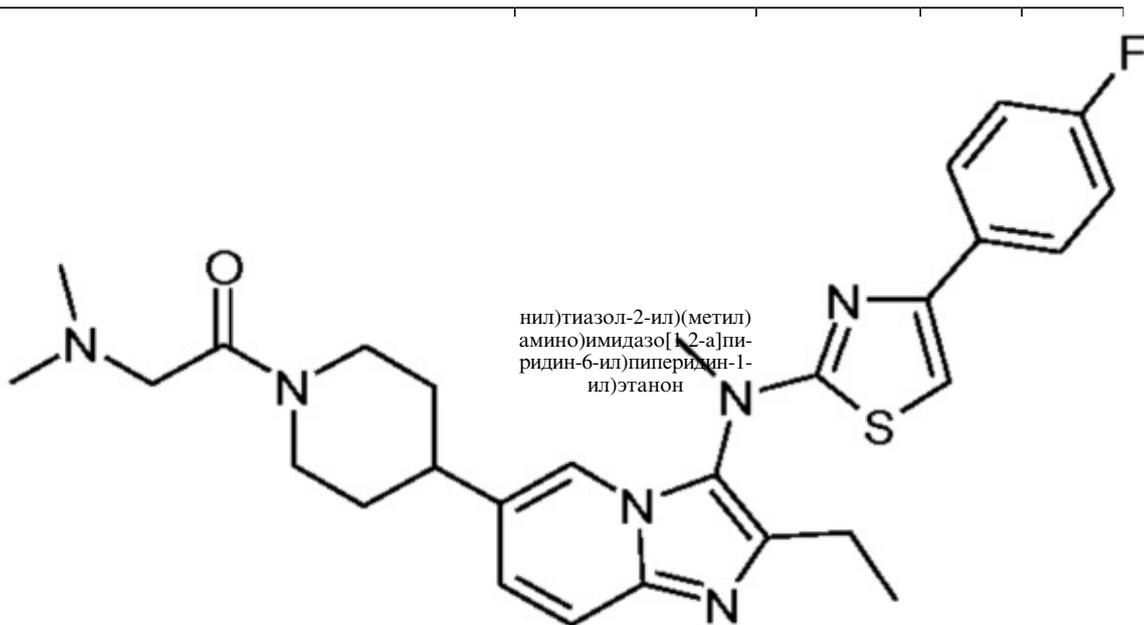
45

5

10

15

129

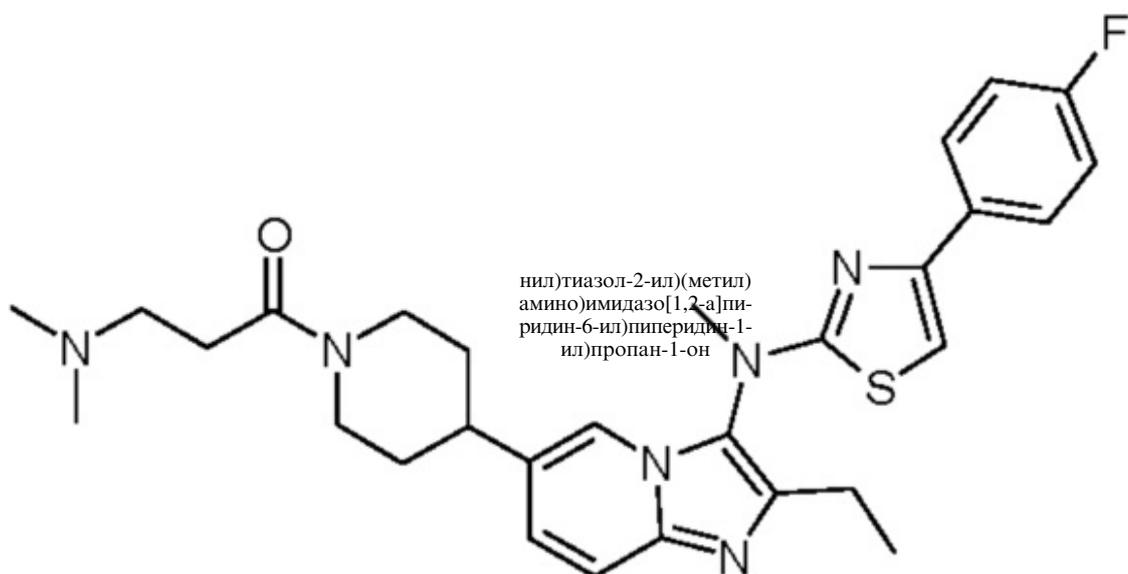


20

25

30

130

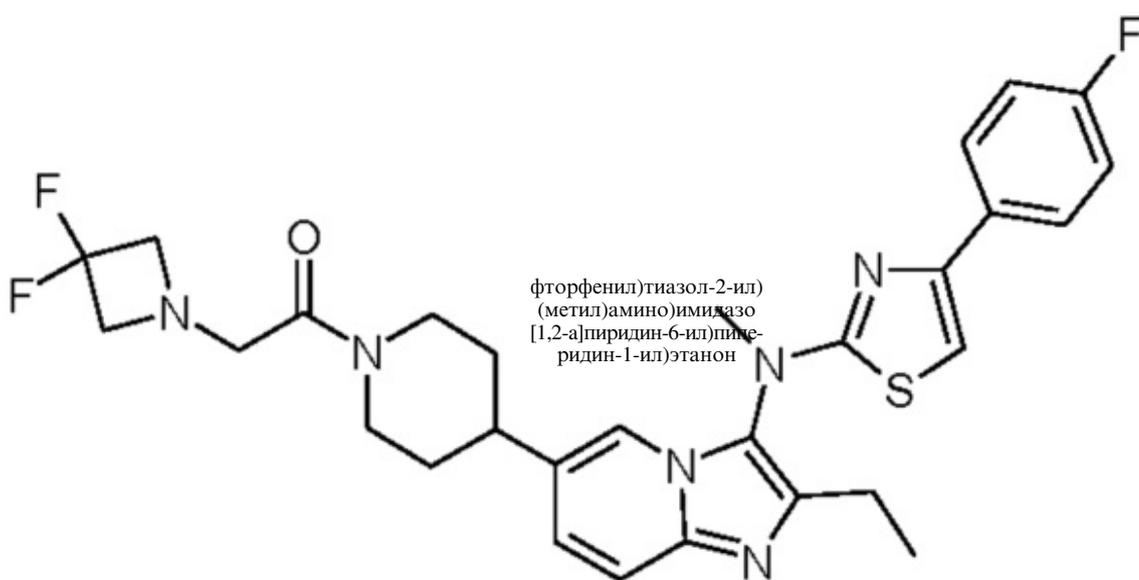


35

40

45

131

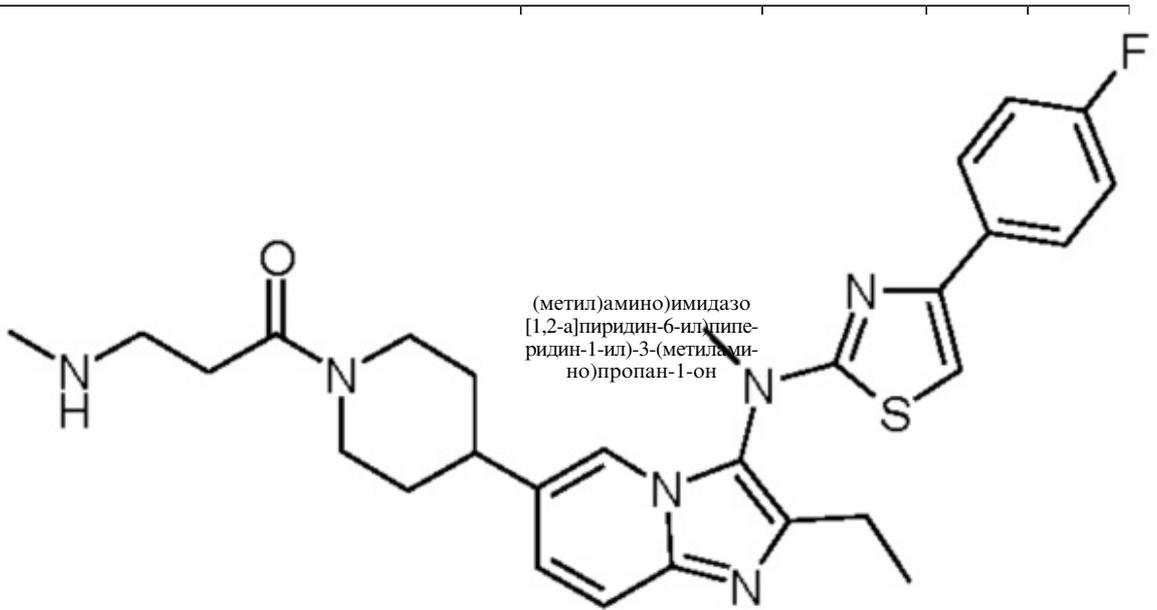


5

132

10

15

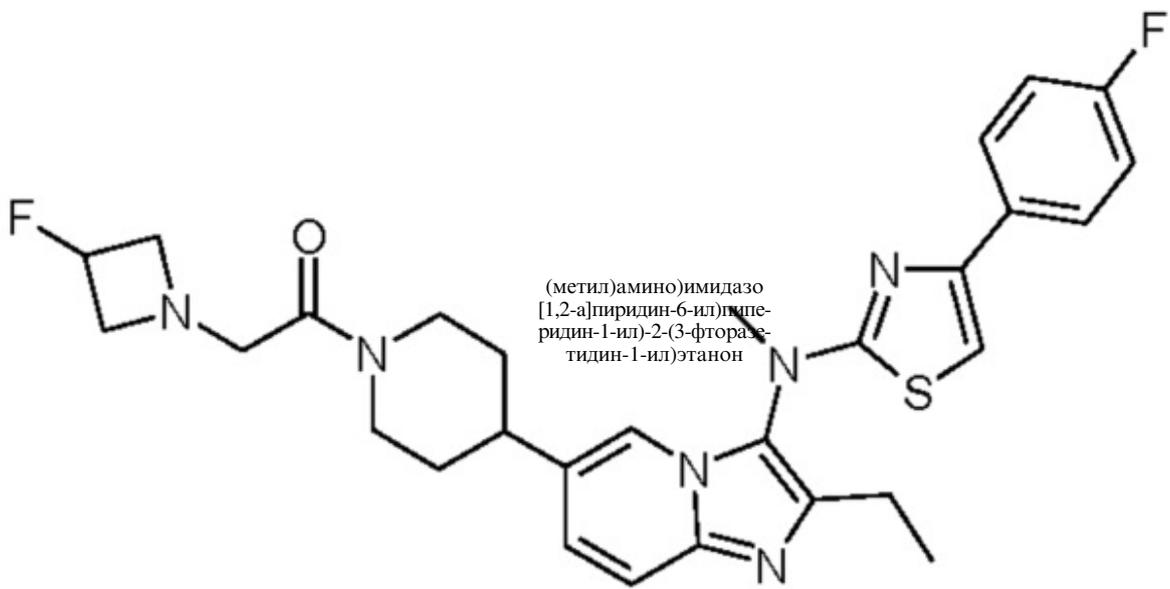


20

133

25

30



35

40

45

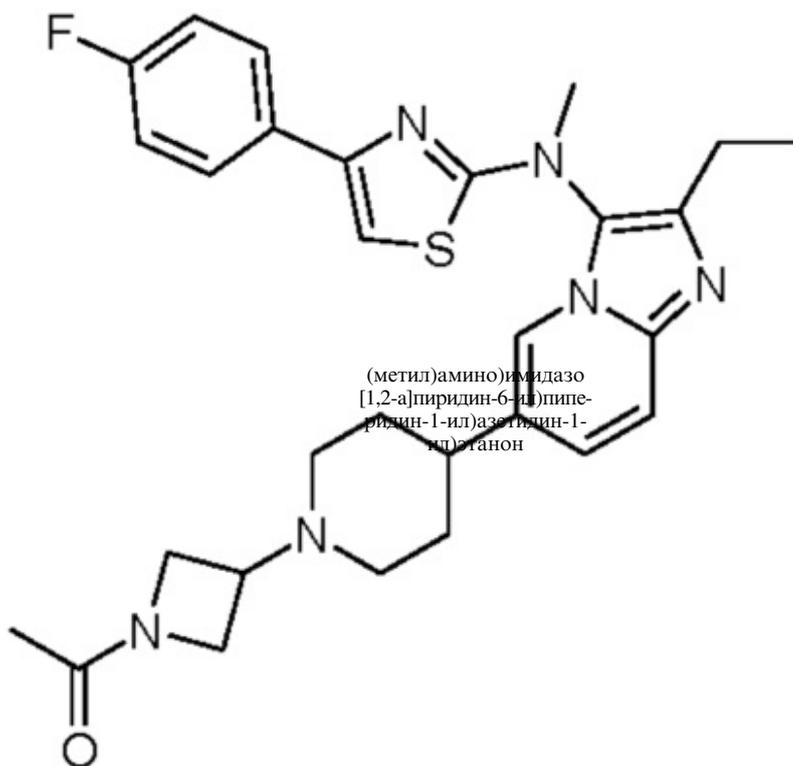
5

10

134

15

20



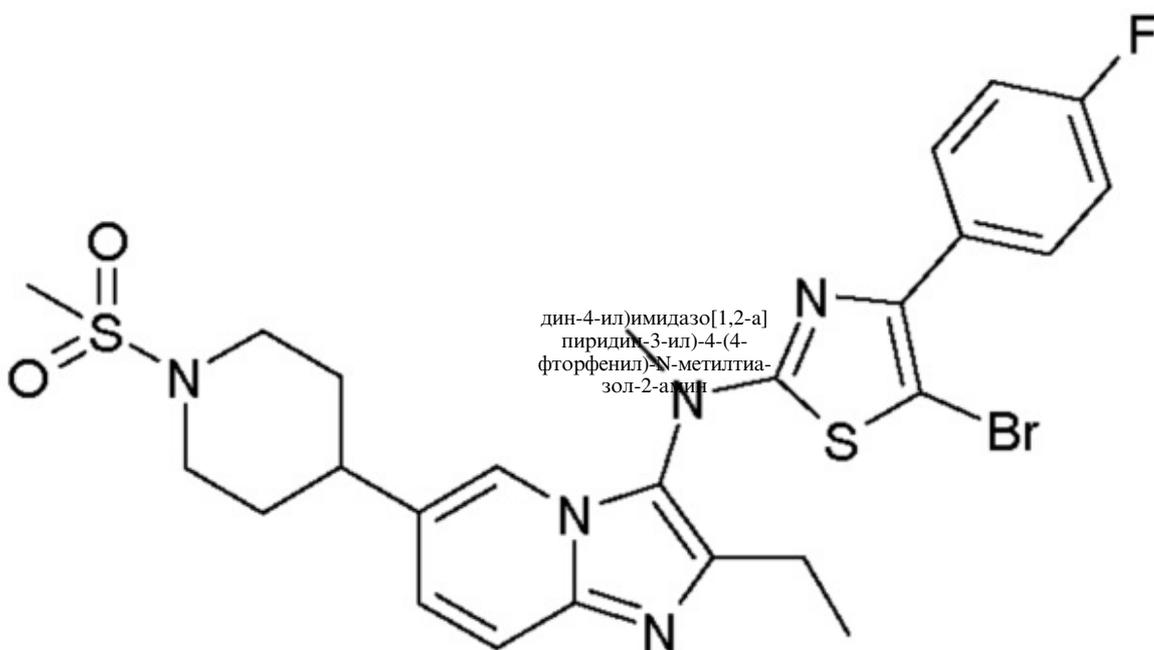
25

30

135

35

40



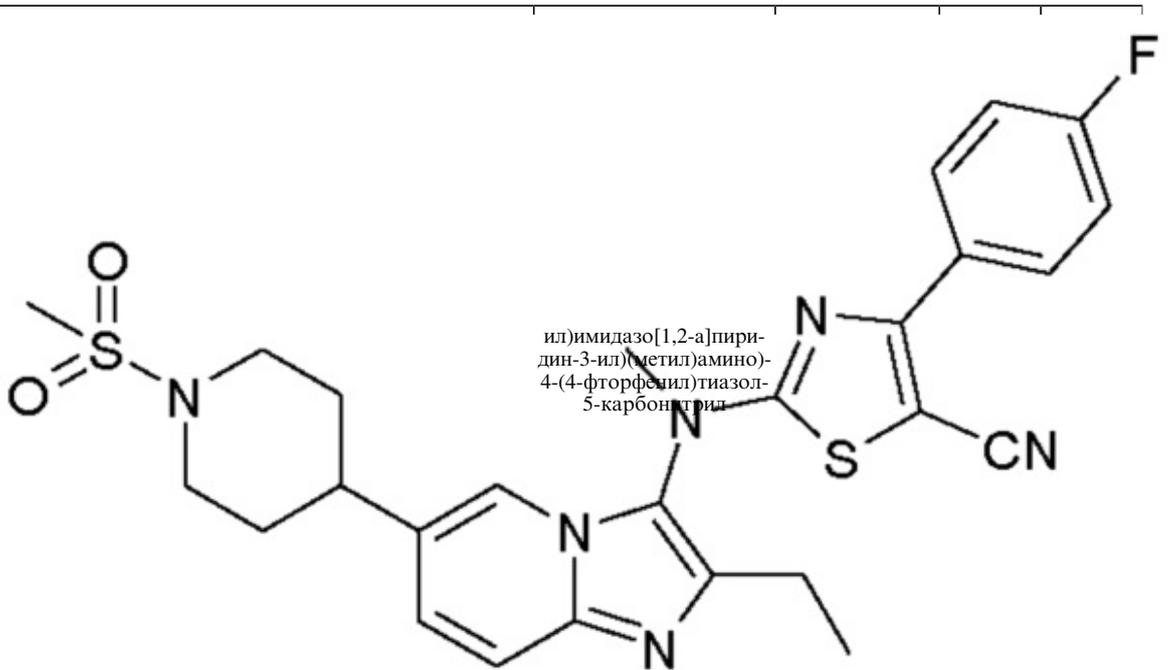
45

5

10

15

136



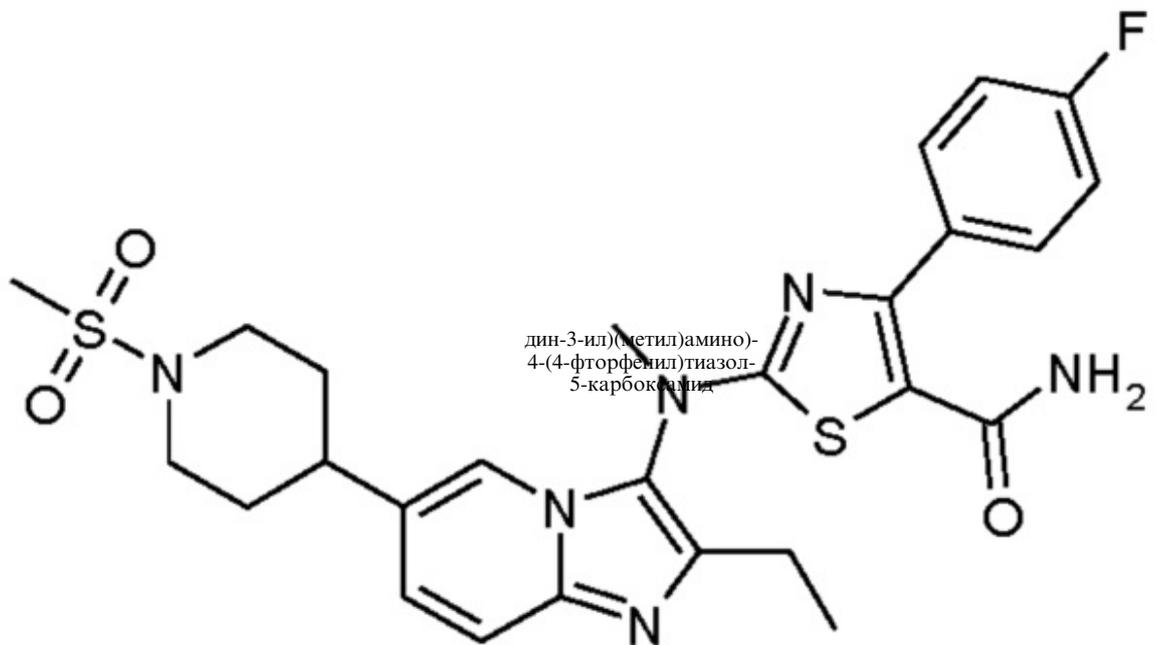
20

25

30

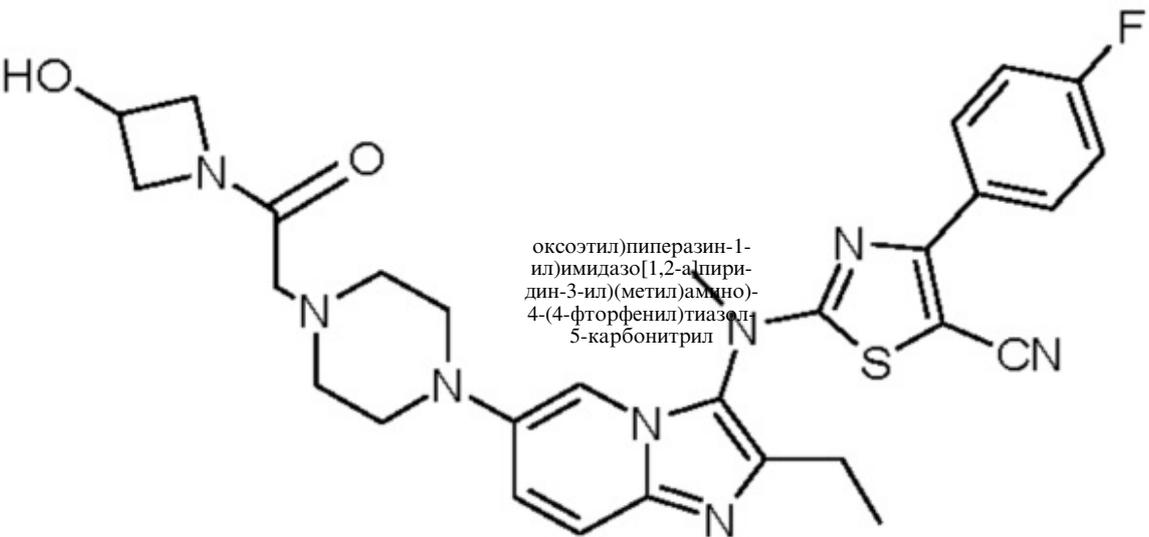
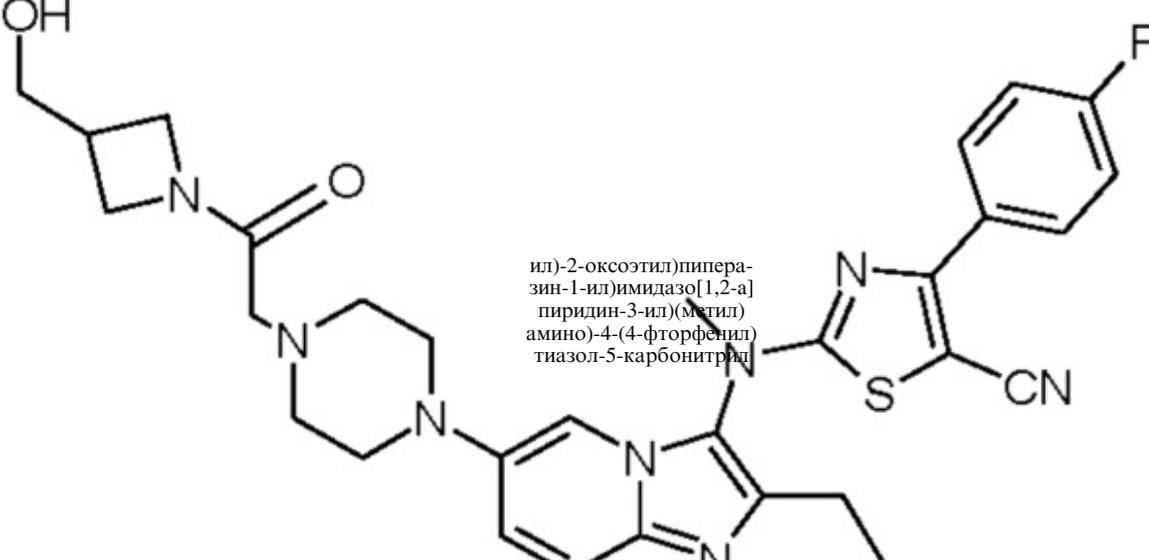
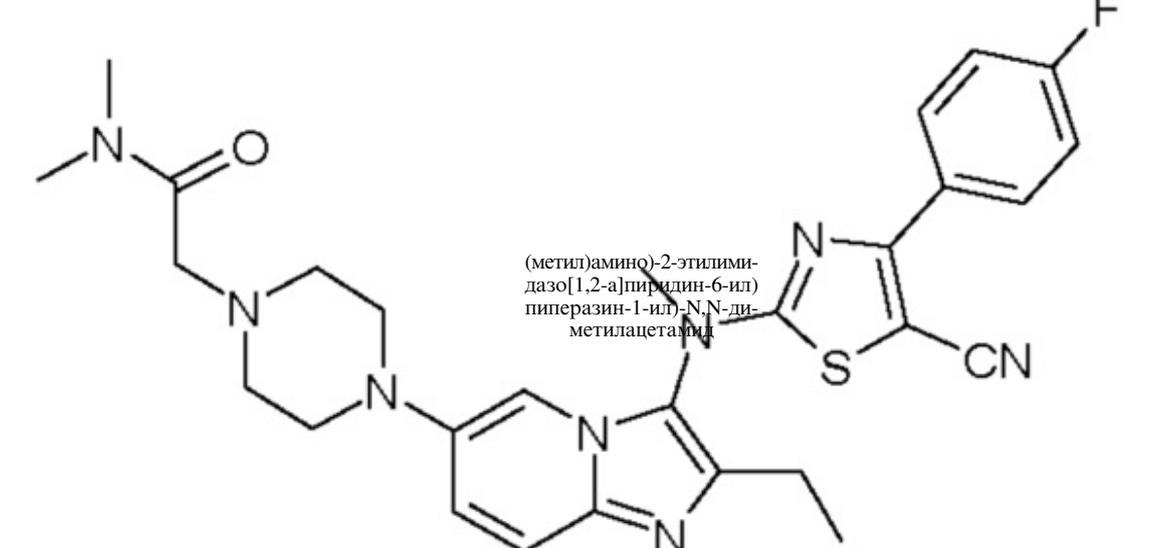
35

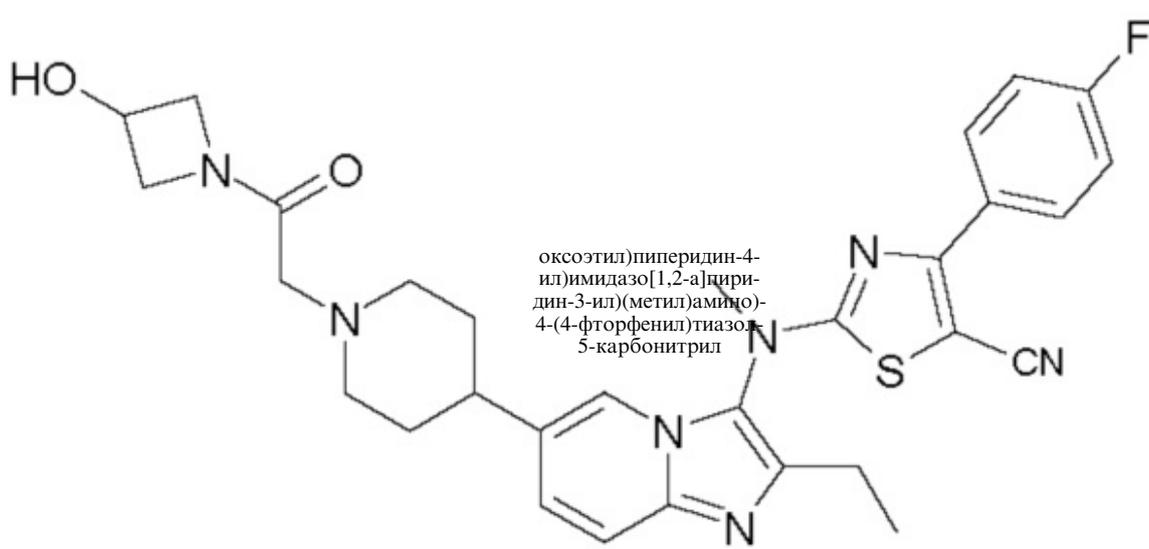
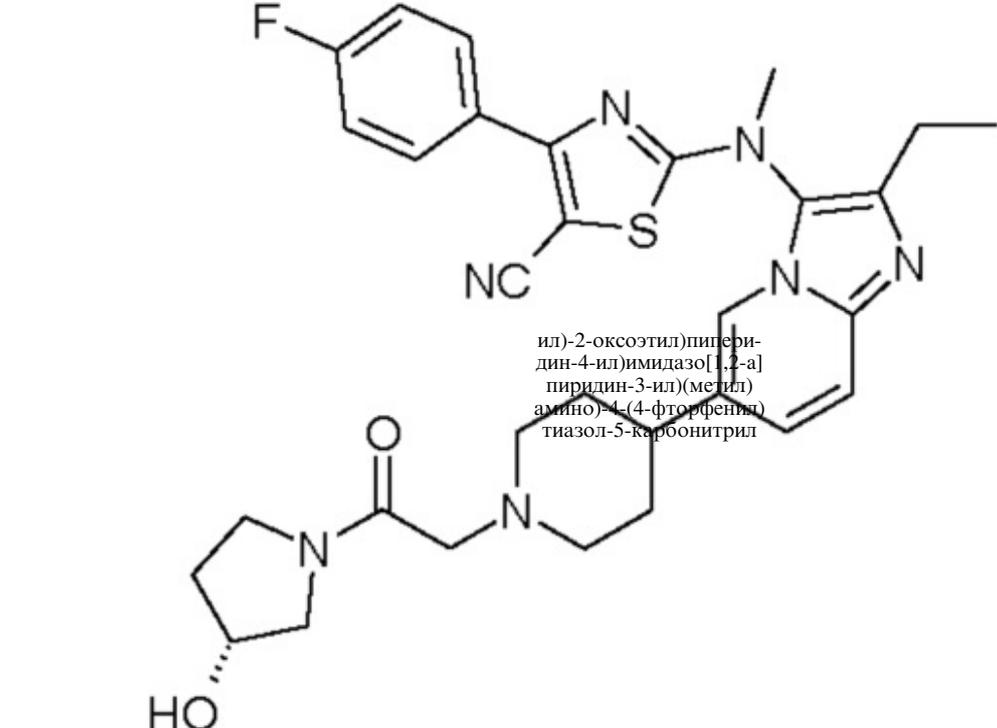
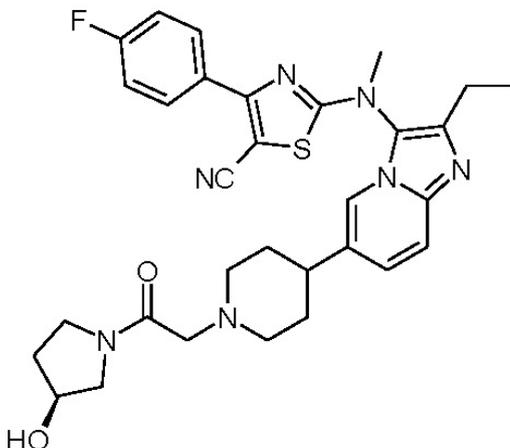
137



40

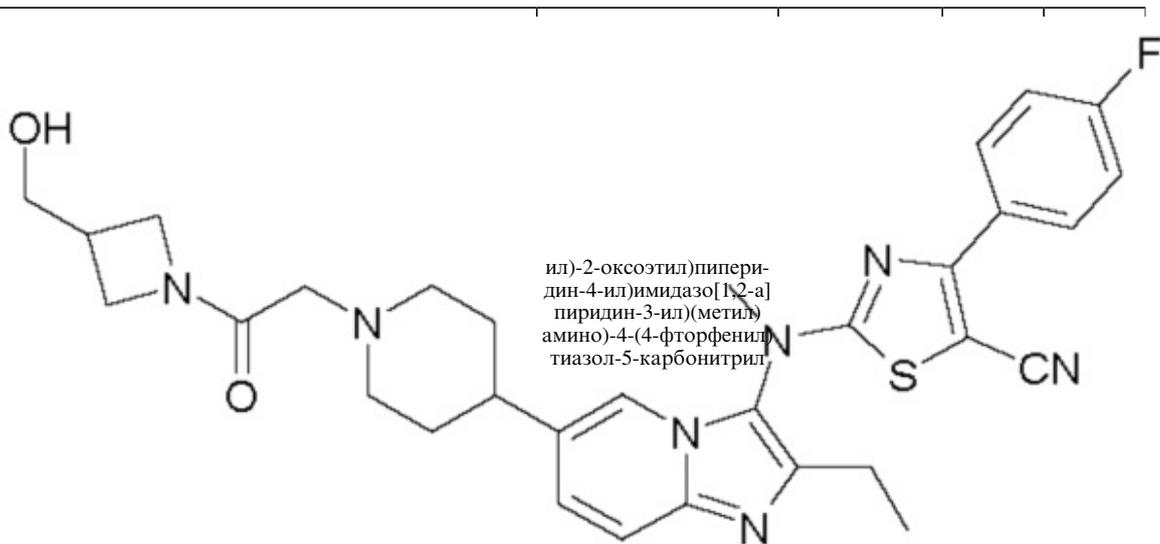
45

5	 <p>138 оксоэтил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил</p>
10	
15	
20	 <p>139 ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил</p>
25	
30	
35	 <p>140 (метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилацетамид</p>
40	
45	

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p>	 <p>141</p> <p>оксоэтил)пиперидин-4-ил)имидazo[1,2-a]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил</p>				
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p>	 <p>142</p> <p>ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)имидazo[1,2-a]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил</p>				
<p>40</p> <p>45</p>	 <p>143</p> <p>(S)-2-((2-этил-6-(1-(2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)имидazo[1,2-a]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил</p>	<p>(S)-2-((2-этил-6-(1-(2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)имидazo[1,2-a]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрил</p>	<p>F16a-F17 (соединение 112)</p>	<p>587</p>	<p>588 (M+1)</p>

5

144

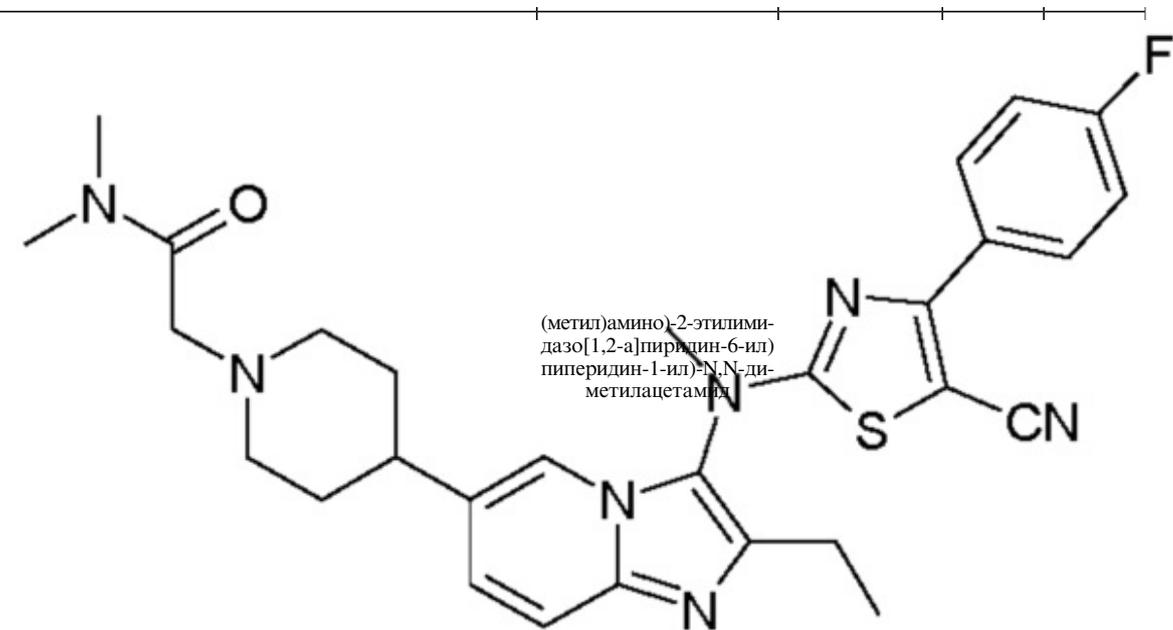


10

15

20

145

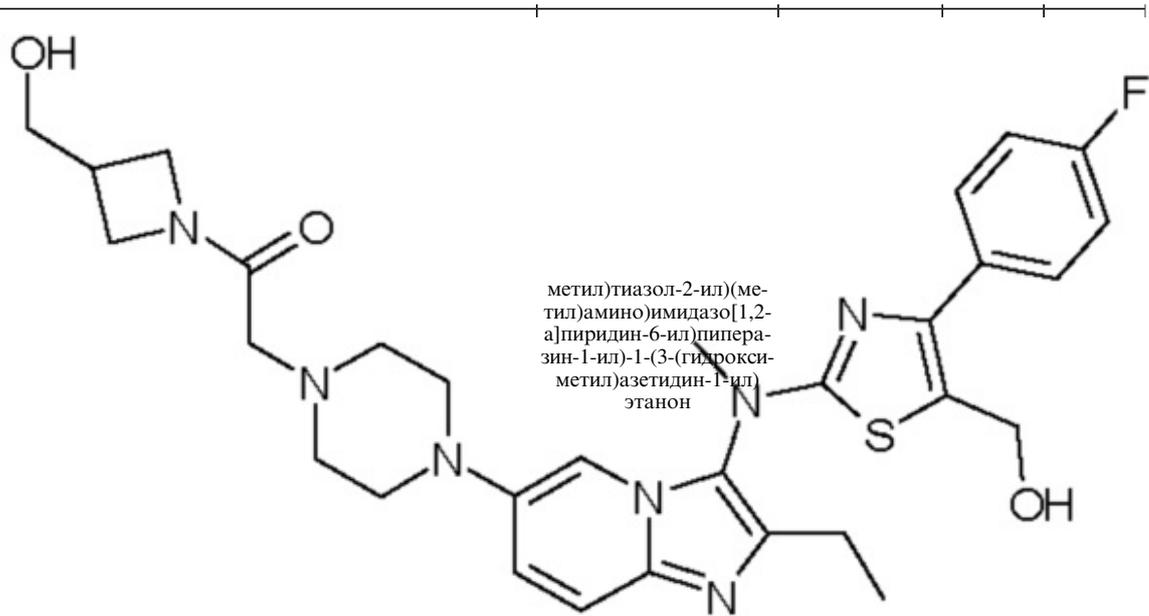


25

30

35

146



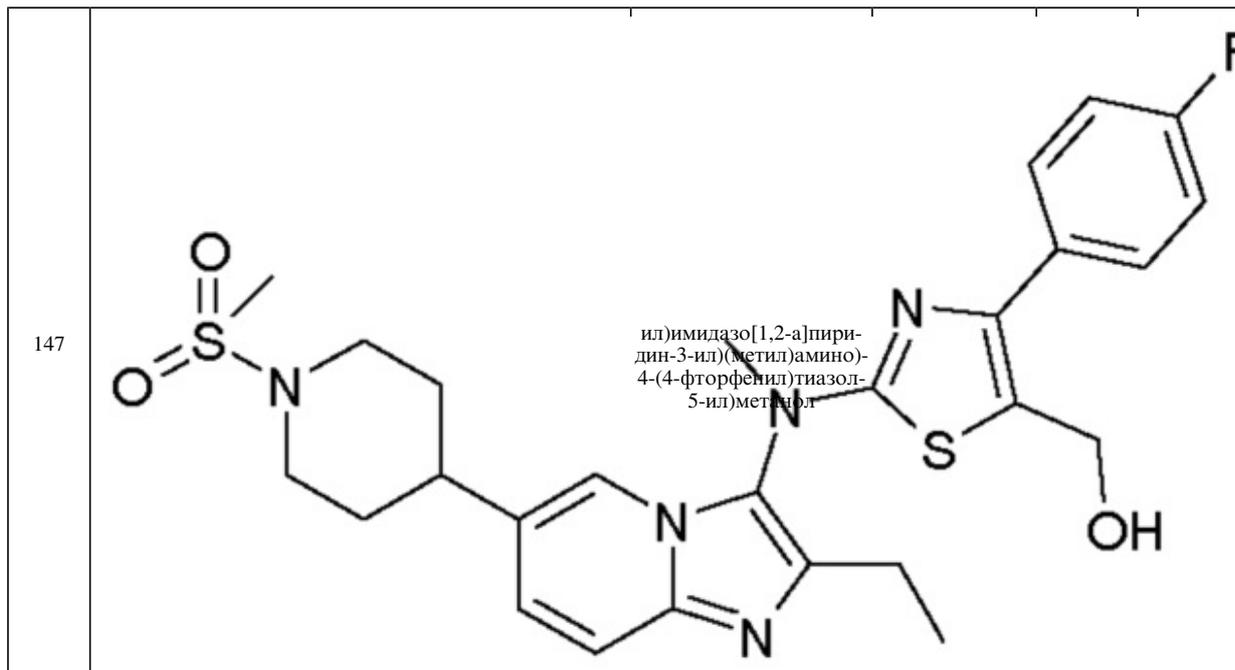
40

45

5

10

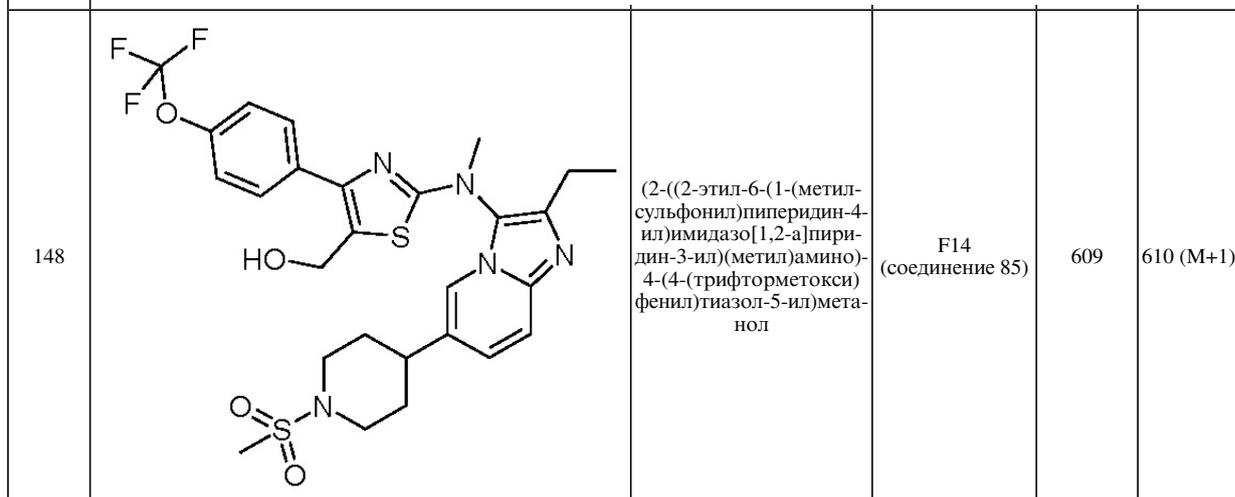
15



20

25

30



35

40

45

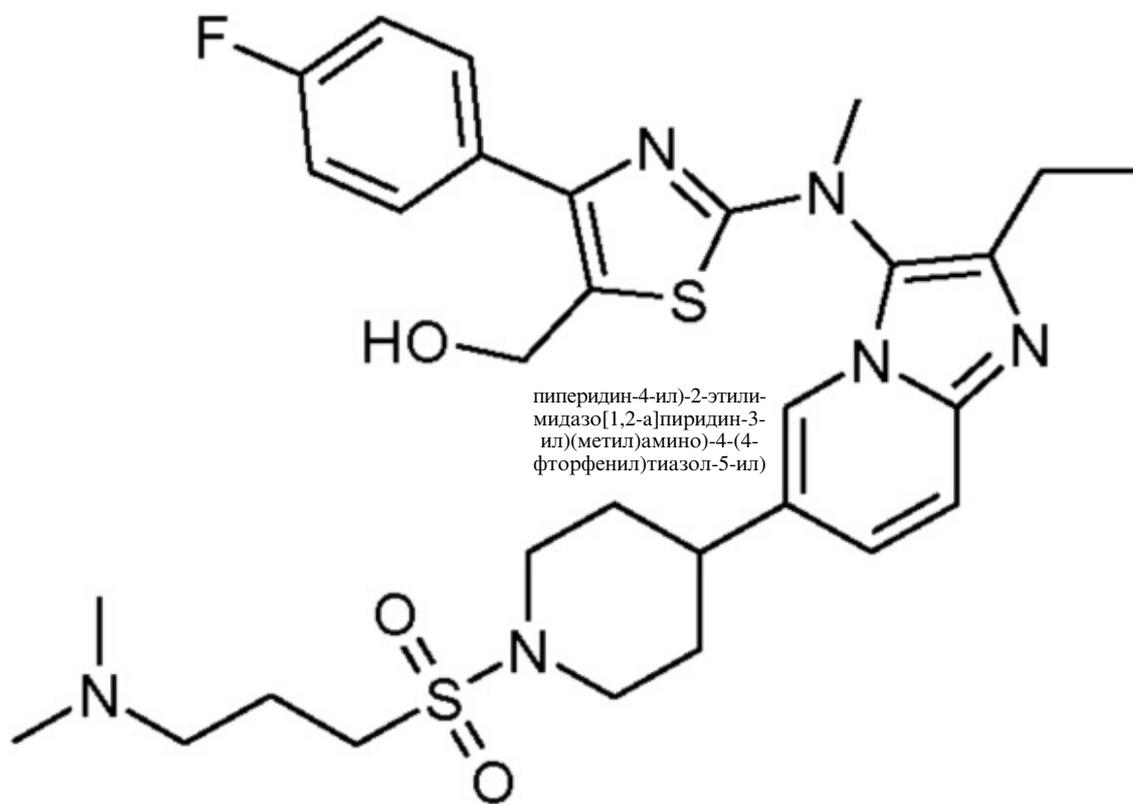
5

10

149

15

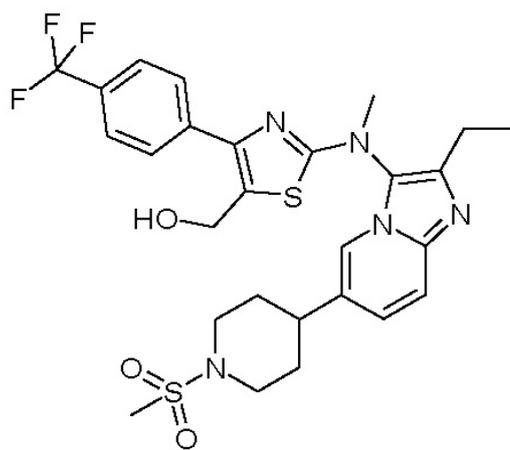
20



25

150

30



(2-((2-этил-6-(1-(метил-
 сульфонил)пиперидин-4-
 ил)имидазо[1,2-а]пириди-
 н-3-ил)(метил)амино)-
 4-(4-(трифторметил)фе-
 нил)тиазол-5-ил)метанол

F14
 (соединение 84)

593

594 (M+1)

35

40

45

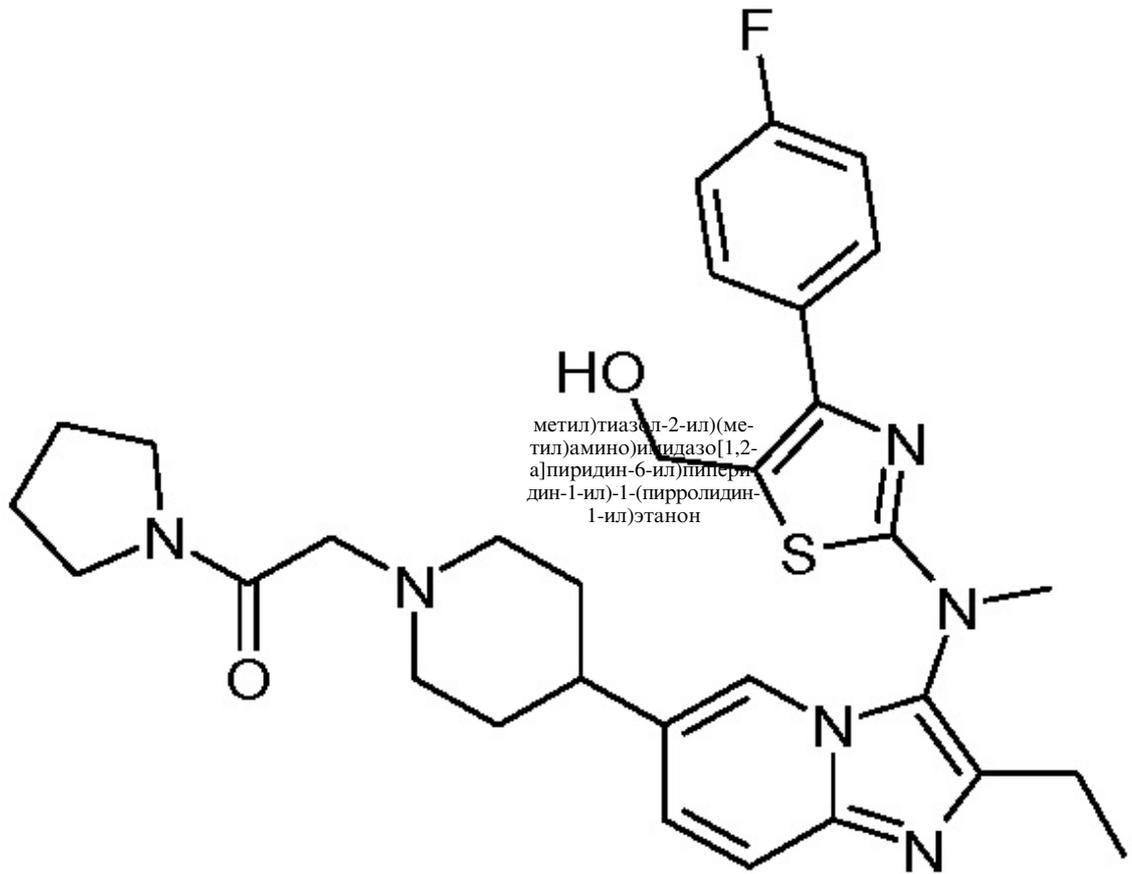
5

10

151

15

20



25

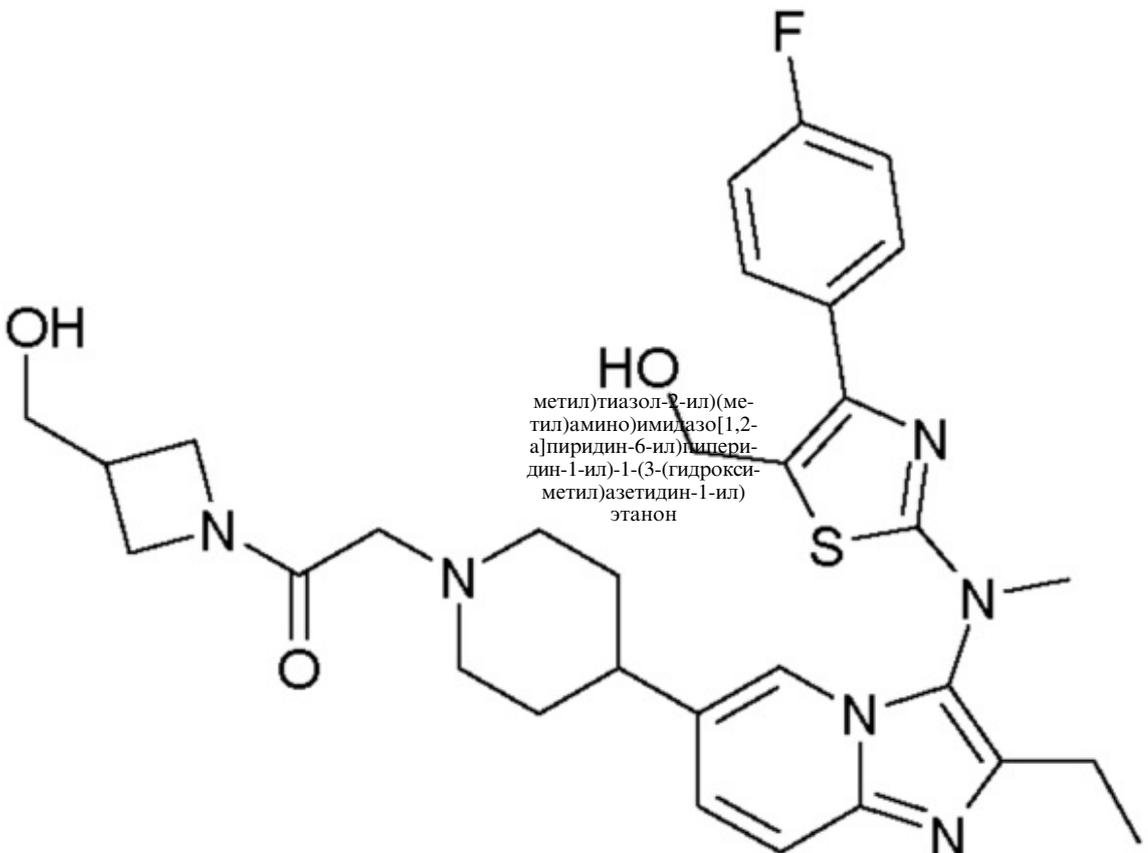
30

35

152

40

45

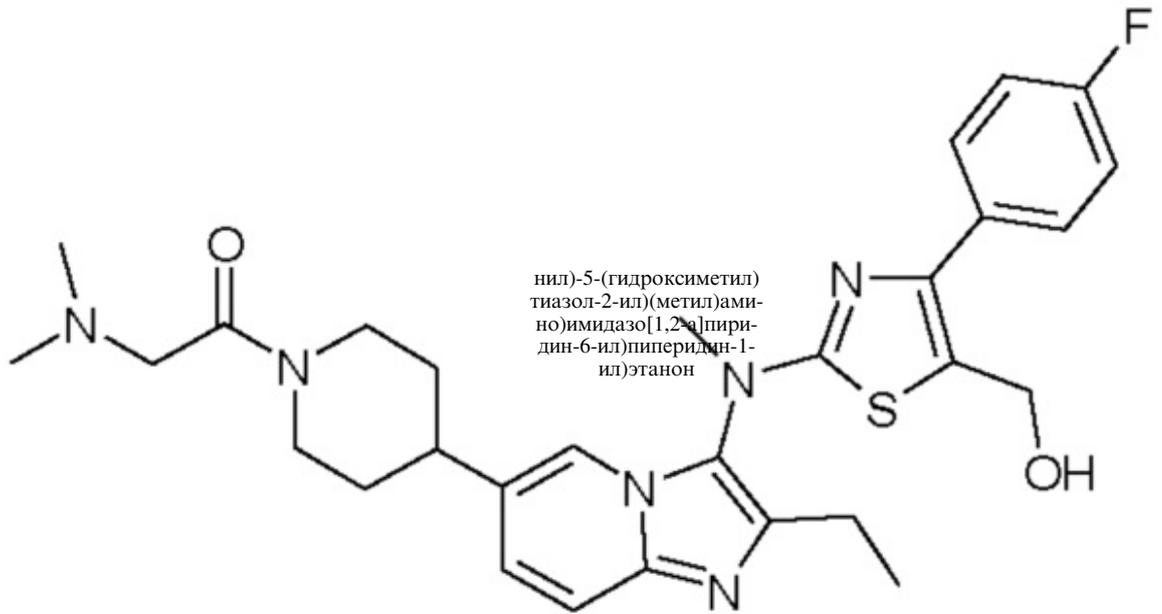


5

10

15

153



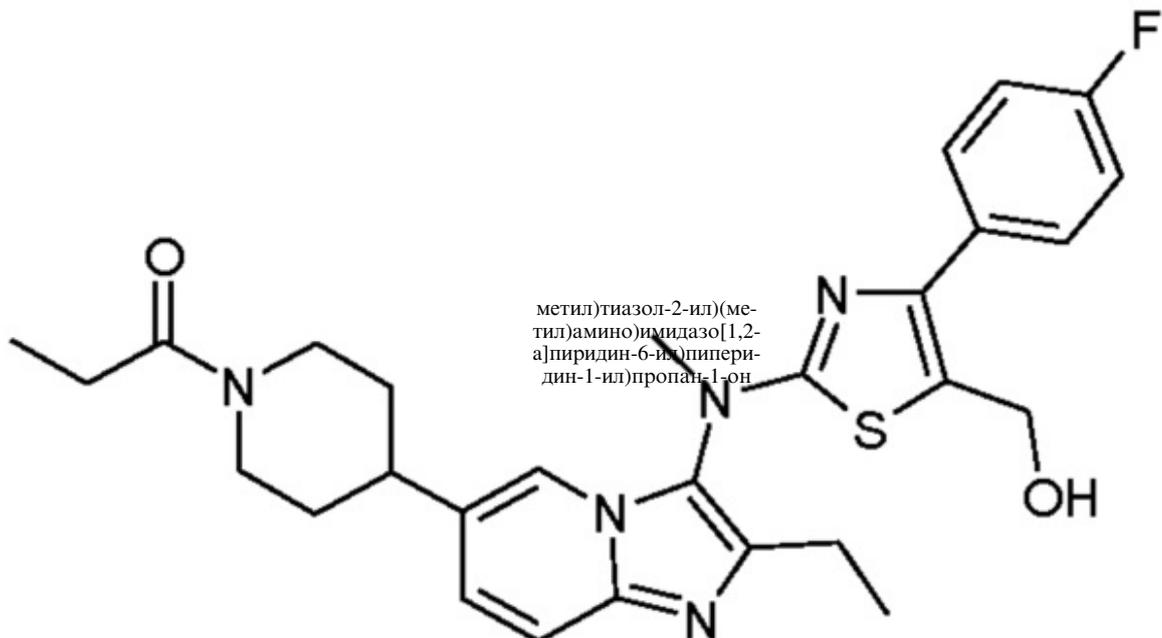
20

25

30

35

154



40

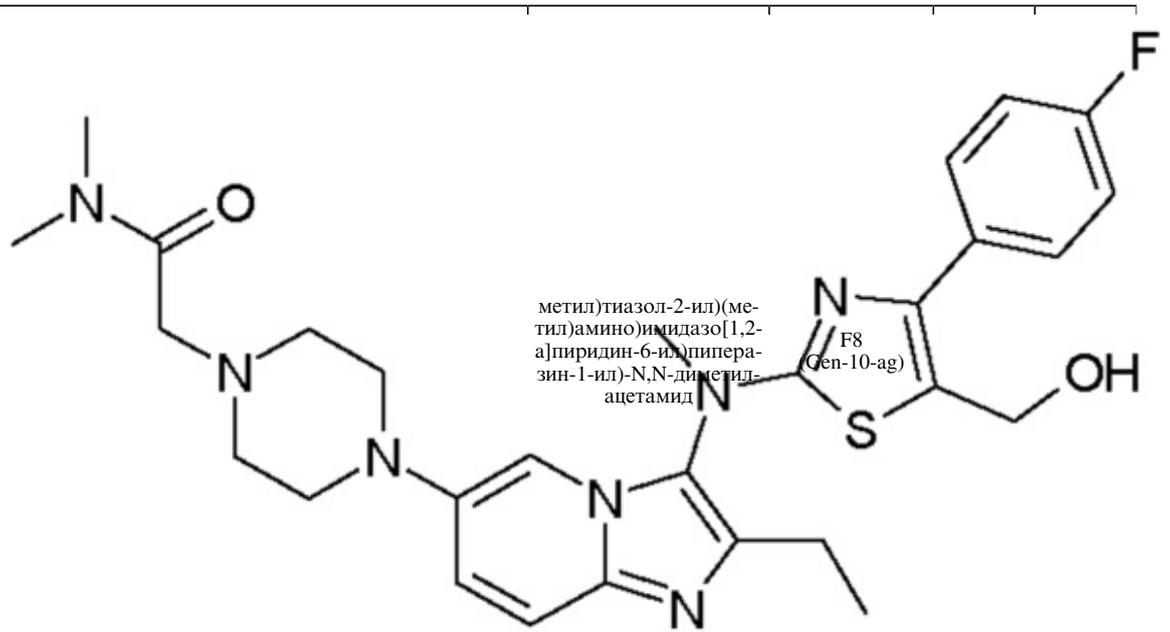
45

5

155

10

15



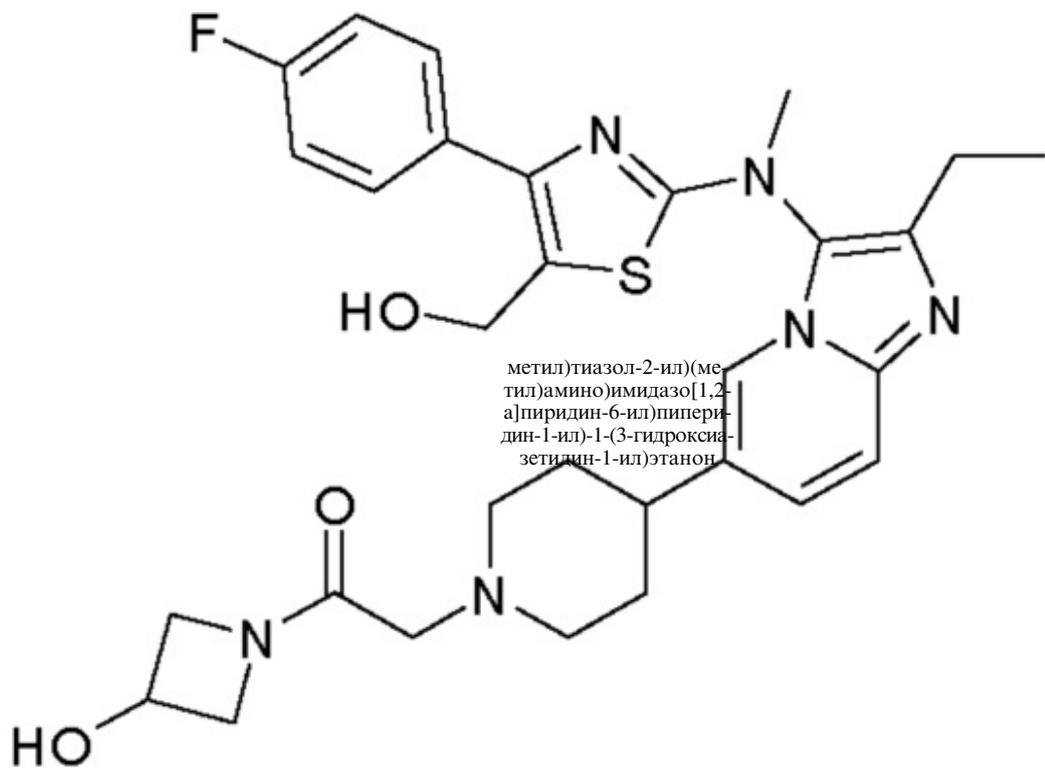
20

156

25

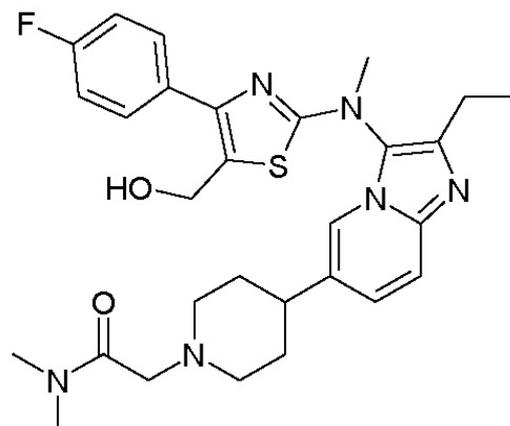
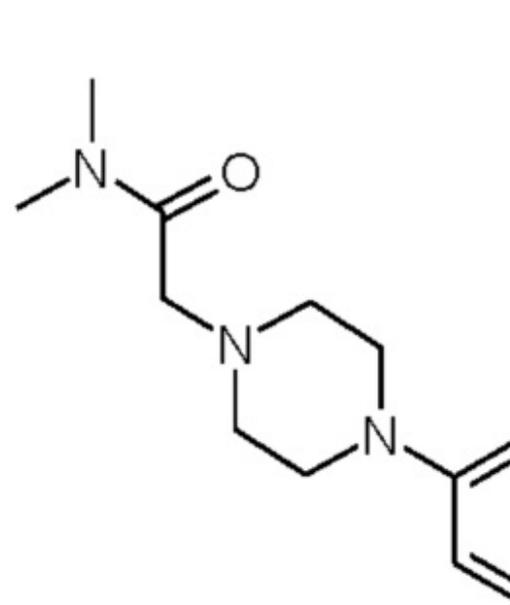
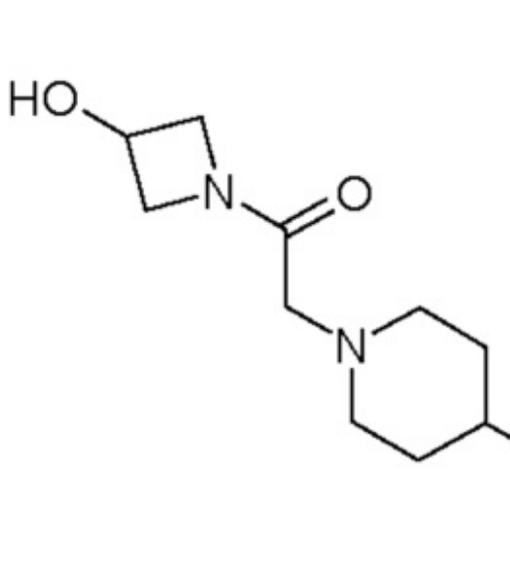
30

35



40

45

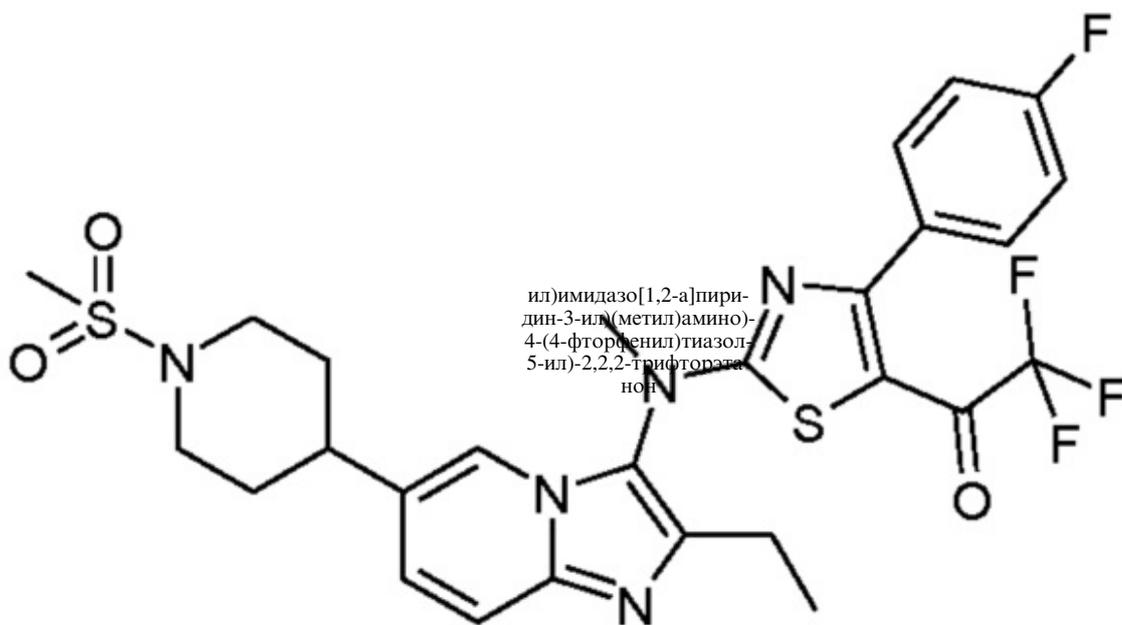
<p>5</p> <p>10</p> <p>157</p>		<p>2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)-5-(гидрокси-метил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидazo[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид</p>	<p>F18-F5b-F8 (Gen-10-ar)</p>	<p>550</p>	<p>N.M</p>
<p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>158</p>		<p>фторацетоилтиазол-2-ил)(метил)амино)имидazo[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилацетамид</p>			
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>159</p>		<p>2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)имидazo[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтанон</p>			

5

10

15

160

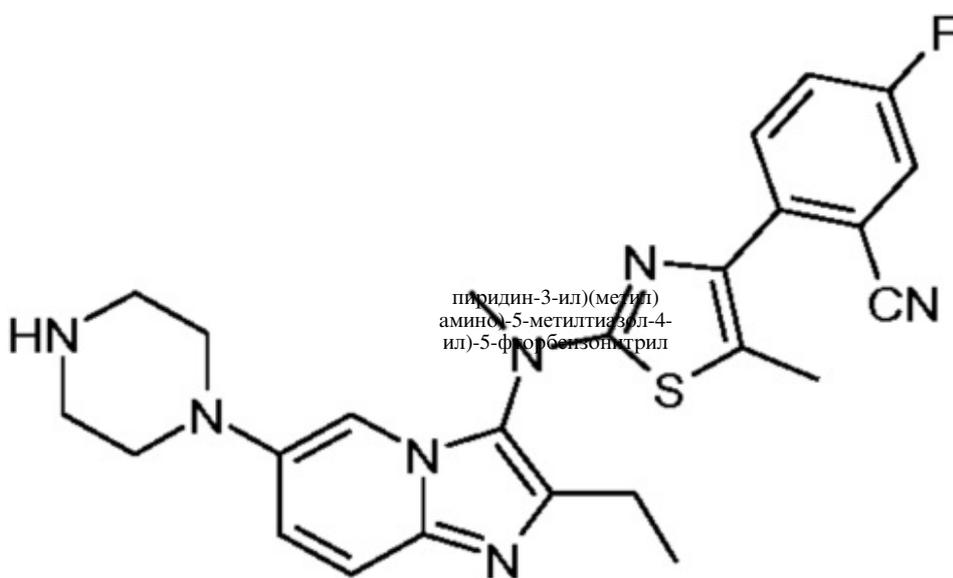


20

25

30

161

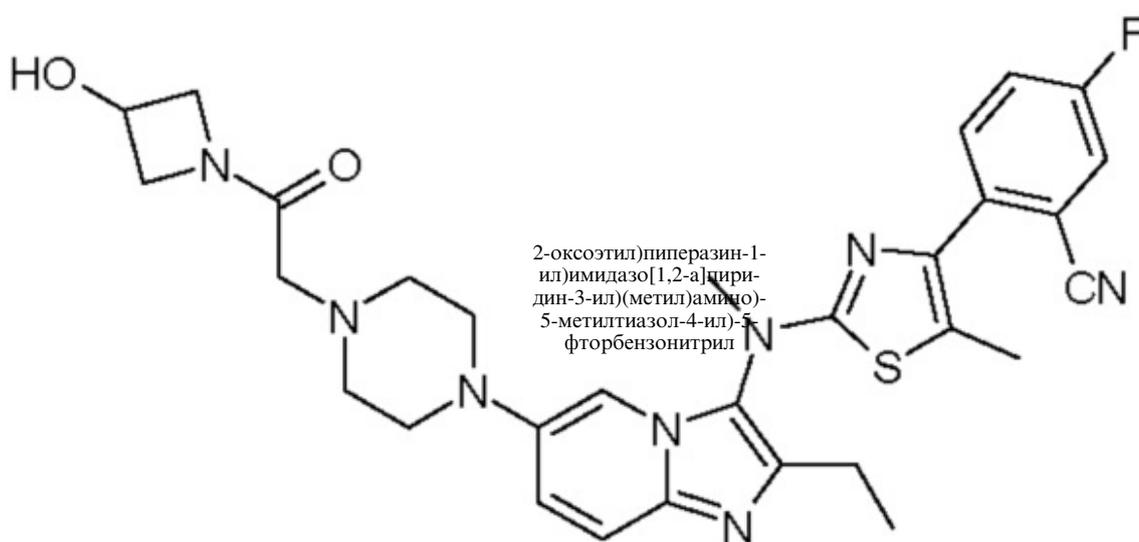


35

40

45

162

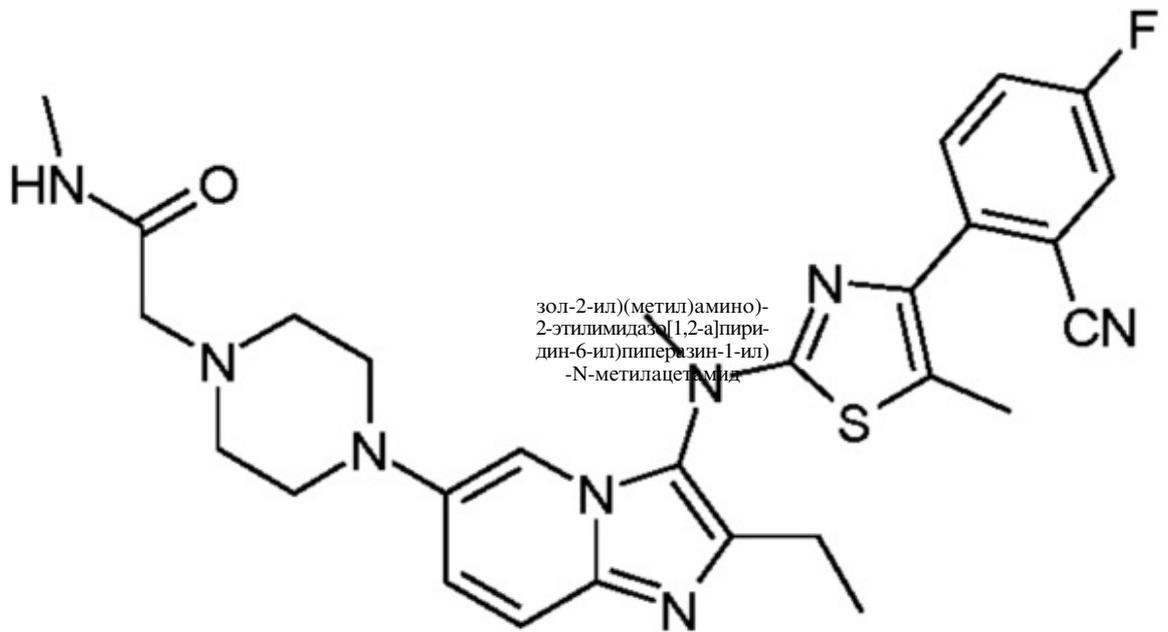


5

10

15

163



20

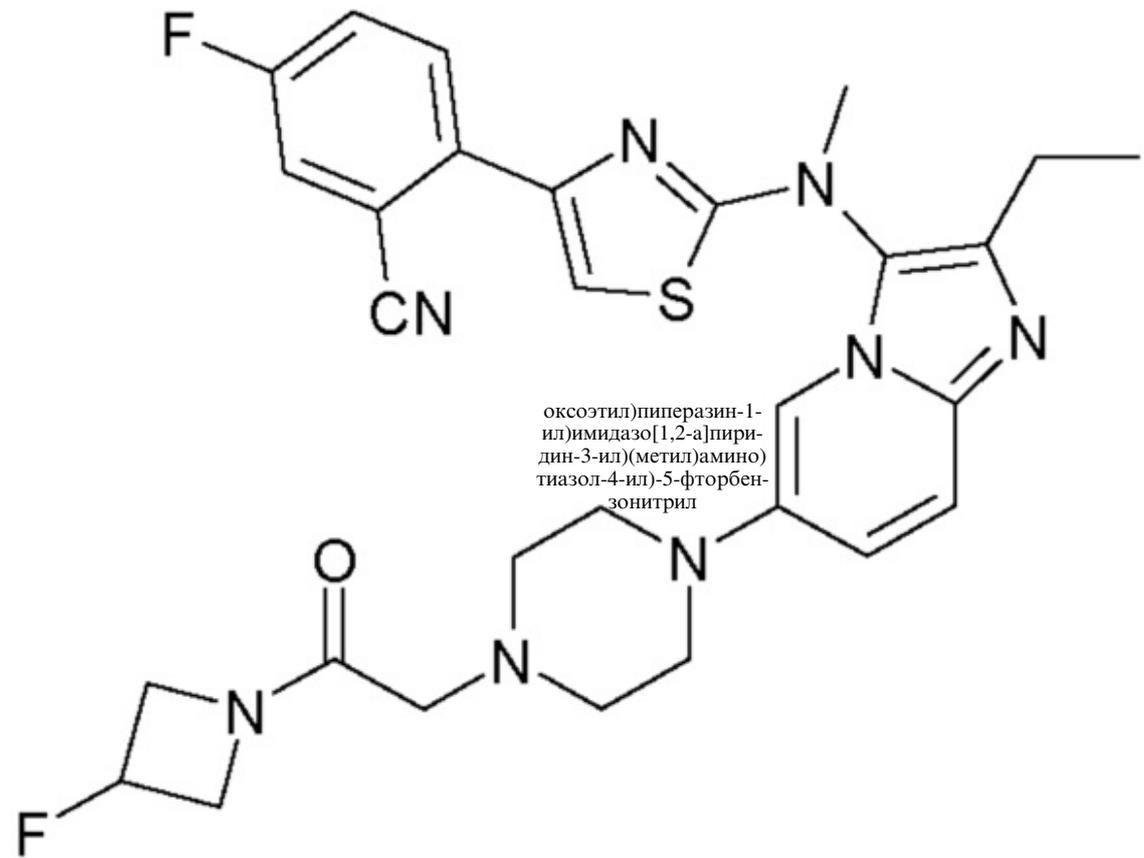
25

30

35

40

164



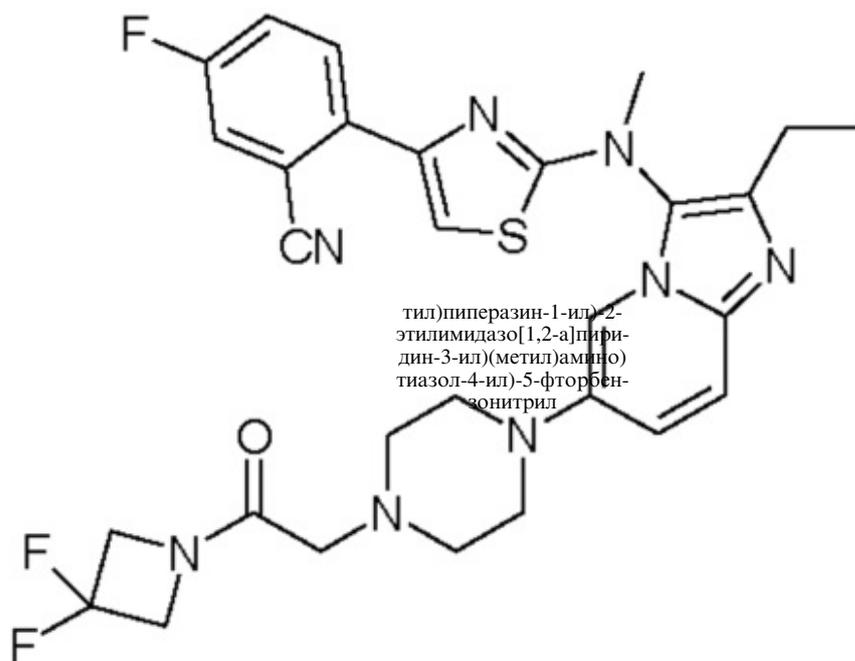
45

5

10

15

165

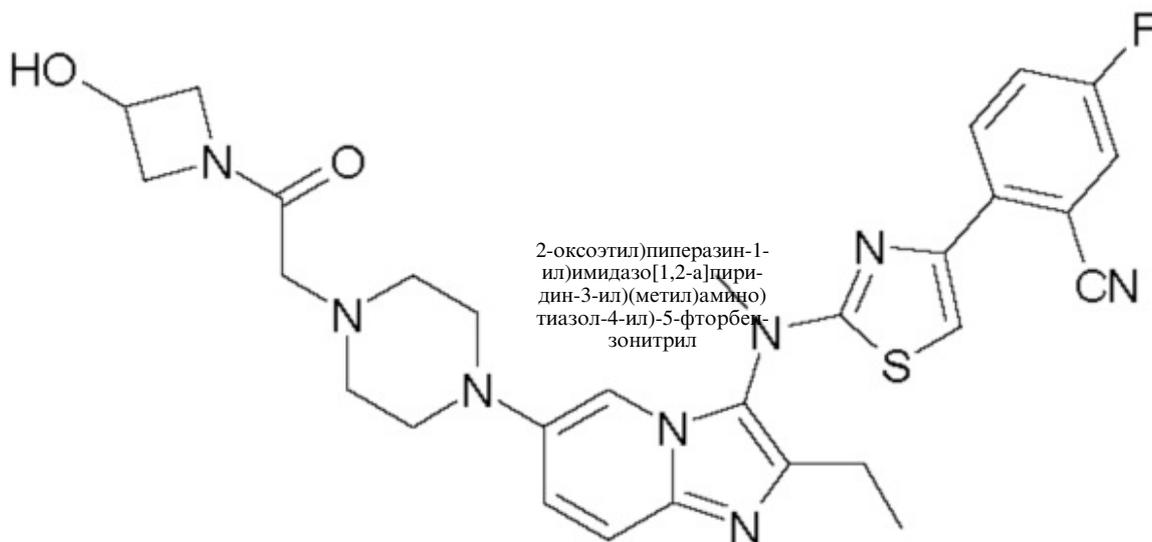


20

25

30

166

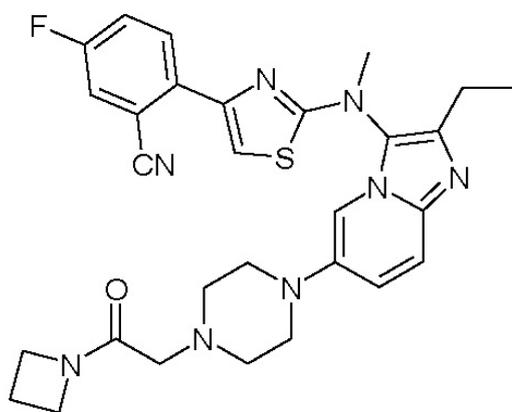


35

40

45

167



2-(2-((6-(4-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пирин-3-ил)(метил)амино)тиазол-4-ил)-5-фторбензонитрил

F8
(Gen-10-i)

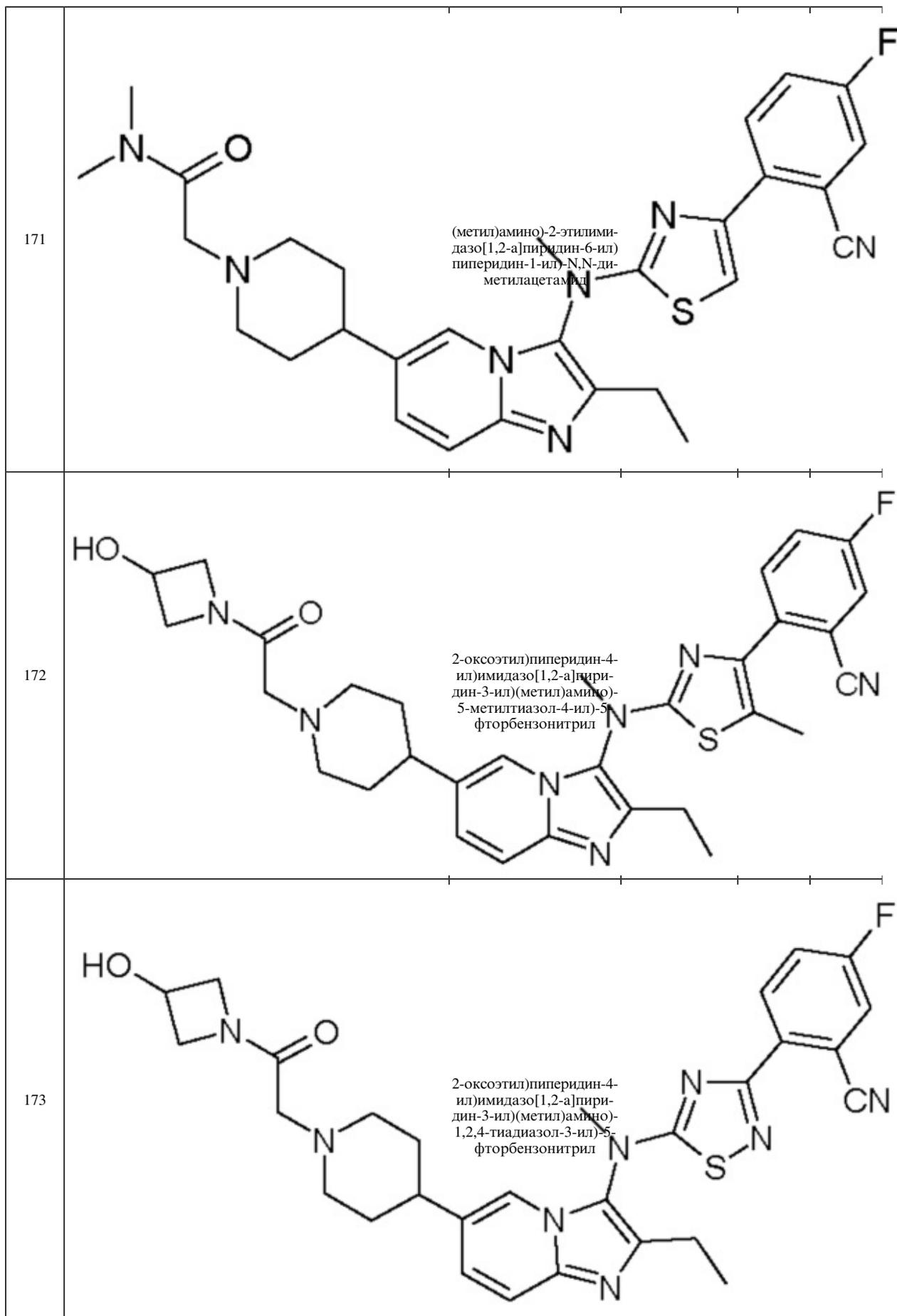
558

559 (M+1)

5	168		<p>2-(4-(3-((4-(2-циано-4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилацетамид</p>	<p>F8 (Gen-10-i)</p>	<p>546</p>	<p>547 (M+1)</p>
15	169		<p>2-(4-(3-((4-(2-циано-4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-N-метилацетамид</p>	<p>F8 (Gen-10-i)</p>	<p>532</p>	<p>533 (M+1)</p>
25	170		<p>2-оксоэтилпиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амин(2-тиазол-4-ил)-5-фторбензонитрил</p>			

40

45



5

10

15

20

25

30

35

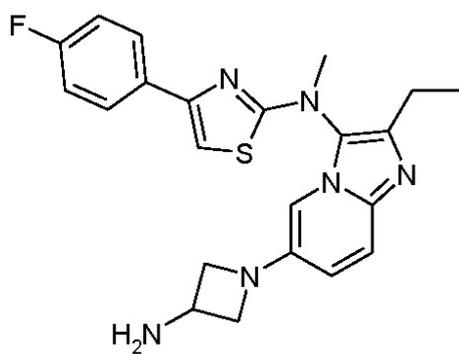
40

<p>174</p>		<p>дазо[1,2-а]пиридин-6-ил) пиперидин-1-ил)-N,N-ди- метилцетамид</p>			
<p>175</p>					

45

5

177



N-(6-(3-аминоазетидин-1-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин

F1b-F5a
(Gen-5-b)

422

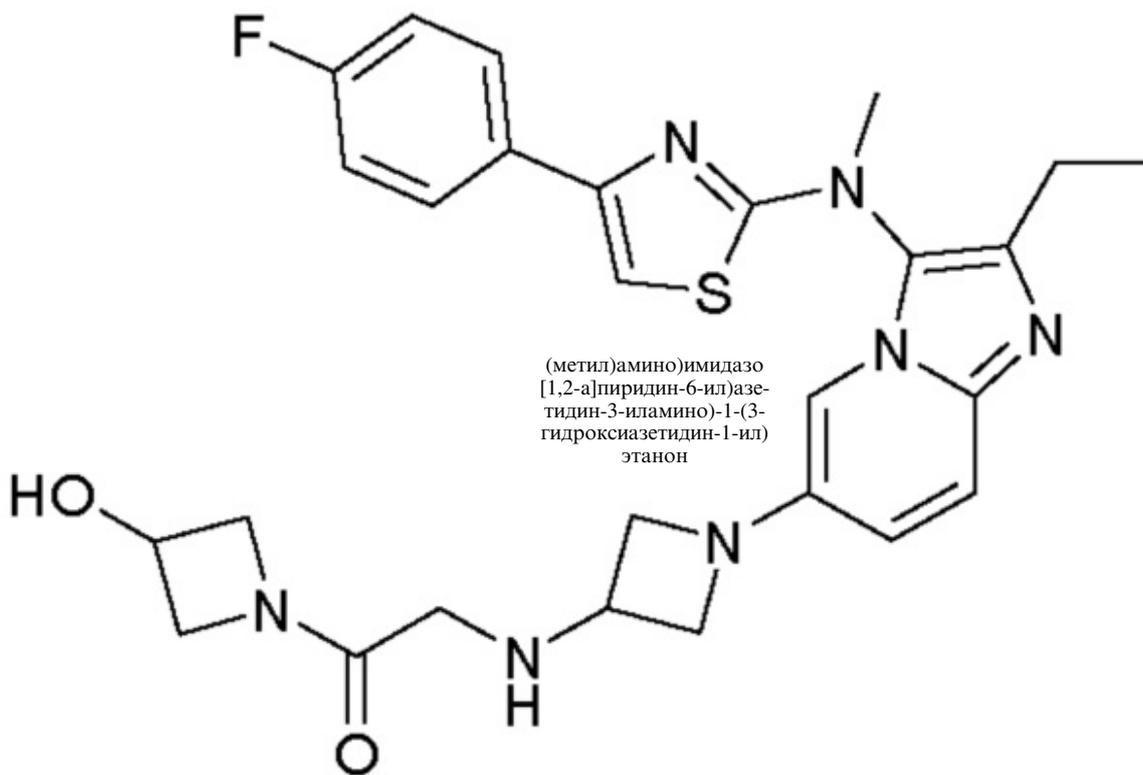
423 (M+1)

10

15

20

178



(метил)аминоимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)азетидин-3-иламино)-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанон

25

30

35

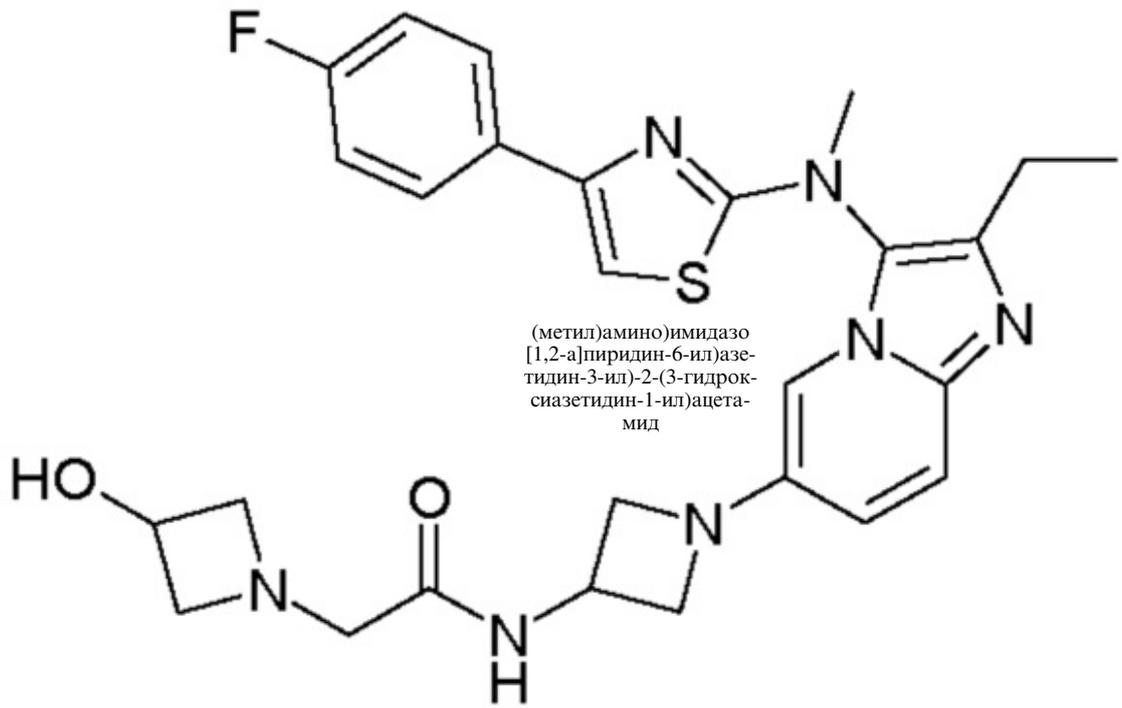
40

45

5

10

179



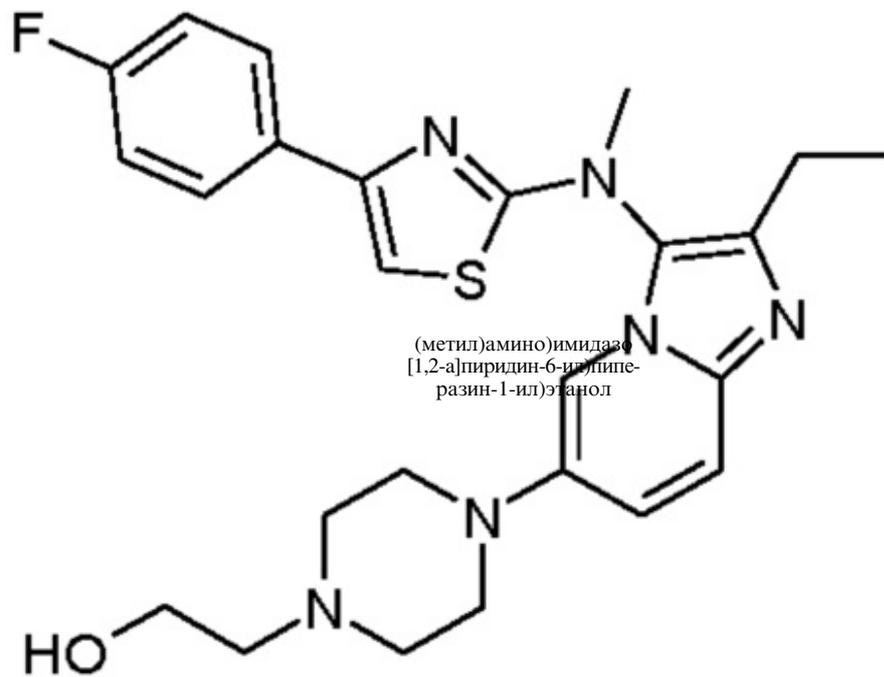
15

20

25

30

180



35

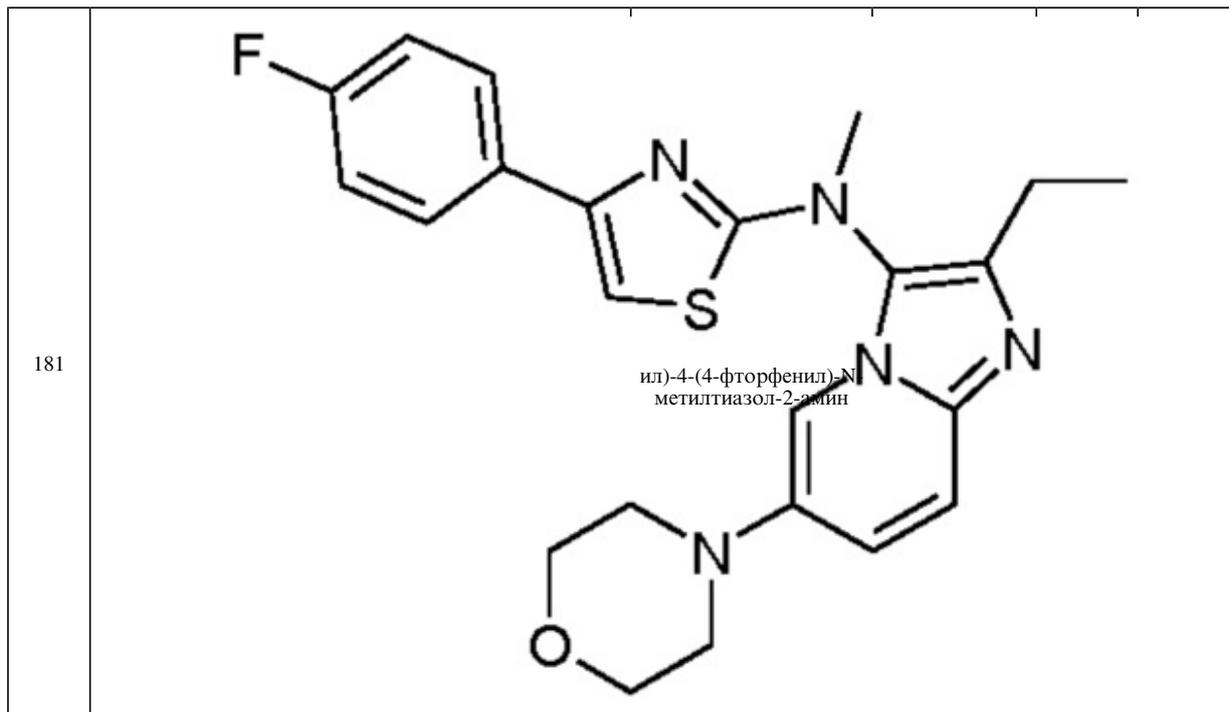
40

45

5

10

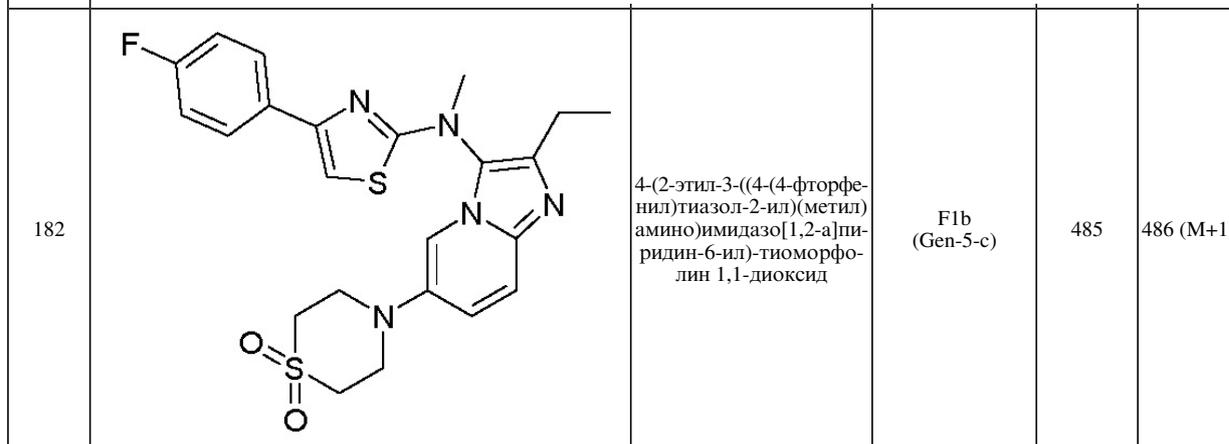
15



20

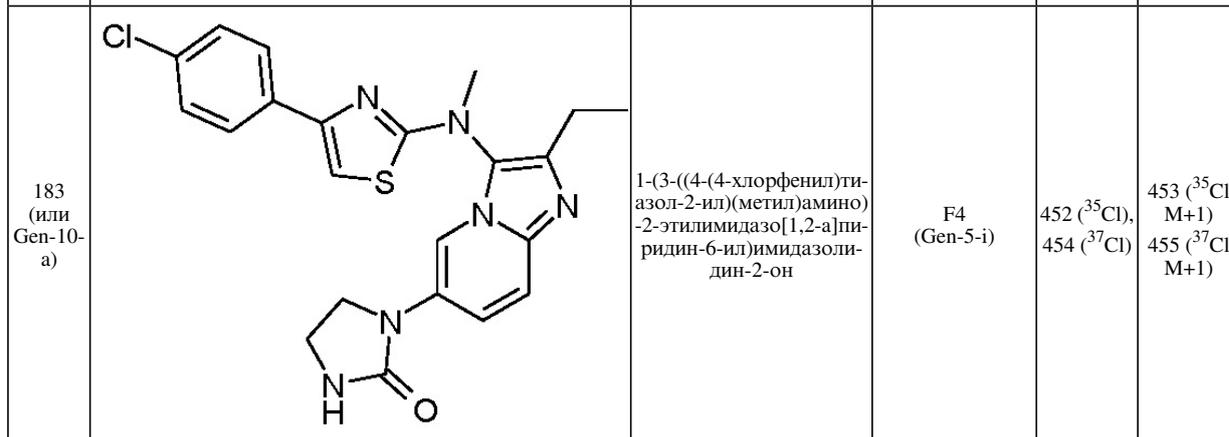
25

30

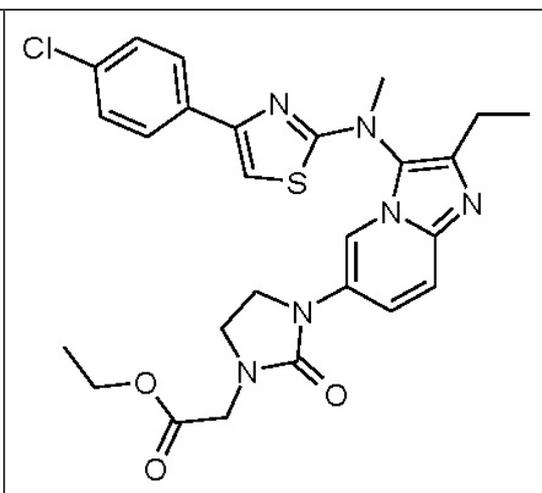
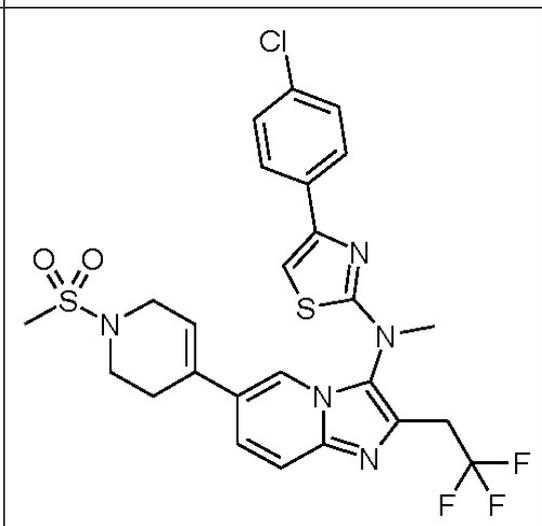
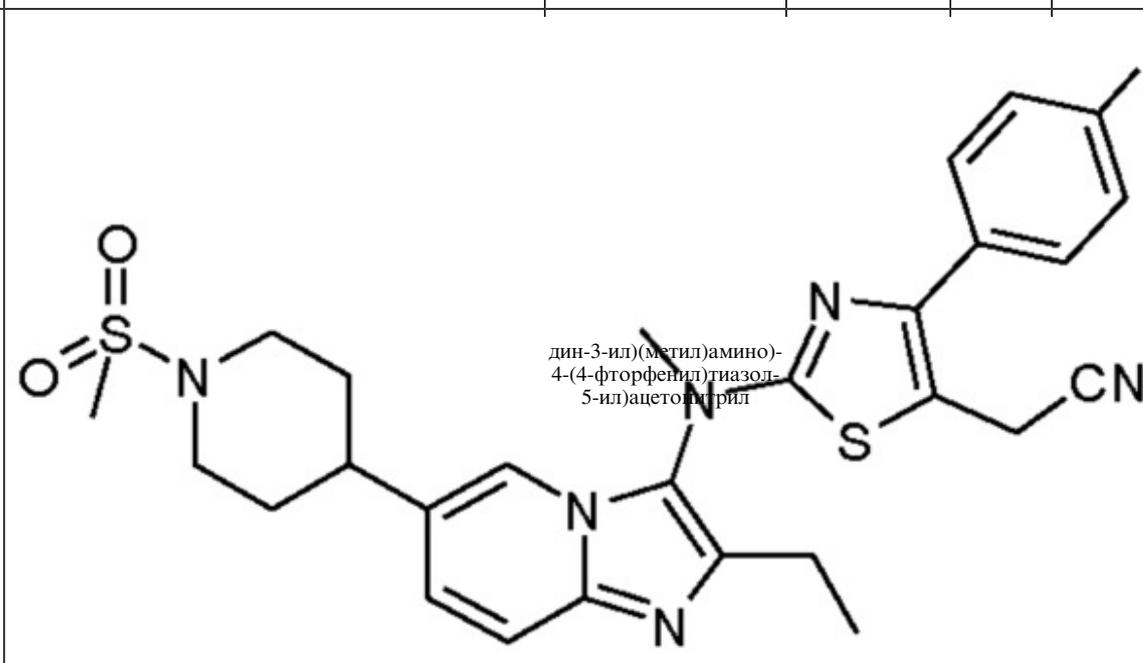


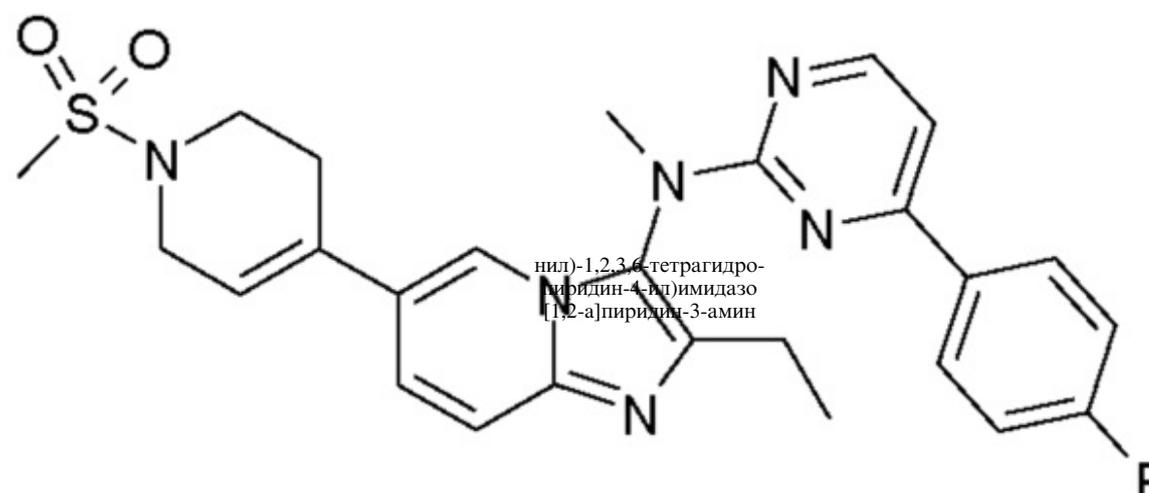
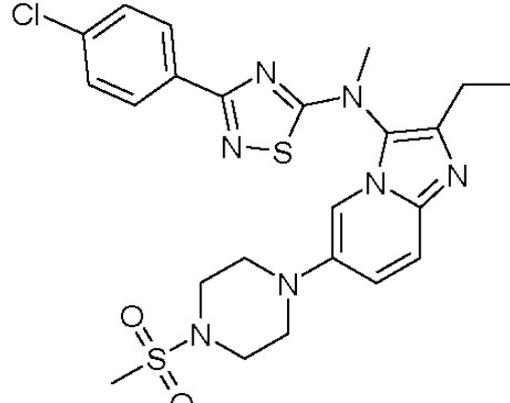
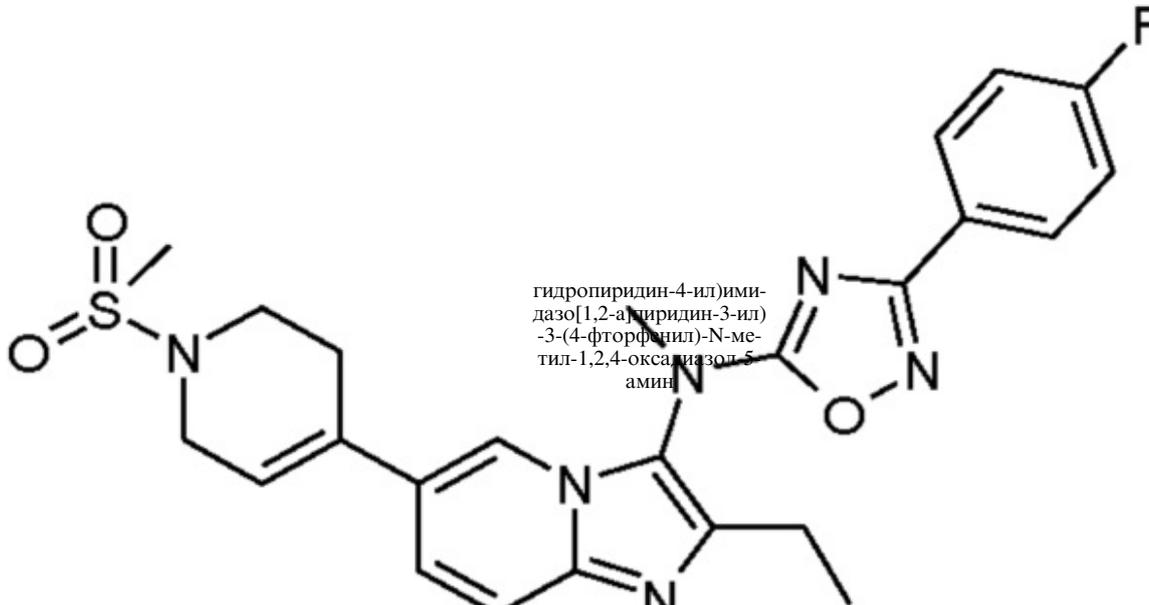
35

40

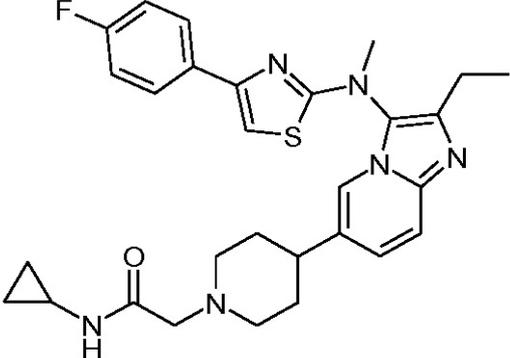
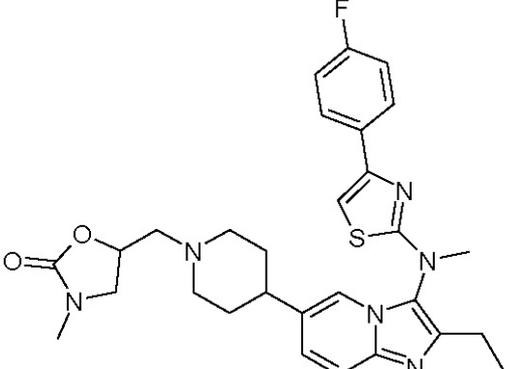
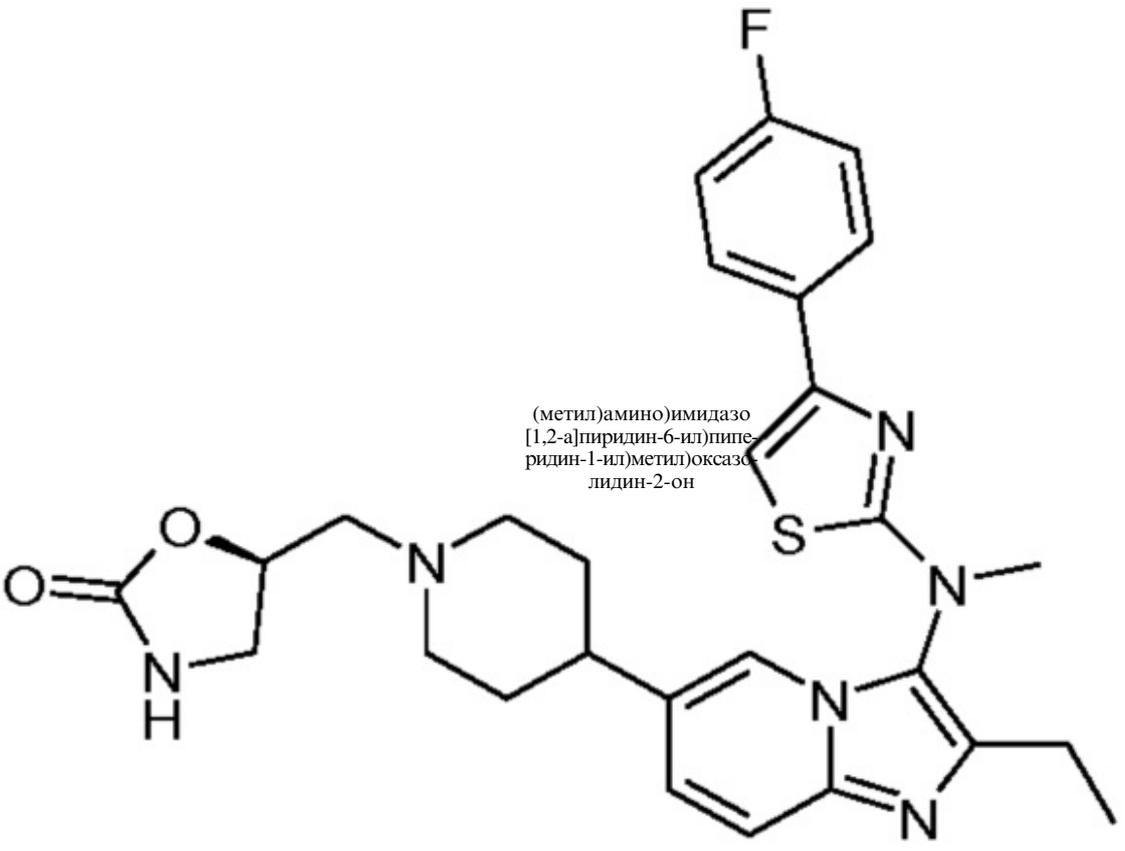


45

<p>5</p> <p>184</p> <p>10</p>		<p>этил 2-(3-(3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил-амино)-2-этилимидазо [1,2-а]пиридин-6-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)ацетат</p>	<p>смотрите соедине-ние 184-F8 (соединение 183)</p>	<p>538 (³⁵Cl), 540 (³⁷Cl)</p>	<p>539 (³⁵Cl M+1) 541 (³⁷Cl M+1)</p>
<p>15</p> <p>185</p> <p>20</p> <p>25</p>		<p>4-(4-хлорфенил)-N-метил-N-(6-(1-(метилсульфо-нил)-1,2,3,6-тетрагидро-пиридин-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)имидазо [1,2-а]пиридин-3-ил)тиа-зол-2-амин</p>	<p>F11 (Gen-10-ad)</p>	<p>581 (³⁵Cl), 583 (³⁷Cl)</p>	<p>NA</p>
<p>30</p> <p>186</p> <p>35</p> <p>40</p>		<p>дин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-ил)ацетонитрил</p>			

<p>5</p> <p>10</p> <p>187</p>	 <p>нил)-1,2,3,6-тетрагидро- пиридин-4-ил)имидазо [1,2-а]пиридин-3-амин</p>
<p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>188</p>	 <p>3-(4-хлорфенил)-N-(2- этил-6-(4-(метилсульфо- нил)пиперазин-1-ил)ими- дазо[1,2-а]пиридин-3-ил) -N-метил-1,2,4-тиадиа- зол-5-амин</p> <p>F11 (Gen-10-u)</p> <p>531 (³⁵Cl), 533 (³⁷Cl)</p> <p>532 (³⁵Cl M+1) 534 (³⁷Cl M+1)</p>
<p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>189</p>	 <p>гидропиридин-4-ил)ими- дазо[1,2-а]пиридин-3-ил) -3-(4-фторфенил)-N-ме- тил-1,2,4-оксаизол-5- амин</p>

5	190		2-(4-(2-этил-3-((3-(4-фторфенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-N,N-диметилацетамид	F8 (Gen-10-v)	519	520 (M+1)
10						
15	191		2-(4-(2-этил-3-((3-(4-фторфенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид	F8 (Gen-10-w)	521	522 (M+1)
20						
25	192		N-(6-(4-((1H-имидазол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин	F10 (Gen-10-e)	516	517 (M+1)
30						
35	193		N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метил-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин	F11 (Gen-10-ai)	561	562 (M+1)
40						
45						

5	194		<p>N-циклопропил-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)ацетамид</p>	<p>F8 (Gen-10-c)</p>	532	533 (M+1)
10	195		<p>5-((4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метилоксазолидин-2-он</p>	<p>F8 (Gen-10-c)</p>	548	549 (M+1)
15	196		<p>(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)оксазолидин-2-он</p>			
25	30	35	40	45		

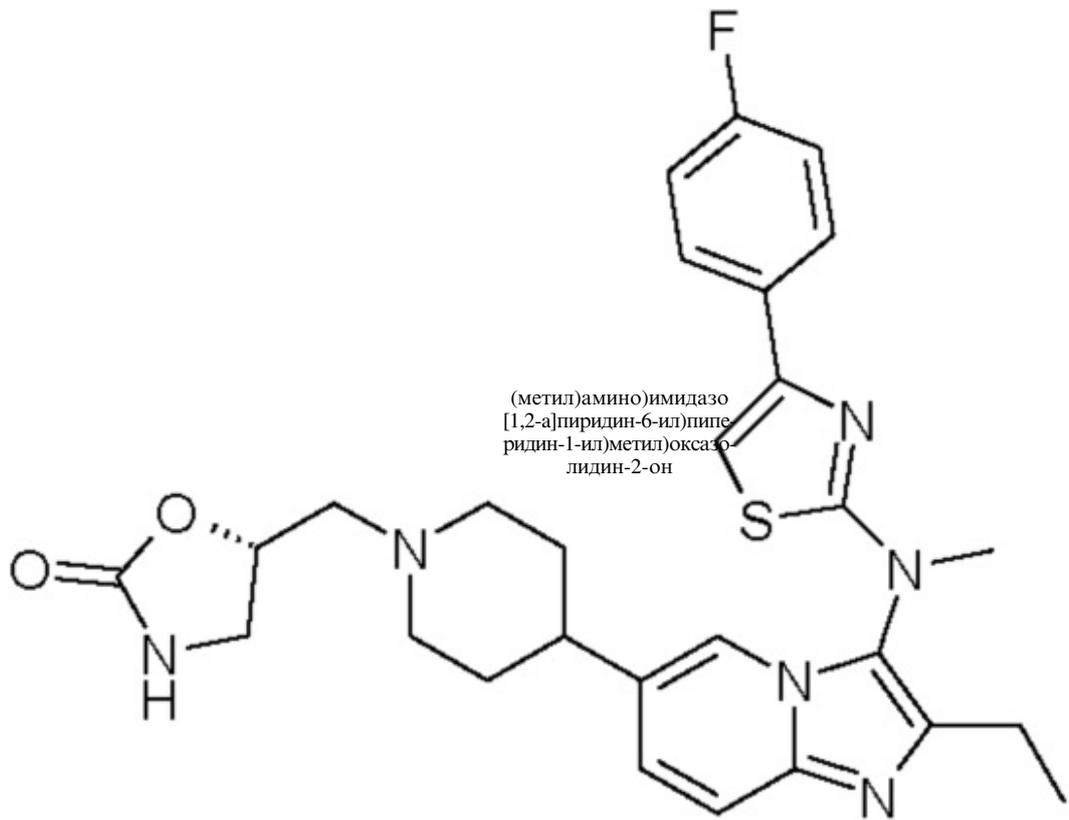
5

10

197

15

20



25

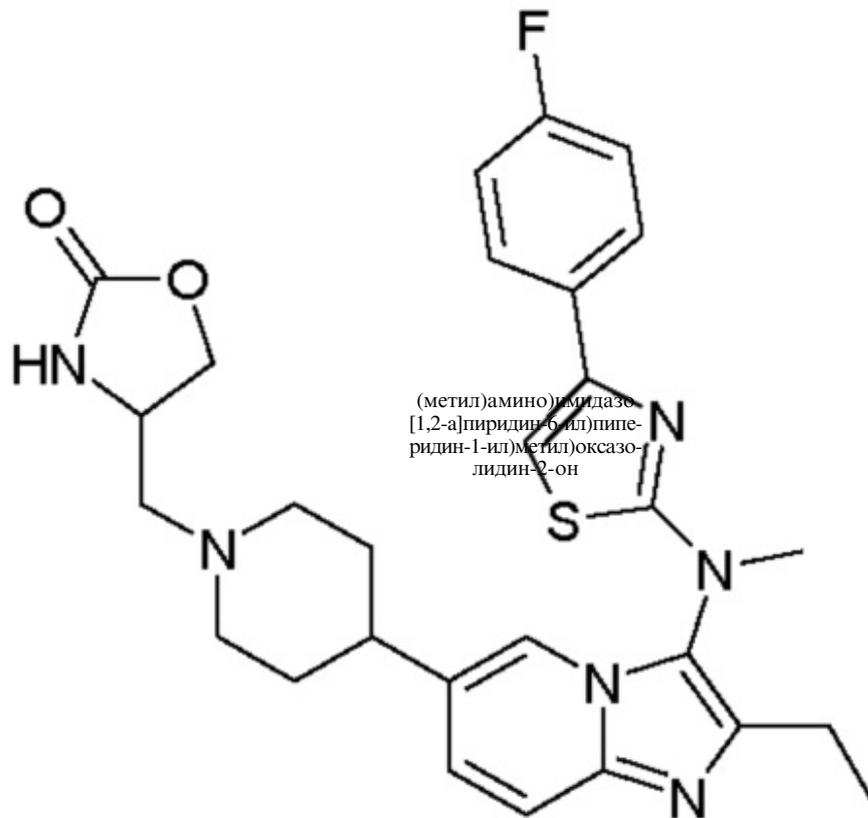
30

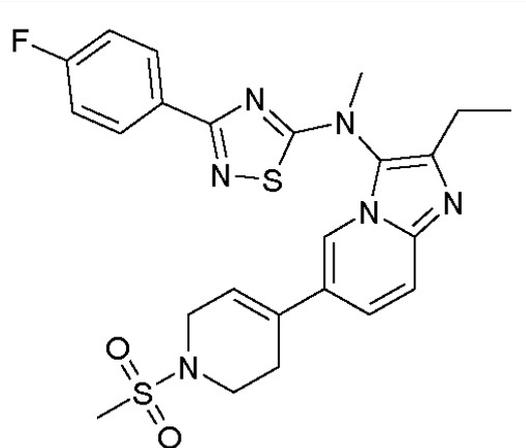
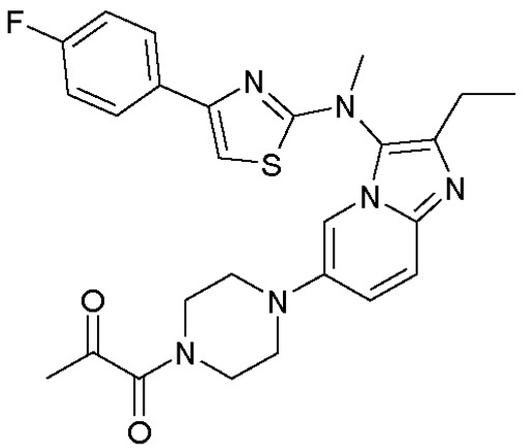
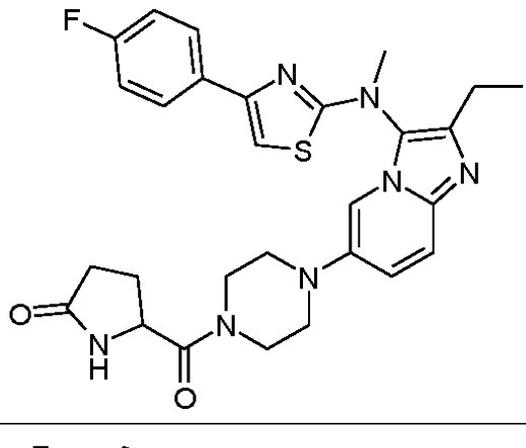
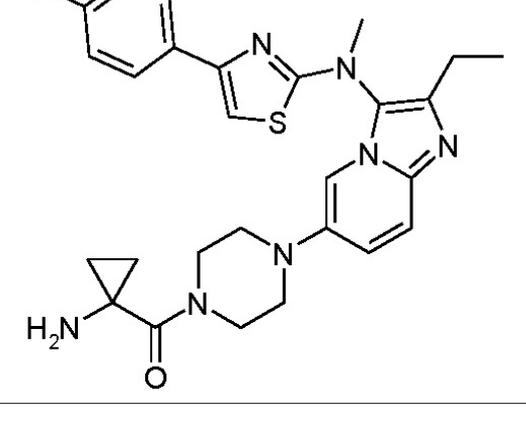
198

35

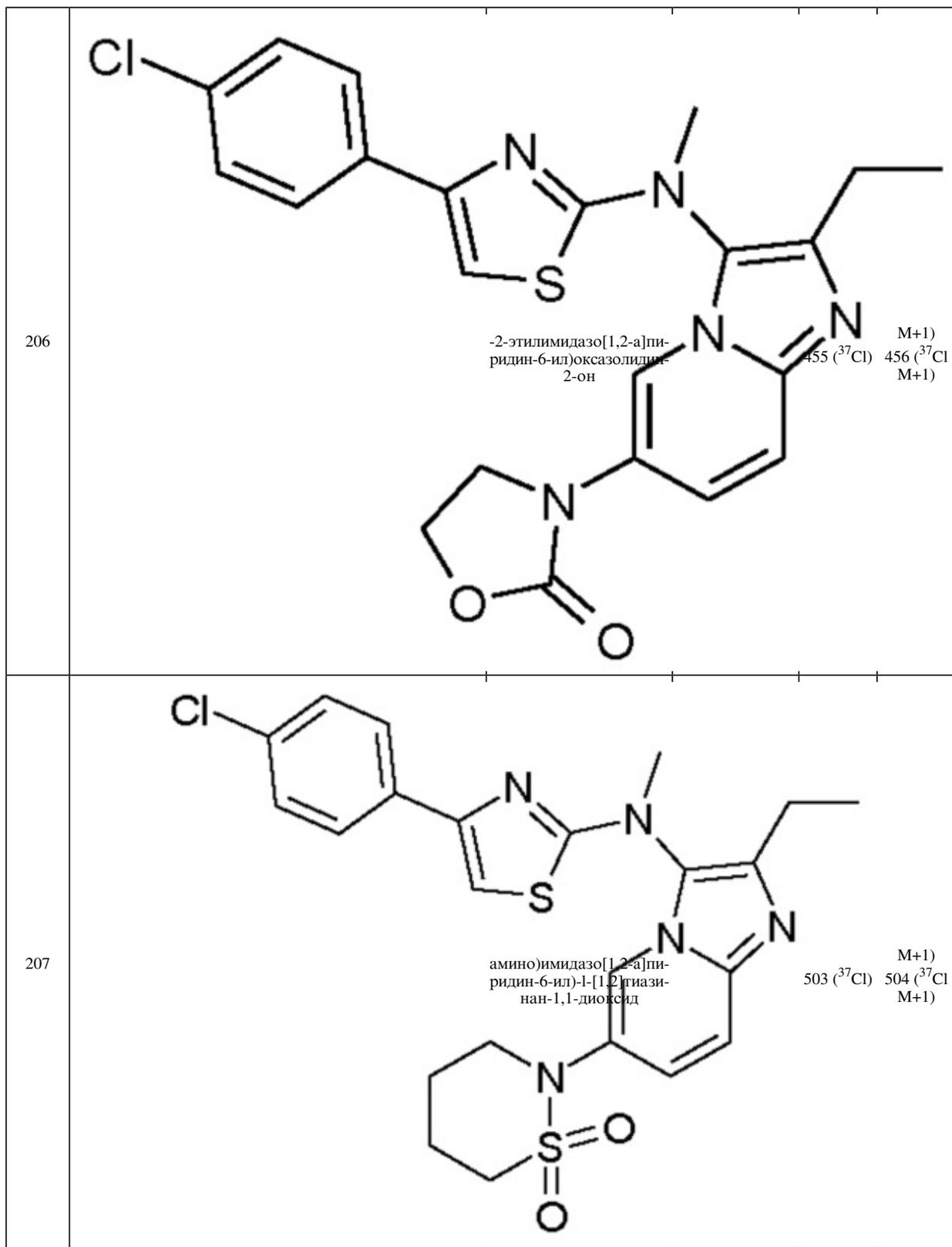
40

45



5	199		N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метил-1,2,4-тиадиазол-5-амин	F11 (Gen-10-v)	512	513 (M+1)
10	200		1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1,2-дион	F9a (Gen-10-e)	506	507 (M+1)
15	201		5-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбонил)пирролидин-2-он	F9a (Gen-10-e)	547	548 (M+1)
20	202		(1-аминоциклопропил)(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метанон	смотрите соединение 202 (Gen-10-e)	519	520 (M+1)
25						
30						
35						
40						
45						

5	203		(S)-1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он	F9a (Gen-10-e)	508	509 (M+1)
15	204		2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетамид	смотрите соединение 204 (Gen-10-an)	507	508 (M+1)
25	205		2-ил(метил)аминоимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбонил)пирролидин-2-он			



5	208		<p>4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-N-(тиофен-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксамид</p>	<p>F2 (Gen-5-b)</p>	558	559 (M+1)
10	209		<p>4-(4-хлорфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F11 (Gen-10-ak)</p>	<p>527 (³⁵Cl), 529 (³⁷Cl)</p>	<p>528 (³⁵Cl M+1), 530 (³⁷Cl M+ 1)</p>
15	210		<p>4-(4-хлорфенил)-N-(2-этил-6-(1-(трифторметилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F11 (Gen-10-ak)</p>	<p>581 (³⁵Cl), 583 (³⁷Cl)</p>	<p>582 (³⁵Cl M+1), 584 (³⁷Cl M+ 1)</p>
20	210		<p>4-(4-хлорфенил)-N-(2-этил-6-(1-(трифторметилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F11 (Gen-10-ak)</p>	<p>581 (³⁵Cl), 583 (³⁷Cl)</p>	<p>582 (³⁵Cl M+1), 584 (³⁷Cl M+ 1)</p>
25	210		<p>4-(4-хлорфенил)-N-(2-этил-6-(1-(трифторметилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F11 (Gen-10-ak)</p>	<p>581 (³⁵Cl), 583 (³⁷Cl)</p>	<p>582 (³⁵Cl M+1), 584 (³⁷Cl M+ 1)</p>
30	210		<p>4-(4-хлорфенил)-N-(2-этил-6-(1-(трифторметилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F11 (Gen-10-ak)</p>	<p>581 (³⁵Cl), 583 (³⁷Cl)</p>	<p>582 (³⁵Cl M+1), 584 (³⁷Cl M+ 1)</p>
35	210		<p>4-(4-хлорфенил)-N-(2-этил-6-(1-(трифторметилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F11 (Gen-10-ak)</p>	<p>581 (³⁵Cl), 583 (³⁷Cl)</p>	<p>582 (³⁵Cl M+1), 584 (³⁷Cl M+ 1)</p>

40

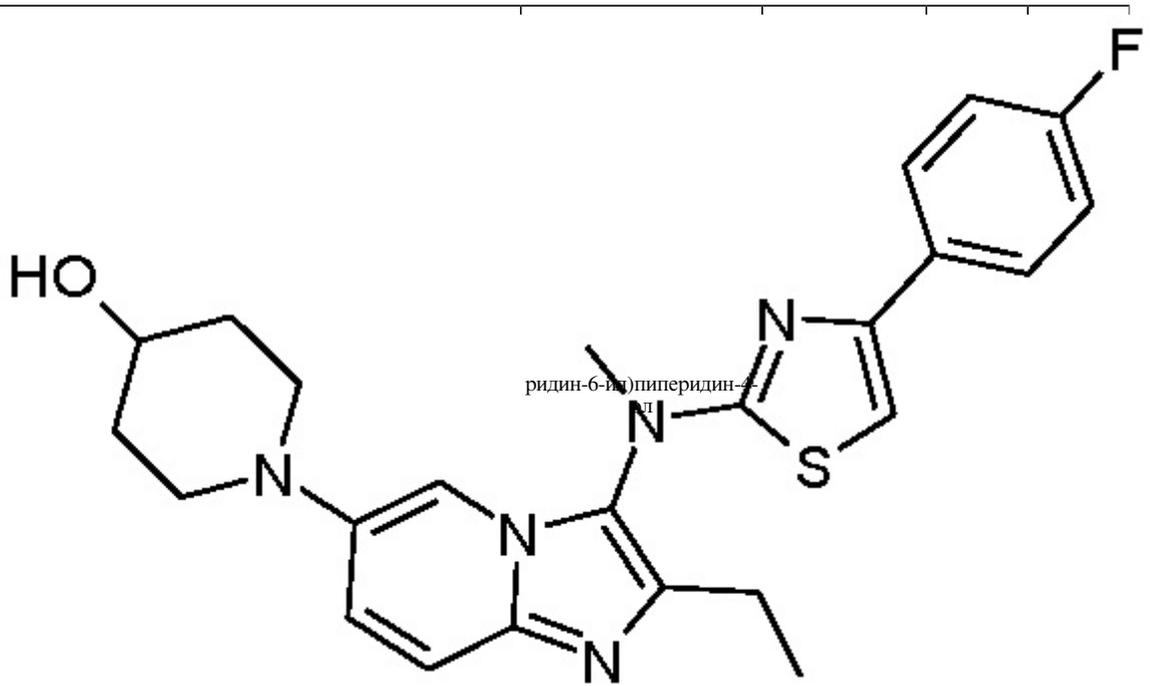
45

5

10

15

211



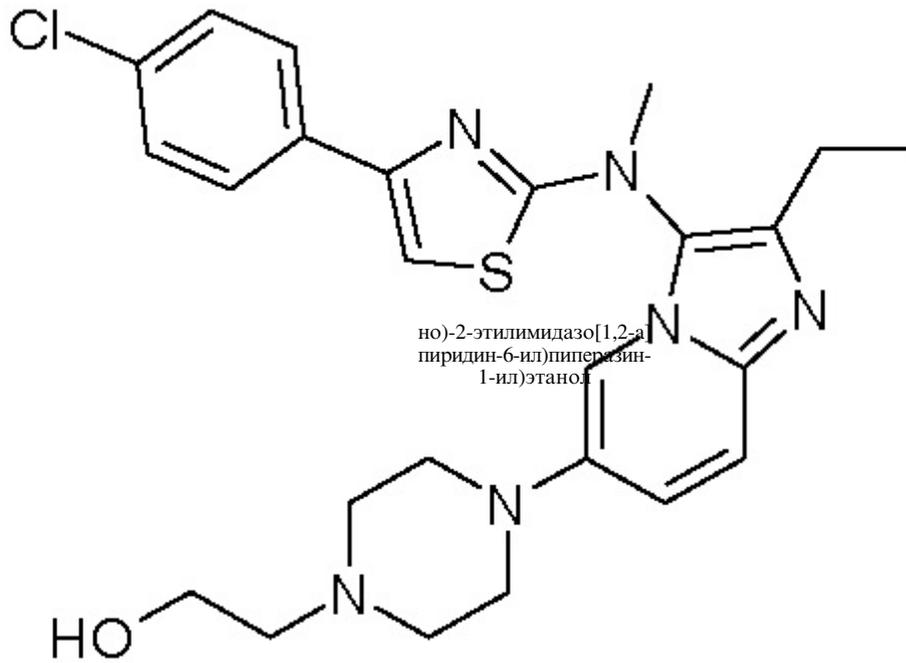
20

25

30

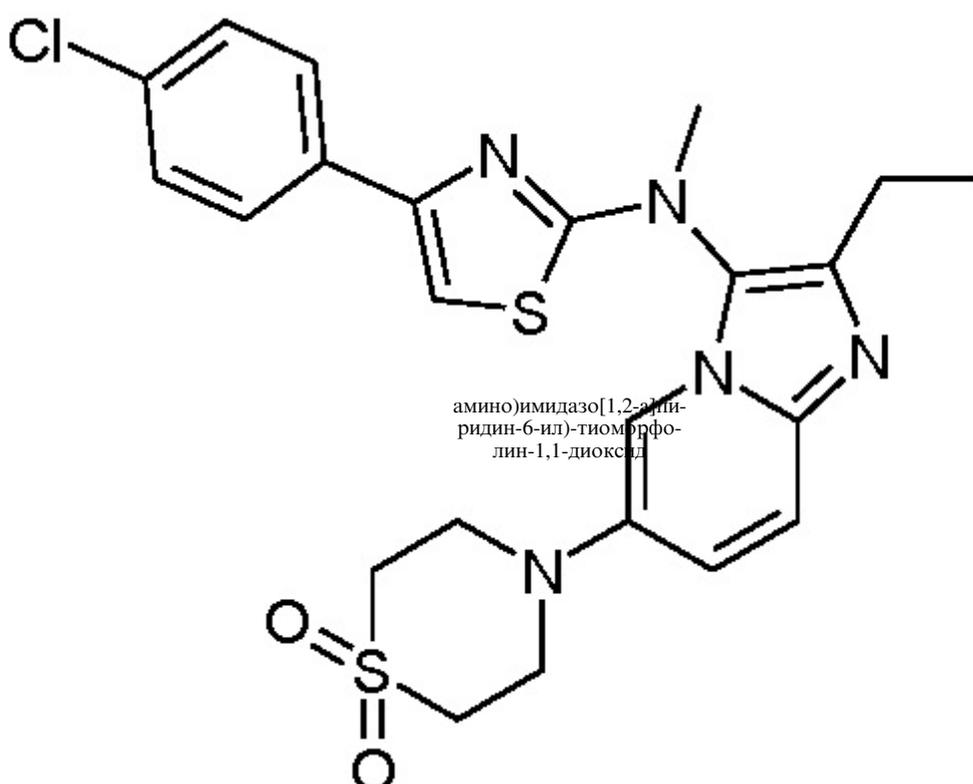
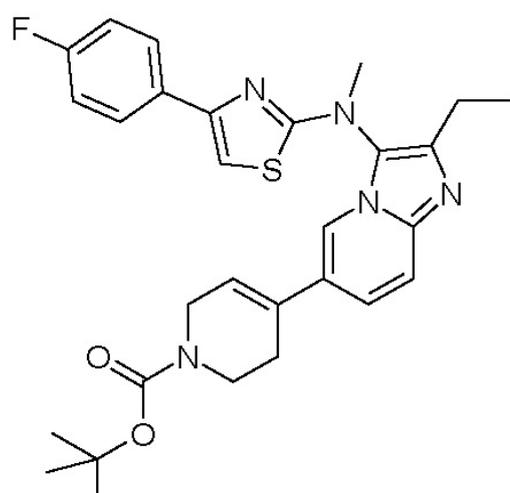
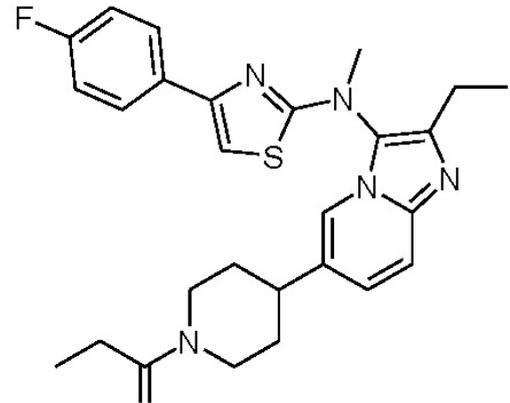
35

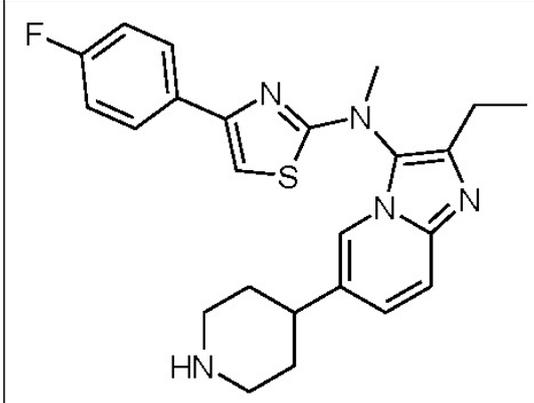
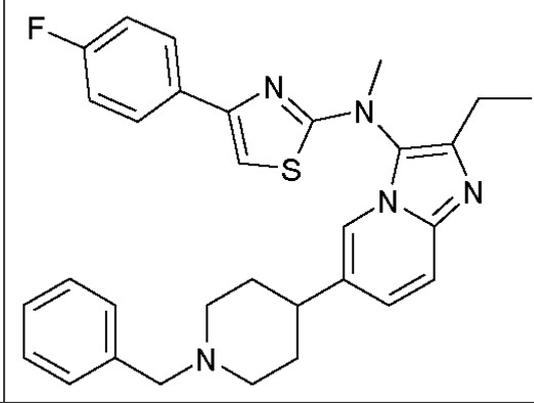
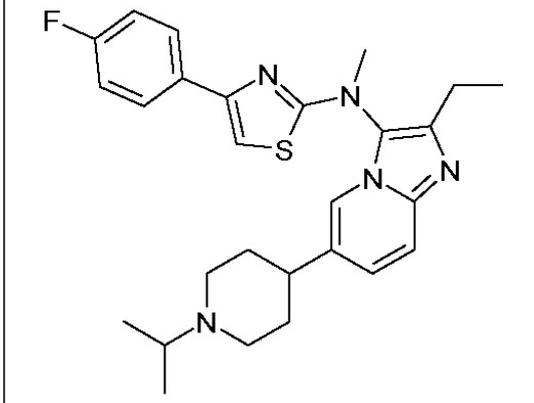
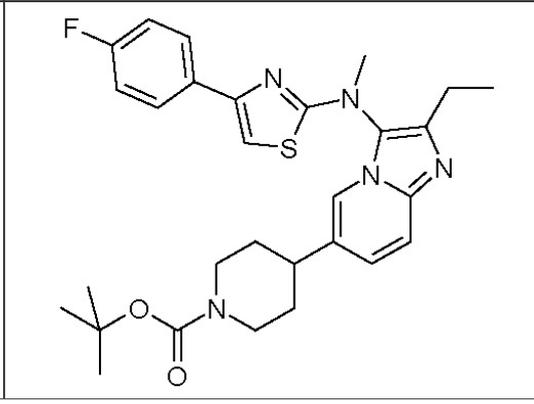
212

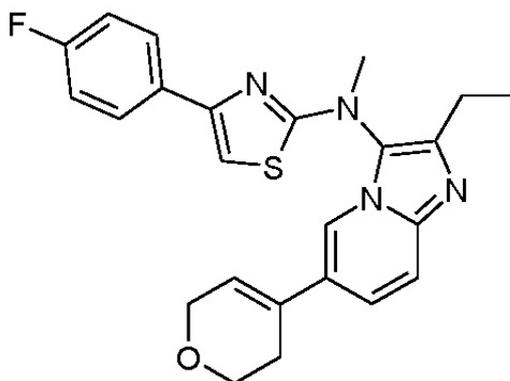
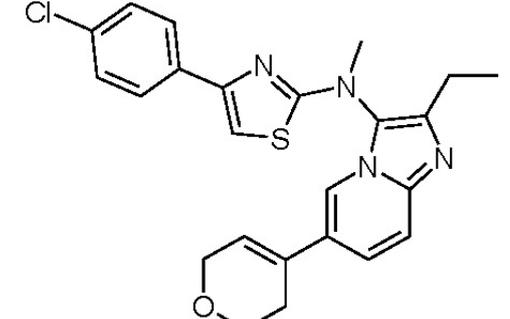
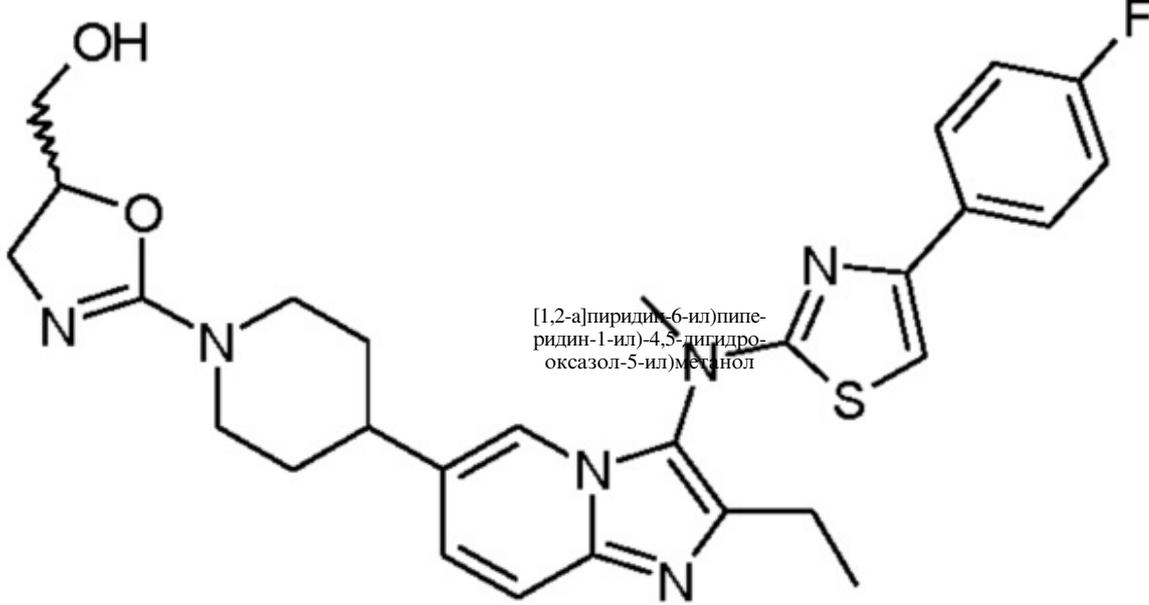


40

45

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>213</p>	 <p>амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-тиоморфолин-1,1-диоксид</p>				
<p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>214</p>		<p>трет-Бутил-4-(2-этил-3-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат</p>	<p>F2 (Gen-5-b)</p>	<p>533</p>	<p>534 (M+1)</p>
<p>40</p> <p>45</p> <p>215</p>		<p>1-(4-(2-этил-3-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он</p>	<p>F9b-F6 (Gen-10-b)</p>	<p>491</p>	<p>492 (M+1)</p>

5	216 (Gen-10-c)		N-(2-этил-6-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин	E1-F6-F5a (Gen-9-c)	435	436 (M+1)
10						
15	217		N-(6-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин	F10 (Gen-10-c)	525	526 (M+1)
20						
25	218		N-(2-этил-6-(1-изопропилпиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин	F10 (Gen-10-c)	477	478 (M+1)
30						
35	219		трет-Бутил-4-(2-этил-3-(4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилат	F2-F6 (Gen-5-c)	535	536 (M+1)
40						

<p>5</p> <p>220</p>		<p>N-(6-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F2 (Gen-5-b)</p>	<p>434</p>	<p>435 (M+1)</p>
<p>15</p> <p>221</p>		<p>4-(4-хлорфенил)-N-(6-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F2 (Gen-5-i)</p>	<p>450 (³⁵Cl), 452 (³⁷Cl)</p>	<p>451 (³⁵Cl M+1) 453 (³⁷Cl M+1)</p>
<p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>222</p>		<p>[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-4,5-дигидро-оксазол-5-ил)метанол</p>			

40

45

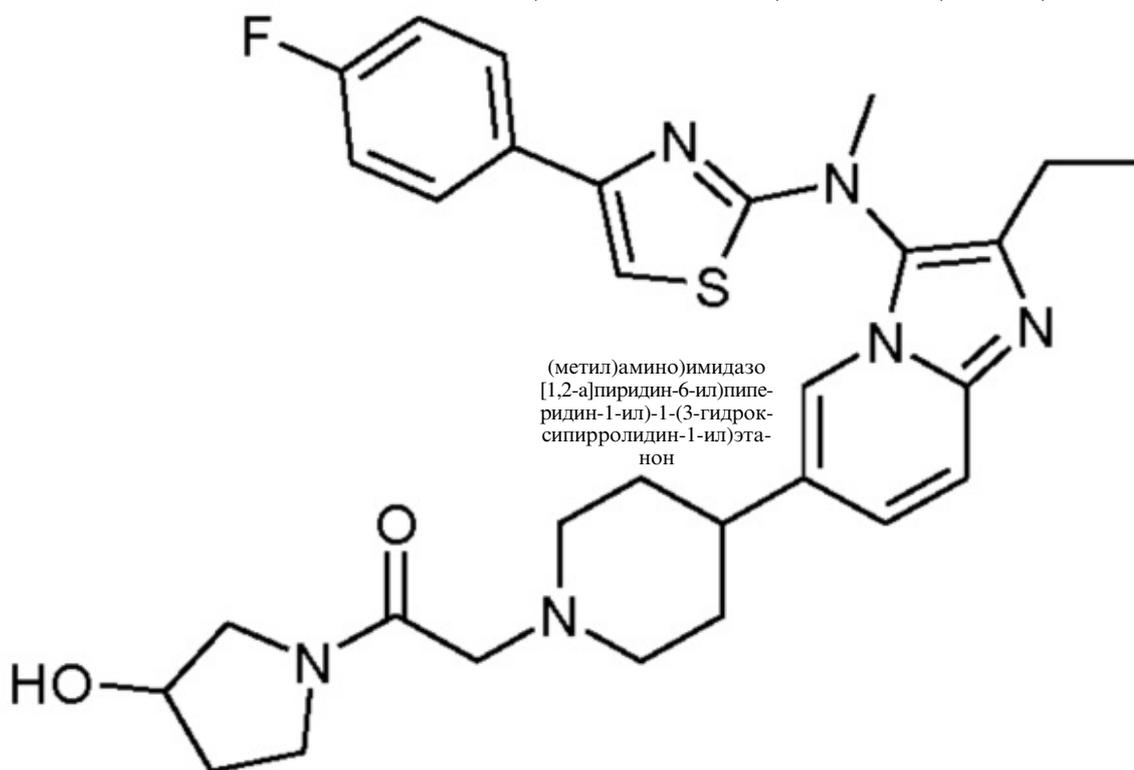
5

10

223

15

20

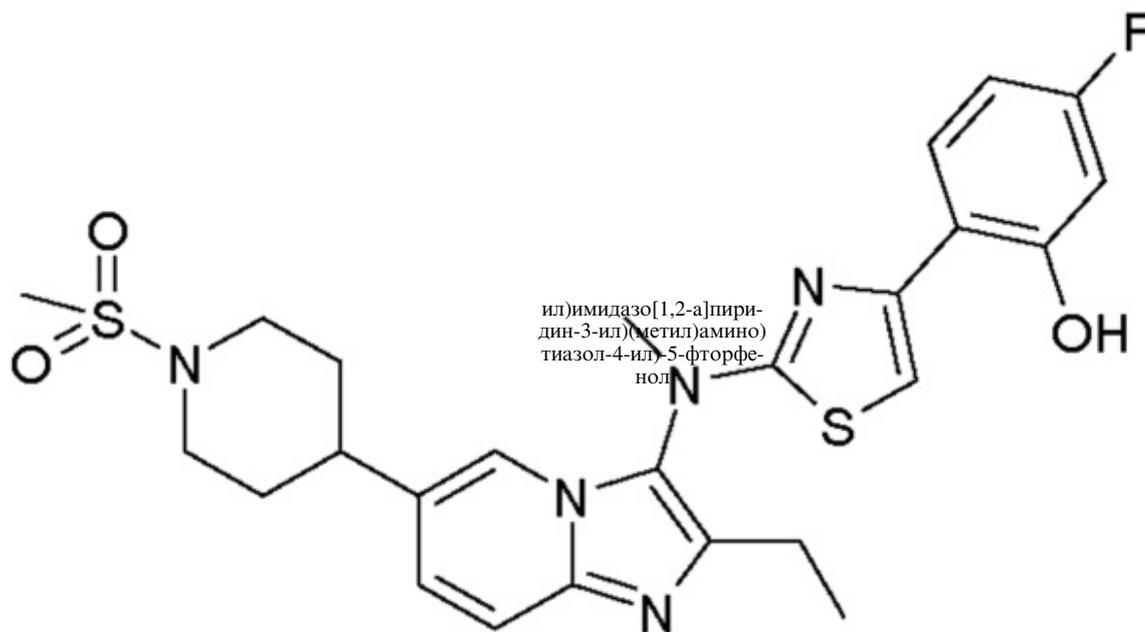


25

30

224

35



40

45

<p>5</p> <p>225</p> <p>10</p>		<p>трет-Бутил-4-(3-((3-(4-хлорфенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилат</p>	<p>F1b (Gen-5-w)</p>	<p>553 (³⁵Cl), 555 (³⁷Cl)</p>	<p>554 (³⁵Cl M+1), 556 (³⁷Cl M+ 1)</p>
<p>15</p> <p>226</p> <p>20</p>		<p>N-(6-(4-((1H-имидазол-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F10 (Gen-10-e)</p>	<p>516</p>	<p>517 (M+1)</p>
<p>25</p> <p>227</p> <p>30</p>		<p>циклопропил(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метанон</p>	<p>смотрите соедине- ние 227 (Gen-10-e)</p>	<p>504</p>	<p>505 (M+1)</p>
<p>35</p> <p>228</p> <p>40</p> <p>45</p>		<p>Этил-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетат</p>	<p>F9b (Gen-10-e)</p>	<p>536</p>	<p>537 (M+1)</p>

5

229		[6-(1,1-диоксиизоотиазолидин-2-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламин	смотрите соединение 229 (Gen-10-ao)	471	472 (M+1)
-----	--	--	-------------------------------------	-----	-----------

10

15

230		трет-Бутил-4-(3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат	F2 (Gen-5-i)	549 (³⁵ Cl), 551 (³⁷ Cl)	550 (³⁵ Cl M+1), 552 (³⁷ Cl M+1)
-----	--	---	--------------	--	--

20

25

231 (Gen-10-g)		4-(4-хлорфенил)-N-(6-(3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амин	F2 (Gen-5-i)	466 (³⁵ Cl), 468 (³⁷ Cl)	N.M.
----------------	--	--	--------------	--	------

30

35

40

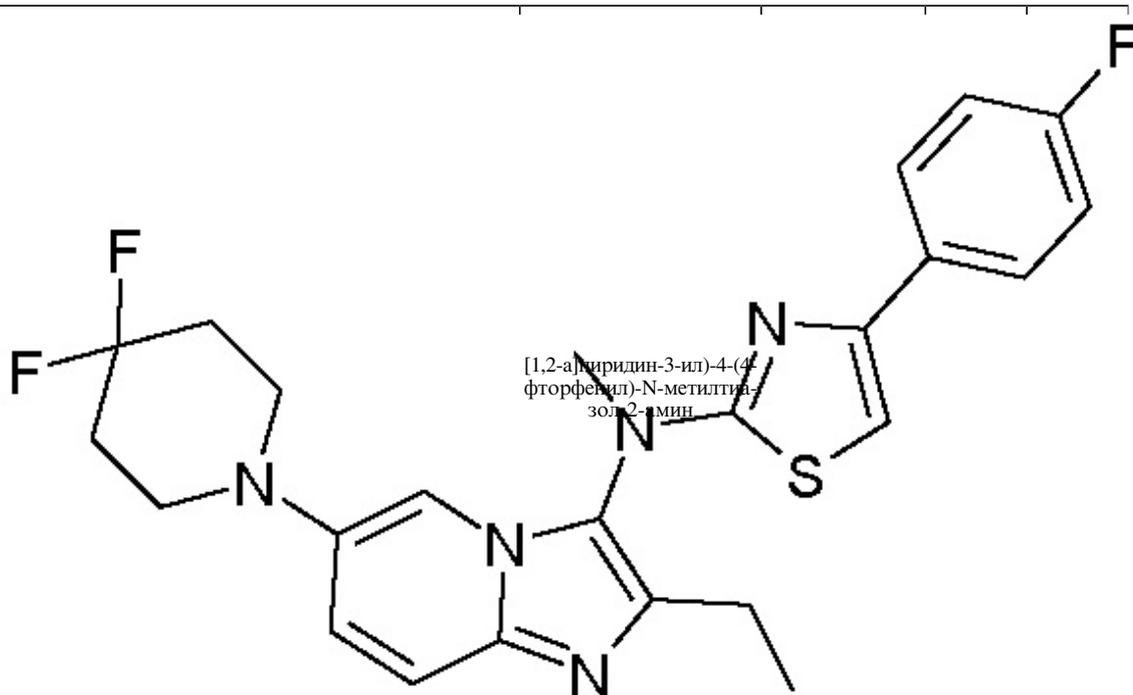
45

5

10

15

232



20

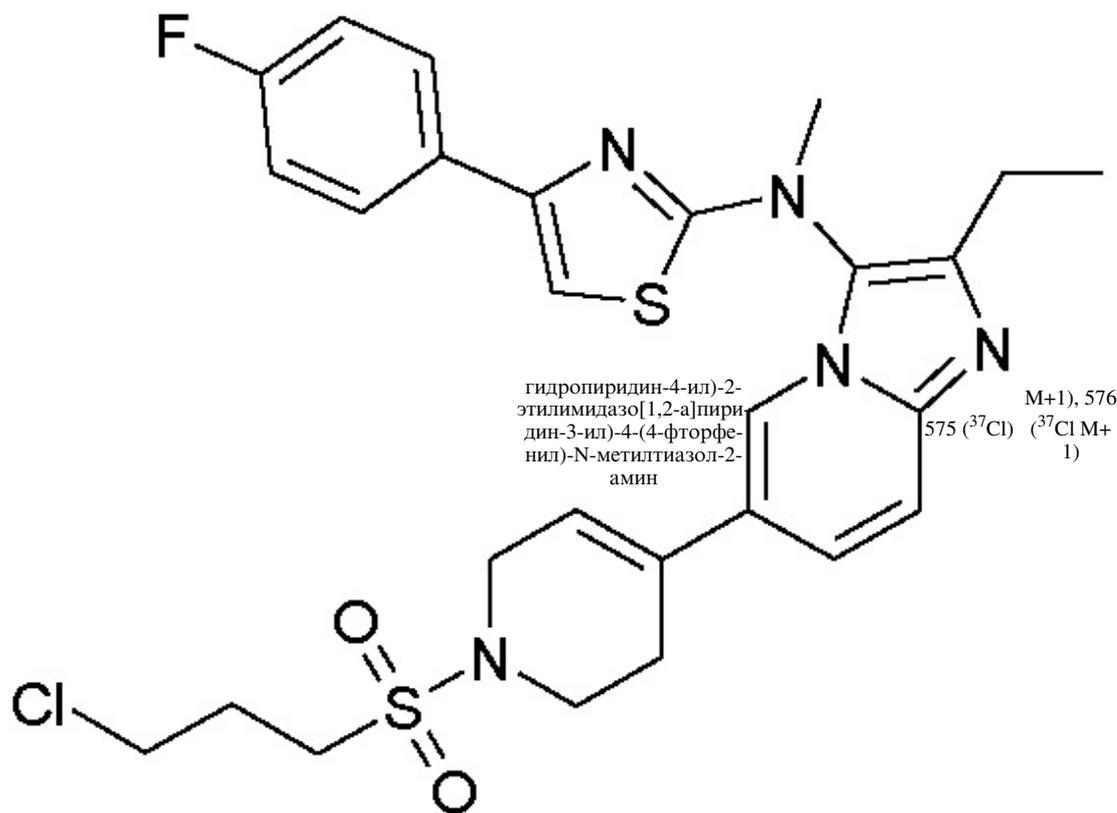
25

30

35

40

233



45

<p>5</p> <p>10</p> <p>234</p> <p>15</p> <p>20</p>		<p>(метил)амино-2-этил-имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил пиперазин-1-карбоксилат</p>	<p>554 (³⁷Cl) M+1), 555 (³⁷Cl M+1)</p>	
<p>25</p> <p>235</p> <p>30</p>		<p>N-(6-(1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)-2-этил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F10 (Gen-10-c)</p>	<p>531 532 (M+1)</p>
<p>35</p> <p>236</p> <p>40</p>		<p>N-(2-этил-6-(5-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин</p>	<p>F13-F9a-F19 (Gen-5-aa)</p>	<p>435 436 (M+1)</p>

5

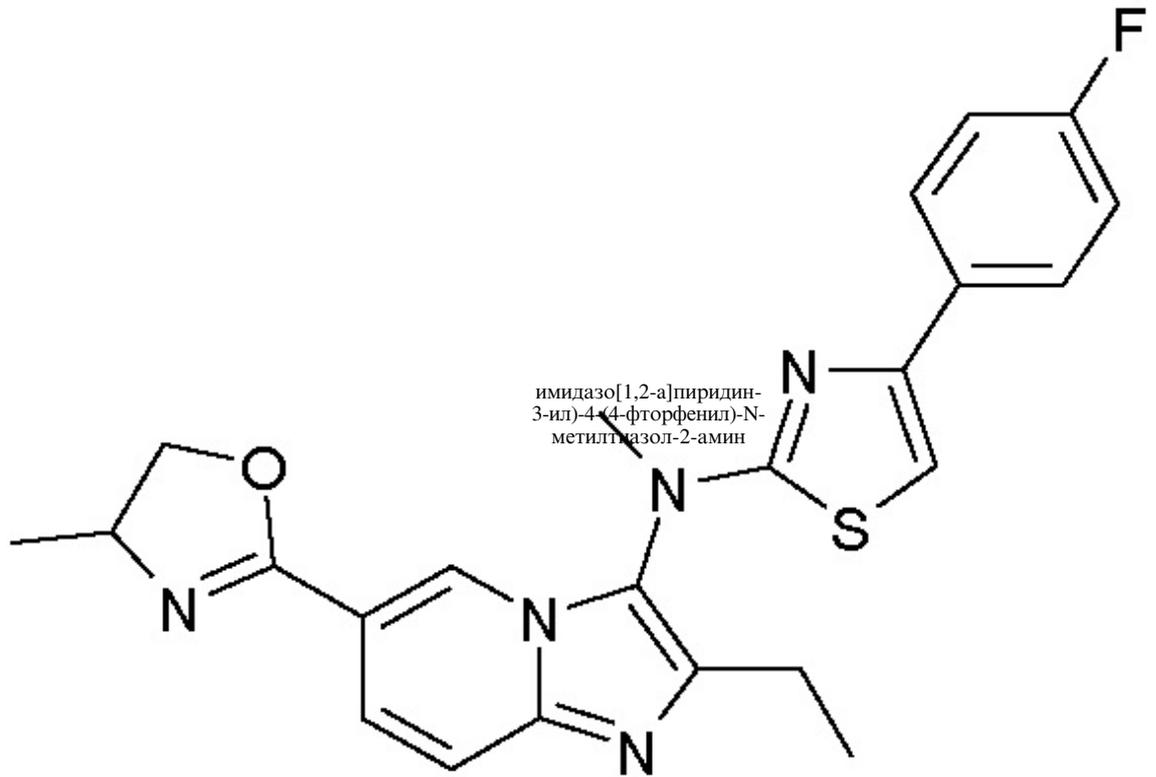
10

237

имидазо[1,2-а]пиридин-
3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-
метилтиазол-2-амин

15

20



25

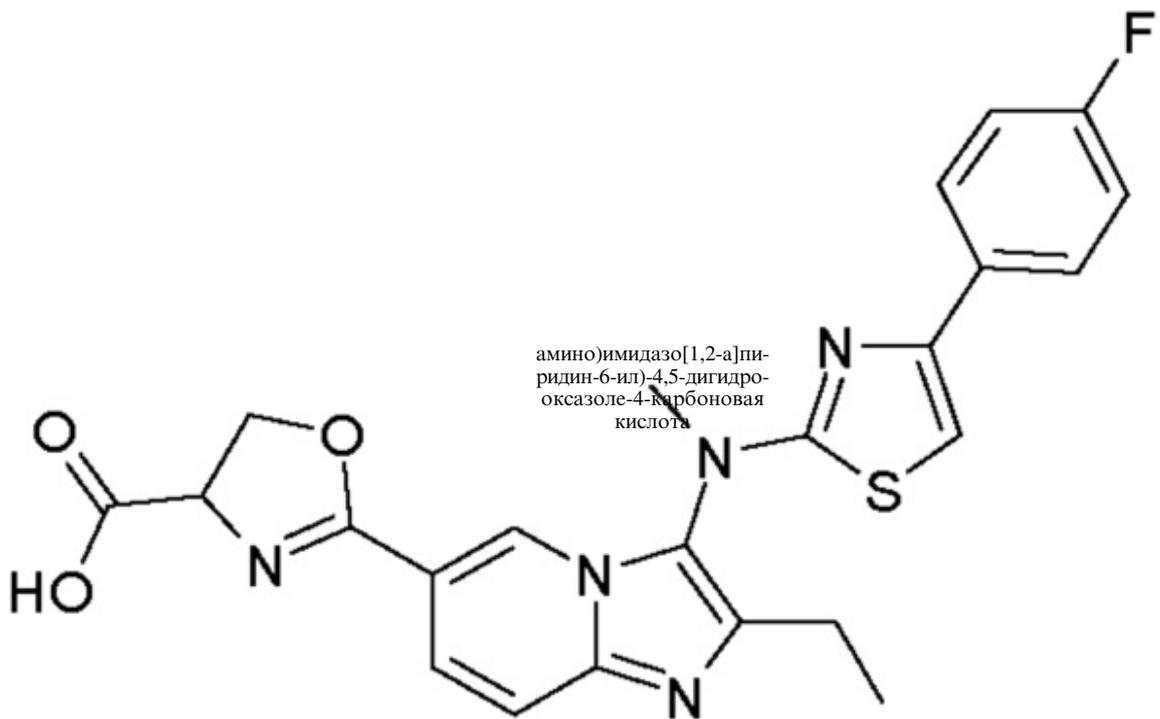
30

238

амино)имидазо[1,2-а]пи-
ридин-6-ил)-4,5-дигидро-
оксазоле-4-карбоновая
кислота

35

40

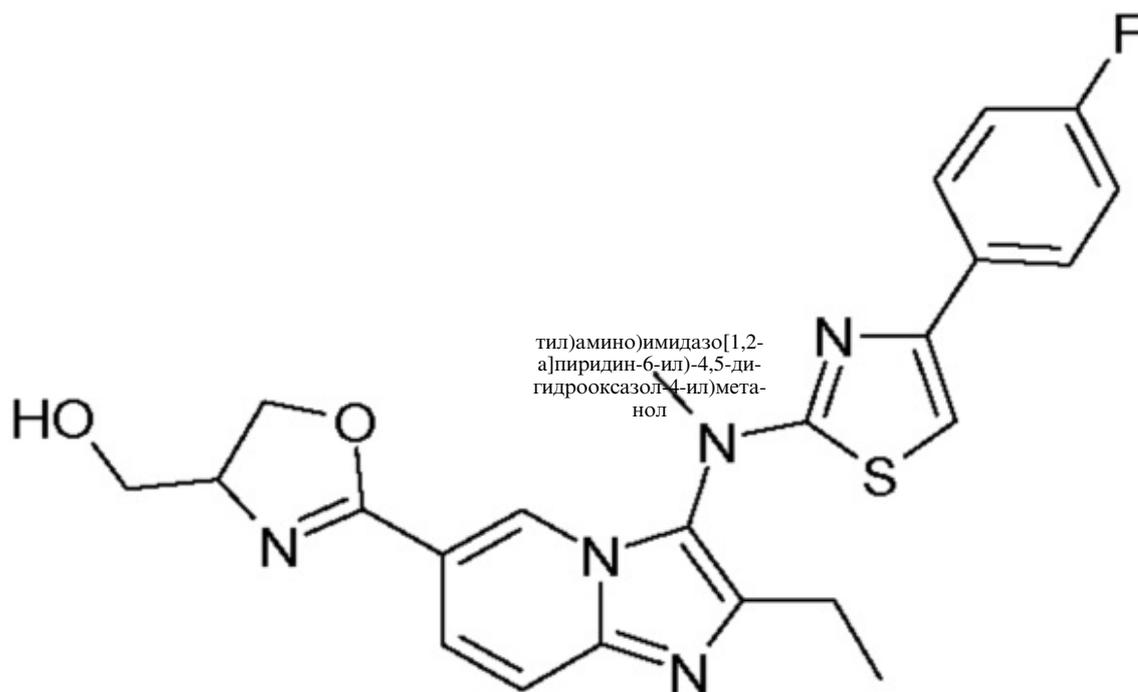


45

5

10

239



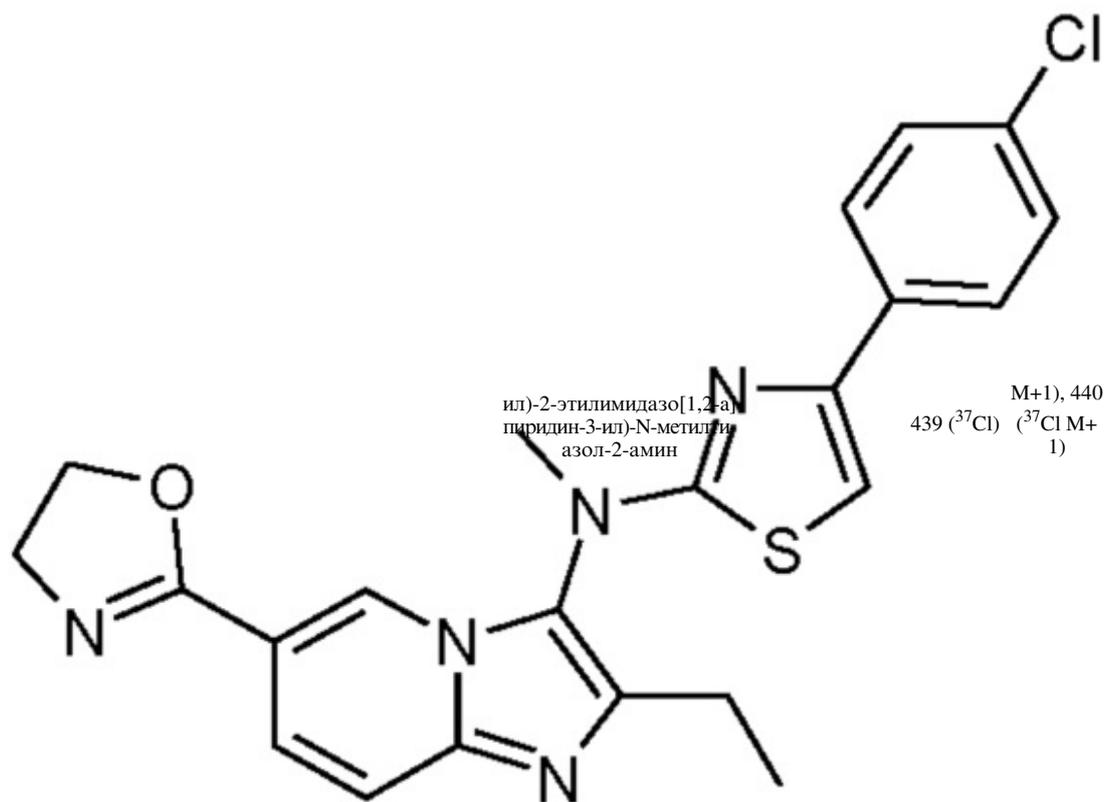
15

20

25

30

240



35

40

Таблица IV
Данные ЯМР для соединений согласно изобретению

Соединение	Данные ЯМР (δ)
1	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,23-8,13 (2H, м), 7,24-7,14 (2H, м), 7,00 (2H, д), 3,62 (3H, с), 3,09 (8H, ушир. с), 2,77 (2H, кв), 2,62 (3H, с), 1,35 (3H, т)
2	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,20-8,12 (2H, м), 7,22-7,13 (2H, м), 6,99 (2H, с), 4,68 (1H, м), 4,43 (1H, дд), 4,26 (1H, дд), 4,14-4,05 (1H, м), 3,88 (1H, дд), 3,61 (3H, с), 3,58-3,52 (1H, м), 3,14-3,02 (6H, м), 2,74 (2H, кв), 2,70-2,62 (4H, м), 2,59 (3H, с), 1,33 (3H, т)

	3	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,22-8,08 (2H, м), 7,17 (2H, т), 6,99 (2H, с), 4,24-4,03 (2H, м), 3,94 (2H, с), 3,61 (3H, с), 3,09 (6H, ушир. с.), 2,82-2,64 (6H, м), 2,60 (3H, с), 1,53 (3H, с), 1,33 (3H, т)
	4	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,21-8,12 (2H, м), 7,17 (2H, т), 6,99 (2H, с), 4,58-4,45 (1H, м), 3,71-3,48 (7H, м), 3,23-3,15 (2H, м), 3,09 (4H, ушир. с.), 2,78-2,69 (6H, м), 2,60 (3H, с), 2,07-2,00 (1H, м), 2,00-1,90 (1H, м), 1,33 (3H, т)
5	5	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,21-8,12 (2H, м), 7,24-7,12 (2H, м), 6,99 (2H, с), 4,57-4,46 (1H, м), 3,70-3,53 (7H, м), 3,28-3,04 (6H, м), 2,83-2,67 (6H, м), 2,62 (3H, с), 2,10-2,00 (1H, м), 1,99-1,89 (1H, м), 1,34 (3H, т)
	6	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 8,25-7,99 (2H, м), 7,33-7,06 (4H, м), 4,62-4,49 (2H, м), 4,19 (1H, дд), 4,15-4,08 (1H, м), 3,75 (1H, дд), 3,64 (3H, с), 3,21-3,02 (4H, м), 2,88 (2H, с), 2,79-2,66 (4H, м), 2,55 (3H, с), 1,32 (3H, т), 1,14 (6H, с)
10	7	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,95-7,84 (2H, м), 7,22-7,16 (2H, м), 7,11 (2H, т), 6,94 (1H, с), 4,61-4,51 (1H, м), 4,50-4,41 (1H, м), 4,20 (1H, дд), 4,04 (1H, дд), 3,75 (1H, дд), 3,60 (3H, с), 3,17-3,01 (6H, м), 2,72 (2H, кв), 2,65 (4H, ушир.т), 2,55 (3H, с), 1,31 (3H, т)
	8	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,89 (2H, дд), 7,19 (2H, д), 7,11 (2H, т), 6,93 (1H, с), 4,46-4,35 (1H, м), 3,69-3,43 (7H, м), 3,27-3,18 (2H, м), 3,17-3,03 (4H, м), 2,76-2,65 (6H, м), 2,55 (3H, с), 2,10-1,83 (2H, м), 1,31 (3H, т)
	9	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,97-7,89 (2H, м), 7,20 (2H, ушир. с), 7,13 (2H, т), 6,95 (1H, с), 4,48-4,39 (1H, м), 3,71-3,42 (7H, м), 3,25 (2H, д), 3,17-3,04 (4H, м), 2,76-2,65 (6H, м), 2,56 (3H, с), 2,11-1,88 (2H, м), 1,31 (3H, т)
15	10	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 8,27-8,04 (2H, м), 7,78 (1H, с), 7,33-7,16 (3H, м), 4,61-4,54 (1H, м), 4,50 (1H, дд), 4,25-4,18 (1H, м), 4,06 (1H, дд), 3,77 (1H, дд), 3,67 (3H, с), 3,08 (2H, д), 3,05-2,96 (2H, м), 2,76 (2H, кв. д), 2,59 (4H, ушир. с), 2,27-2,16 (2H, м), 1,88-1,78 (4H, м), 1,34 (3H, т)
	11	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 8,21-8,18 (2H, м), 7,96 (1H, с), 7,52 (1H, с), 7,30 (2H, т), 6,31 (1H, ушир. с), 4,37-4,28 (1H, м), 4,14-4,05 (1H, м), 4,01-3,99 (2H, м), 3,57-3,50 (2H, м), 2,94 (3H, с), 2,86-2,76 (2H, м), 2,68 (5H, ушир. с), 1,43 (3H, т), 1,38 (3H, т)
20	12	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,21-8,13 (2H, м), 7,22-7,15 (2H, м), 6,97-6,89 (2H, м), 4,74-4,65 (1H, м), 4,48-4,40 (1H, м), 4,33-4,24 (1H, м), 4,14-4,07 (1H, м), 3,90 (1H, дд), 3,63 (3H, ушир. с), 3,17-3,05 (6H, м), 2,79-2,66 (6H, м), 1,36 (3H, т)
	13	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,22-8,11 (2H, м), 7,25-7,13 (2H, м), 7,02-6,86 (2H, м), 3,63 (3H, с), 3,13 (6H, ушир. с), 2,85 (3H, д), 2,81-2,68 (6H, м), 1,36 (3H, т)
	14	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,89-7,83 (2H, м), 7,09 (2H, т), 7,00 (1H, с), 6,86 (1H, дд), 6,69 (1H, с), 4,68 (1H, ушир. с), 4,47-4,40 (1H, м), 4,57-4,25 (1H, м), 4,08 (1H, дд), 3,89 (1H, дд), 3,60 (3H, с), 3,11-3,02 (6H, м), 2,74 (2H, кв), 2,68-2,62 (4H, м), 1,33 (3H, т)
25	15	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,89-7,83 (2H, м), 7,09 (2H, т), 7,00 (1H, с), 6,87 (1H, д), 6,69 (1H, с), 4,58-4,48 (1H, м), 3,71-3,51 (7H, м), 3,23-3,14 (2H, м), 3,00-3,12 (4H, м), 2,78-2,64 (6H, м), 2,12-1,89 (2H, м), 1,33 (3H, т)
	16	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,97-7,82 (2H, м), 7,28-7,17 (2H, м), 7,11 (2H, т), 6,98 (1H, с), 4,47-4,33 (1H, м), 3,73-3,40 (7H, м), 3,24 (2H, д), 3,18-3,02 (4H, м), 2,77-2,61 (6H, м), 2,14-1,84 (2H, м), 1,31 (3H, т)
30	17	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,84-7,79 (2H, м), 7,52 (1H, с), 7,34 (1H, с), 7,04 (2H, т), 6,62 (1H, с), 4,65-4,58 (1H, м), 4,41-4,36 (1H, м), 4,24-4,18 (1H, м), 4,05-4,01 (1H, м), 3,86-3,81 (1H, м), 3,55 (3H, с), 3,01-2,93 (4H, м), 2,71-2,54 (3H, м), 2,36 (3H, с), 2,25-2,13 (2H, м), 2,04-1,57 (4H, м), 1,28 (3H, т)
	18	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,18-8,14 (2H, м), 7,26-7,16 (4H, м), 4,70-4,68 (1H, м), 4,47-4,43 (1H, м), 4,30-4,26 (1H, м), 4,12-4,08 (1H, м), 3,91-3,87 (1H, м), 3,62 (3H, с), 3,14-3,06 (6H, м), 2,73-2,68 (6H, м), 1,34 (3H, т)
	19	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ м.д. 8,02-7,95 (2H, м), 7,68 (1H, д), 7,49 (1H, д), 7,32-7,23 (3H, м), 4,50-4,32 (2H, м), 4,09-4,01 (1H, м), 3,98-3,90 (1H, м), 3,67-3,52 (4H, м), 3,10-2,90 (6H, м), 2,68-2,42 (6H, м), 1,23 (3H, т)
35	20	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,17 (1H, с), 7,87-7,83 (2H, м), 7,37 (1H, д), 7,10 (2H, т), 6,69 (1H, с), 4,55-4,50 (1H, м), 3,69-3,51 (7H, м), 3,47-3,12 (2H, м), 3,06 (4H, ушир. с), 2,80-2,68 (6H, м), 1,99-2,07 (2H, м), 1,31 (3H, т)
	21	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,87-7,84 (2H, м), 7,36-7,23 (2H, м), 7,10 (2H, т), 6,89 (1H, с), 4,55-4,50 (1H, м), 3,69-3,52 (7H, м), 3,22-3,18 (2H, м), 3,05 (4H, ушир. с), 2,75-2,67 (6H, м), 2,10-1,96 (2H, м), 1,31 (3H, т)
	22	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 8,19-8,11 (2H, м), 7,51-7,36 (3H, м), 7,24 (2H, т), 3,65 (3H, с), 3,20-3,14 (4H, м), 3,05 (2H, с), 2,75 (3H, с), 2,74-2,64 (6H, м), 1,32 (3H, т)
40	23	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,92-7,88 (2H, м), 7,48-7,45 (1H, м), 7,40-7,37 (2H, м), 7,14-7,09 (2H, м), 6,95 (1H, с), 3,61 (3H, с), 3,55 (4H, т), 3,09-2,96 (4H, м), 2,69 (2H, кв), 1,45 (9H, с), 1,31 (3H, т)
	24	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,94-7,84 (2H, м), 7,44 (1H, д), 7,40-7,29 (2H, м), 7,11 (2H, м), 6,94 (1H, с), 4,58-4,51 (1H, м), 4,50-4,42 (1H, м), 4,23-4,16 (1H, м), 4,04 (1H, дд), 3,75 (1H, дд), 3,60 (3H, с), 3,19-3,00 (6H, м), 2,73-2,61 (6H, м), 1,30 (3H, т)
	25	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,94-7,82 (2H, м), 7,59-7,53 (1H, м), 7,24-7,04 (4H, м), 6,70 (1H, с), 4,60-4,50 (1H, м), 3,74-3,56 (7H, м), 3,23 (2H, д), 3,12 (4H, ушир. с), 2,76 (6H, м), 2,11-1,92 (2H, м), 1,37 (3H, т)
45	26	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,96-7,77 (2H, м), 7,52 (1H, д), 7,19-7,04 (4H, м), 6,67 (1H, с), 4,57-4,45 (1H, м), 3,78-3,52 (7H, м), 3,19 (2H, д), 3,14-3,00 (4H, м), 2,79-2,63 (6H, м), 2,07-1,98 (1H, м), 1,98-1,89 (1H, м), 1,32 (3H, т)
	27	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,86 (2H, дд), 7,49 (1H, д), 7,22-7,04 (4H, м), 6,67 (1H, с), 5,89-5,75 (1H, м) NH, 4,53-4,40 (1H, м), 3,86-3,68 (1H, м), 3,67-3,51 (5H, м), 3,47-3,35 (1H, м), 3,23-3,13 (2H, м), 3,07 (4H, ушир. с), 2,78-2,65 (6H, м)

	м), 2,34-2,10 (1H, м), 2,00-1,95 (3H, м), 1,93-1,77 (1H, м), 1,33 (3H, т)
5	28 ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,90 (2H, дд), 7,45 (1H, д), 7,40-7,29 (2H, м), 7,12 (2H, т), 6,95 (1H, д), 5,44-5,36 (0,5H, м), 5,31-5,22 (0,5H, м), 4,66-4,51 (1H, м), 4,42-4,22 (2H, м), 4,10-3,96 (1H, м), 3,61 (3H, с), 3,20-3,03 (6H, м), 2,77-2,61 (6H, м), 1,31 (3H, т)
	30 ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,97-7,84 (2H, м), 7,44 (1H, д), 7,39-7,30 (2H, м), 7,15-7,07 (2H, м), 6,93 (1H, с), 4,27 (2H, т), 4,00 (2H, с), 3,60 (3H, с), 3,16-3,03 (6H, м), 2,74-2,60 (6H, м), 2,28 (2H, кв), 1,30 (3H, т)
	31 ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 8,01-7,80 (2H, м), 7,44 (1H, д), 7,39-7,30 (2H, м), 7,14-7,07 (2H, м), 6,96-6,91 (1H, м), 3,60 (3H, с), 3,52 (2H, т), 3,41 (2H, т), 3,23 (2H, ушир. с), 3,17-3,05 (4H, м), 2,74-2,67 (6H, м), 1,95 (2H, квин), 1,85 (2H, квин), 1,30 (3H, т)
10	32 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,86 (2H, дд), 7,54 (1H, д), 7,20-7,03 (4H, м), 6,68 (1H, с), 3,71-3,57 (11H, м), 3,24 (2H, с), 3,07 (4H, д), 2,78-2,64 (6H, м), 1,34 (3H, т)
	33 ¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,96-7,83 (2H, м), 7,51-7,28 (3H, м), 7,19-7,05 (2H, м), 6,95 (1H, с), 3,61 (3H, с), 3,13 (4H, д), 3,05 (2H, с), 2,76-2,64 (6H, м), 1,31 (3H, т)
	34 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,92-7,79 (2H, м), 7,56 (1H, д), 7,22-7,15 (2H, м), 7,10 (2H, т), 6,69 (1H, с), 4,29 (1H, т), 4,13-4,01 (2H, м), 3,85-3,72 (3H, м), 3,61 (3H, с), 3,08 (6H, с), 2,85-2,63 (7H, м), 1,34 (3H, т)
15	35 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,87 (2H, дд), 7,49 (1H, д), 7,20-7,06 (4H, м), 6,67 (1H, с), 3,61 (3H, с), 3,23 (2H, с), 3,13-3,02 (7H, м), 2,95 (3H, с), 2,77-2,66 (6H, м), 1,33 (3H, т)
	36 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,86 (2H, дд), 7,50 (1H, д), 7,20-7,04 (4H, м), 6,67 (1H, с), 4,19 (2H, д), 3,61 (3H, с), 3,27 (2H, с), 3,10 (4H, м), 2,79-2,68 (6H, м), 1,33 (3H, т), 1,28 (3H, т)
	37 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,86 (2H, дд), 7,49 (1H, д), 7,19-7,05 (4H, м), 6,67 (1H, с), 4,18 (2H, дд), 3,60 (3H, с), 3,33 (1H, кв), 3,12-2,96 (4H, м), 2,83-2,66 (6H, м), 1,37-1,24 (9H, м)
20	38 ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,90-7,85 (2H, м), 7,45 (1H, д), 7,35 (1H, дд), 7,32 (1H, д), 7,09 (2H, т), 6,90 (1H, с), 3,67 (2H, с), 3,59 (3H, с), 3,04-2,15 (4H, м), 2,70 (4H, ушир. т), 2,67 (2H, кв), 1,29 (3H, т)
	39 ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,89-7,84 (2H, м), 7,44 (1H, д), 7,36 (1H, дд), 7,31 (1H, д), 7,13-7,09 (2H, м), 6,91 (1H, с), 3,97 (2H, с), 2,85 (1H, септ), 3,59 (3H, с), 3,33-3,29 (4H, м), 3,14-3,03 (4H, м), 2,70-2,65 (6H, м), 1,29 (3H, т)
	40 ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,92-7,85 (3H, м), 7,44 (1H, дд), 7,38-7,29 (2H, м), 7,15 (1H, д), 7,11 (2H, т), 6,93 (1H, с), 3,77 (2H, с), 3,59 (3H, с), 3,16-3,02 (4H, м), 2,73-2,63 (6H, м), 1,30 (3H, т)
25	41 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,70 (1H, ушир. с), 7,86-7,81 (2H, м), 7,67 (1H, д), 7,23 (1H, дд), 7,17 (1H, д), 7,11-7,06 (2H, м), 6,69 (1H, с), 3,83 (2H, с), 3,59 (3H, с), 3,15-3,04 (4H, м), 2,79-2,71 (6H, м), 1,35 (3H, т)
	42 ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,93-7,86 (2H, м), 7,45 (1H, дд), 7,41-7,35 (2H, м), 7,11 (2H, т), 6,95 (1H, с), 3,61 (3H, с), 3,25-3,13 (6H, м), 2,96-2,89 (4H, м), 2,70 (2H, кв), 1,31 (3H, т)
	43 ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,89 (2H, дд), 7,50-7,34 (3H, м), 7,16-7,05 (2H, м), 6,94 (1H, с), 4,17-4,10 (2H, м), 3,74-3,67 (2H, м), 3,68-3,57 (7H, м), 3,14-2,98 (4H, м), 2,69 (2H, кв), 1,30 (3H, т)
30	44 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. (2 конформера) 7,86 (2H, дд), 7,57-7,47 (1H, м), 7,19 (1H, с), 7,16-7,02 (3H, м), 6,67 (1H, с), 4,67 (0,5H, дд), 4,54 (0,5H, д), 3,77 (3H, ушир. с), 3,70-3,33 (6H, м), 3,18-2,89 (4H, м), 2,72 (2H, кв), 2,28-1,93 (2H, м), 1,92-1,77 (2H, м), 1,49-1,29 (12H, м)
	45 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,84 (2H, дд), 7,51 (1H, д), 7,19 (1H, с), 7,15-7,02 (3H, м), 6,66 (1H, с), 3,88-3,62 (4H, м), 3,59 (3H, с), 3,51 (3H, ушир. с), 3,32 (1H, ушир. с), 3,18 (1H, ушир. с), 3,02 (4H, ушир. с), 2,71 (2H, кв), 2,39-2,53 (0,5H, м), 2,18-2,33 (0,5H, м), 2,14-1,94 (1H, м), 1,43 (9H, с), 1,32 (3H, т)
35	46 ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 8,08 (1H, дд), 7,92-7,85 (3H, м), 7,78 (1H, с), 7,21 (1H, с), 7,15 (2H, т), 4,81-4,76 (1H, м), 3,91-3,75 (4H, м), 3,72 (3H, с), 3,50-3,29 (6H, м), 2,94 (2H, кв), 2,64-2,53 (1H, м), 2,21-1,93 (3H, м), 1,44 (3H, т)
	47 ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 8,09-8,05 (1H, м), 7,94-7,85 (3H, м), 7,75 (1H, ушир. с), 7,21 (1H, с), 7,15 (2H, т), 3,86-3,52 (9H, м), 3,49-3,26 (7H, м), 2,94 (2H, кв), 2,48-2,28 (1H, м), 2,18-2,07 (1H, м), 1,44 (3H, т)
	48 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,90-7,86 (2H, м), 7,73-7,66 (1H, м), 7,25-7,25 (2H, м), 7,16-7,11 (2H, м), 6,73 (1H, с), 3,88-3,76 (2H, м), 3,76-3,61 (6H, м), 3,60-3,18 (4H, м), 3,16-3,02 (4H, м), 2,80 (2H, кв), 2,50-2,40 (1H, м), 2,20-2,04 (4H, м), 1,39 (3H, т)
40	49 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,90-7,82 (2H, м), 7,59 (1H, д), 7,22 (1H, д), 7,16 (1H, дд), 7,10 (2H, т), 6,69 (1H, с), 3,83-3,75 (2H, м), 3,71-3,65 (2H, м), 3,61 (3H, с), 3,60-3,55 (2H, м), 3,55-3,46 (1H, м), 3,38-3,29 (2H, м), 3,11-3,00 (4H, м), 2,91 (3H, с), 2,75 (2H, кв), 2,29-2,09 (2H, м), 1,35 (3H, т)
	50 ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,88 (2H, дд), 7,47 (1H, дд), 7,42-7,34 (2H, м), 7,11 (2H, т), 6,93 (1H, с), 4,23 (2H, с), 3,73 (2H, ушир. т), 3,60 (3H, с), 3,54 (2H, ушир. т), 3,14-2,99 (4H, м), 2,69 (2H, кв), 1,30 (3H, т)
45	51 ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,88 (2H, дд), 7,50-7,44 (1H, м), 7,42-7,32 (2H, м), 7,10 (2H, т), 6,92 (1H, с), 3,71 (2H, с), 3,65 (2H, т), 3,60 (3H, с), 3,12-2,96 (4H, м), 2,68 (2H, кв), 2,40 (2H, кв), 1,29 (3H, т), 1,10 (3H, т)
	52 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,86-7,82 (2H, м), 7,51 (1H, д), 7,18 (1H, д), 7,13-7,05 (3H, м), 6,66 (1H, с), 3,76 (2H, т), 3,67 (2H, т), 3,62 (2H, т), 3,58 (3H, с), 3,04-2,95 (4H, м), 2,70 (2H, кв), 2,50 (2H, т), 1,90 (2H, квин), 1,31 (3H, т)
	53 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,92-7,82 (2H, м), 7,52 (1H, д), 7,20 (1H, д), 7,15-7,04 (3H, м), 6,67 (1H, с), 3,77 (2H, т),

	3,67-3,58 (5H, м), 3,06-2,94 (4H, м), 2,73 (2H, кв), 2,40 (2H, т), 2,33 (2H, т), 2,22 (6H, с), 1,82 (2H, квин), 1,33 (3H, т)
54	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,85 (2H, дд), 7,63 (1H, д), 7,25 (1H, с), 7,18 (1H, ушир. д), 7,09 (2H, т), 6,70 (1H, с), 3,62 (3H, с), 3,44-3,34 (4H, м), 3,21-3,10 (4H, м), 2,83 (3H, с), 2,76 (2H, кв), 1,35 (3H, т)
55	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,91-7,87 (2H, м), 7,47 (1H, д), 7,40-7,36 (2H, м), 7,14-7,08 (2H, м), 6,94 (1H, с), 3,69 (2H, т), 3,60 (3H, с), 3,42 (4H, ушир. т), 3,21-3,11 (6H, м), 2,69 (2H, кв), 2,26-2,19 (2H, м), 1,30 (3H, т)
56	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,91-7,83 (2H, м), 7,53 (1H, д), 7,23 (1H, д), 7,14-7,06 (3H, м), 6,68 (1H, с), 3,62 (3H, с), 3,46 (4H, т), 3,16-3,05 (6H, м), 2,74 (2H, д), 2,70-2,57 (2H, м), 2,37 (6H, ушир. с), 2,19-2,08 (2H, м), 1,34 (3H, т)
57	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,87 (2H, дд), 7,52 (1H, д), 7,23 (1H, д), 7,15-7,06 (3H, м), 6,68 (1H, с), 3,61 (3H, с), 3,45 (4H, ушир. т), 3,17-3,03 (6H, м), 2,73 (2H, кв), 2,69-2,53 (6H, м), 2,12-2,00 (2H, м), 1,82 (4H, ушир. с), 1,34 (3H, т)
58	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,88 (2H, дд), 7,47 (1H, дд), 7,42-7,31 (2H, м), 7,10 (2H, т), 6,92 (1H, с), 3,64 (2H, т), 3,60 (3H, с), 3,40 (4H, ушир. т), 3,22-3,06 (6H, м), 2,69 (2H, кв), 2,03-1,90 (2H, м), 1,30 (3H, т)
59	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,90 (2H, дд), 7,48 (1H, дд), 7,44-7,34 (2H, м), 7,12 (2H, т), 6,95 (1H, с), 3,76 (3H, с), 3,61 (3H, с), 3,48 (4H, ушир. т), 3,23-3,08 (4H, м), 2,70 (2H, кв), 1,31 (3H, т)
60	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,95 (1H, д), 7,81-7,78 (2H, м), 7,28 (1H, д), 7,21-7,22 (1H, м), 7,09-7,04 (2H, м), 6,71 (1H, с), 4,01 (2H, с), 3,58 (7H, с), 3,58 (4H, м), 2,77 (2H, кв), 1,32 (3H, т)
61	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,88-7,85 (2H, м), 7,62 (1H, д), 7,23 (1H, д), 7,17-7,07 (3H, м), 6,70 (1H, с), 6,51 (1H, ушир. с) NH, 5,68 (1H, ушир. с) NH, 2,90 (2H, с), 3,61 (3H, с), 3,56-3,51 (4H, м), 3,18-3,06 (4H, м), 2,75 (2H, кв), 1,34 (3H, т)
62	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 8,27 (1H, д), 7,91-7,81 (2H, м), 7,59 (1H, дд), 7,39 (1H, дд), 7,09 (2H, т), 6,92 (1H, с), 4,18 (2H, ушир. с), 3,81-3,67 (4H, м), 3,60 (3H, с), 2,73 (2H, кв), 1,47 (9H, с), 1,32 (3H, т)
63	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 8,29 (1H, дд), 7,84 (2H, д), 7,60 (1H, дд), 7,45-7,33 (3H, м), 7,03 (1H, с), 4,19 (2H, с), 3,83-3,70 (4H, м), 3,61 (3H, с), 2,74 (2H, кв), 1,48 (9H, с), 1,33 (3H, т)
64	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,89-7,86 (3H, м), 7,66 (2H, д), 7,25-7,22 (1H, м), 7,14-7,10 (2H, м), 4,27-4,21 (2H, м), 3,82-3,66 (2H, м), 3,64 (3H, с), 3,54 (2H, с), 3,39 (2H, с), 3,07-3,04 (2H, м), 2,79 (2H, кв), 1,37 (3H, т), 1,32 (3H, т)
65	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 8,36 (1H, дд), 7,94 (2H, дд), 7,67 (1H, дд), 7,46 (1H, дд), 7,16 (2H, т), 7,05-6,90 (1H, м), 4,11 (2H, с), 3,89 (2H, дд), 3,75-3,61 (5H, м), 3,03 (3H, с), 2,81 (2H, кв), 1,39 (3H, т)
66	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,86 (2H, дд), 7,73 (1H, с), 7,61 (1H, д), 7,37 (1H, дд), 7,10 (2H, т), 6,69 (1H, с), 6,10 (1H, ушир. с), 3,97 (2H, ушир. с), 3,63 (3H, с), 3,57-3,45 (2H, м), 2,86 (3H, с), 2,77 (2H, кв), 2,61 (2H, ушир. с), 1,36 (3H, т)
67	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,95 (1H, с), 7,91-7,86 (2H, м), 7,61 (1H, дд), 7,54 (1H, дд), 7,14-7,08 (2H, м), 6,96 (1H, с), 6,24-6,22 (1H, м), 4,83 (2H, с), 4,13-4,09 (2H, м), 3,66 (2H, тд), 3,63 (3H, с), 2,73 (2H, кв), 2,66-2,53 (2H, м), 1,32 (3H, т)
68	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,82 (2H, д), 7,73 (1H, д), 7,62 (1H, с), 7,47 (1H, д), 7,38 (2H, д), 6,77 (1H, с), 6,22 (1H, ушир. с), 4,55-4,31 (4H, м), 3,63 (3H, с), 2,90 (3H, с), 2,79 (2H, кв), 1,37 (3H, т)
69	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,81 (2H, д), 7,77-7,72 (2H, м), 7,45-7,34 (3H, м), 6,79 (1H, с), 6,30-6,20 (1H, м), 4,12-4,04 (2H, м), 3,64 (3H, с), 3,50-3,36 (2H, м), 2,87 (3H, с), 2,80 (2H, кв), 2,53-2,45 (2H, м), 1,39 (3H, т)
70	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,84-7,77 (2H, м), 7,73 (1H, ушир. с), 7,58 (1H, дд), 7,43 (2H, д), 7,34 (1H, дд), 6,70 (1H, с), 6,16-6,05 (1H, м), 3,96 (2H, ушир. д), 3,63 (3H, с), 3,55-3,45 (2H, м), 2,85 (3H, с), 2,76 (2H, кв), 2,64-2,55 (2H, м), 1,39-1,32 (12H, т)
71	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,20 (1H, ушир. д), 7,87 (1H, с), 7,78 (1H, ушир. д), 7,73 (2H, д), 6,92 (2H, д), 6,72 (1H, с), 6,20 (1H, ушир. с), 3,97 (2H, ушир. с), 3,83 (3H, с), 3,64 (3H, ушир. с), 3,54-3,46 (2H, м), 2,92 (2H, кв), 2,84 (3H, с), 2,60 (2H, ушир. с), 1,46 (3H, т)
72	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,94-7,87 (2H, м), 7,72 (1H, ушир. с), 7,59 (1H, д), 7,37 (1H, дд), 7,26 (2H, ушир. д), 6,76 (1H, с), 6,10 (1H, м), 3,97 (2H, ушир. с), 3,63 (3H, с), 3,55-3,44 (2H, м), 2,85 (3H, с), 2,76 (2H, кв), 2,60 (2H, ушир. с), 1,36 (3H, т)
73	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,72 (2H, с), 7,62-7,54 (2H, м), 7,35 (1H, дд), 7,19 (1H, кв), 6,71 (1H, с), 6,13-6,06 (1H, м), 3,96 (2H, д), 3,62 (3H, с), 3,58-3,43 (2H, м), 2,85 (3H, с), 2,75 (2H, кв), 2,61 (2H, ушир. с), 1,35 (3H, т)
74	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,93 (1H, с), 7,91-7,82 (2H, м), 7,63-7,48 (2H, м), 7,09 (2H, т), 6,93 (1H, с), 6,21 (1H, т), 4,13 (2H, т), 4,00-3,93 (2H, м), 3,62 (3H, с), 3,50 (2H, ушир. т), 3,17-3,06 (2H, м), 2,71 (2H, кв), 2,64-2,47 (2H, м), 2,13-2,03 (2H, м), 1,99 (3H, с), 1,31 (3H, т)
75	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,92 (1H, с), 7,87 (2H, дд), 7,61-7,47 (2H, м), 7,09 (2H, т), 6,92 (1H, с), 6,25-6,17 (1H, м), 3,98-3,93 (2H, м), 3,66-3,58 (5H, м), 3,49 (2H, т), 3,18-3,04 (2H, м), 2,71 (2H, кв), 2,64-2,47 (2H, м), 2,03-1,90 (2H, м), 1,31 (3H, т)
76	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,81 (2H, д), 7,77 (1H, ушир. с), 7,61 (1H, д), 7,37 (2H, д), 7,29 (1H, д), 6,76 (1H, с), 5,90 (1H, т), 3,79 (2H, ушир. с), 3,63 (3H, с), 3,26-3,20 (2H, м), 3,15-3,07 (2H, м), 2,77 (2H, кв), 1,35 (3H, т)
77	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,93-7,84 (2H, м), 7,74 (1H, с), 7,67 (1H, дд), 7,40 (1H, дд), 7,17-7,09 (2H, м), 6,17-6,08 (1H, м), 3,98 (2H, ушир. с), 3,46-3,59 (5H, м), 2,86 (3H, с), 2,77 (2H, кв), 2,58-2,68 (2H, м), 1,36 (3H, т)

	78	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 8,04 (1H, д), 7,96-7,92 (2H, м), 7,65-7,61 (1H, м), 7,57-7,54 (1H, м), 7,10 (2H, т), 7,03 (1H, с), 4,37-4,33 (1H, м), 4,19-4,16 (1H, м), 3,75-3,61 (4H, м), 2,91-2,78 (3H, м), 2,73-2,60 (2H, м), 1,91-1,66 (2H, м), 1,52 (9H, д), 1,39 (3H, т)
5	79	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 8,00-7,79 (3H, м), 7,55 (1H, д), 7,48-7,41 (1H, м), 7,12 (2H, т), 6,95 (1H, д), 3,96-3,87 (1H, м), 3,85-3,72 (2H, м), 3,63 (3H, д), 2,87 (3H, с), 2,85-2,77 (1H, м), 2,73 (2H, кв), 2,63-2,52 (2H, м), 1,97-1,89 (2H, м), 1,32 (3H, т)
	80	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,87 (2H, дд), 7,67-7,53 (2H, м), 7,21-7,05 (3H, м), 6,69 (1H, с), 3,95 (2H, д), 3,63 (3H, с), 2,82-2,70 (7H, м), 2,68-2,55 (1H, м), 2,04-1,74 (4H, м), 1,35 (3H, т)
	81	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,80 (2H, д), 7,63 (1H, ушир. с), 7,58 (1H, д), 7,43 (2H, д), 7,15 (1H, дд), 6,70 (1H, с), 3,99-3,90 (2H, м), 3,62 (3H, с), 2,81 (3H, с), 2,79-2,69 (4H, м), 2,66-2,55 (1H, м), 1,96 (2H, д), 1,90-1,75 (2H, м), 1,35 (9H, с), 1,26 (3H, т)
10	82	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,82 (2H, д), 7,70-7,52 (2H, м), 7,16 (1H, дд), 6,95 (2H, д), 6,62 (1H, с), 3,94 (2H, д), 3,86 (3H, с), 3,63 (3H, с), 2,84-2,69 (7H, м), 2,68-2,58 (1H, м), 2,02-1,92 (2H, м), 1,92-1,74 (2H, м), 1,35 (3H, т)
	83	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,73 (1H, ддд), 7,63-7,53 (3H, м), 7,24-7,11 (2H, м), 6,70 (1H, с), 3,95 (2H, д), 3,62 (3H, с), 2,81 (3H, с), 2,79-2,69 (4H, м), 2,68-2,56 (1H, м), 2,01-1,92 (2H, м), 1,82 (2H, кв. д), 1,35 (3H, т)
	84	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,00 (2H, д), 7,71-7,56 (4H, м), 7,17 (1H, дд), 6,88 (1H, с), 3,95 (2H, д), 3,64 (3H, с), 2,81 (3H, с), 2,80-2,71 (4H, м), 2,68-2,57 (1H, м), 1,97 (2H, д), 1,85 (2H, кв.д), 1,36 (3H, т)
15	85	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ -d) δ м.д. 7,91 (2H, д), 7,62 (1H, с), 7,59 (1H, д), 7,26 (2H, д), 7,16 (1H, дд), 6,75 (1H, с), 3,95 (2H, д), 3,63 (3H, с), 2,81 (3H, с), 2,79-2,70 (4H, м), 2,68-2,57 (1H, м), 2,01-1,92 (2H, м), 1,90-1,74 (2H, м), 1,35 (3H, т)
	86	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,95-7,83 (3H, м), 7,52 (1H, дд), 7,39 (1H, дд), 7,19-7,04 (2H, м), 6,94 (1H, с), 3,85 (2H, ушир. д), 3,70 (2H, т), 3,62 (3H, с), 3,23-3,14 (2H, м), 2,93 (2H, ушир. т), 2,83-2,66 (3H, м), 2,27-2,14 (2H, м), 1,90 (2H, ушир. д), 1,77 (2H, кв. д), 1,32 (3H, т)
20	87	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,91-7,82 (2H, м), 7,61 (1H, с), 7,57 (1H, д), 7,19-7,06 (3H, м), 6,68 (1H, с), 3,94 (2H, д), 3,62 (3H, с), 3,05-2,96 (2H, м), 2,85 (2H, т), 2,75 (2H, кв), 2,66-2,55 (1H, м), 2,41 (2H, т), 2,24 (6H, с), 2,05-1,88 (4H, м), 1,86-1,71 (2H, м), 1,34 (3H, т)
	88	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,92-7,84 (3H, м), 7,53 (1H, д), 7,39 (1H, дд), 7,11 (2H, т), 6,93 (1H, с), 3,84 (2H, д), 3,68 (4H, т), 3,62 (3H, с), 3,08 (2H, т), 2,91 (2H, т), 2,81-2,66 (3H, м), 2,52-2,38 (6H, м), 2,01-1,85 (4H, м), 1,75 (2H, кв), 1,31 (3H, т)
25	89	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,94-7,82 (3H, м), 7,53 (1H, д), 7,40 (1H, дд), 7,11 (2H, т), 6,94 (1H, с), 3,85 (2H, д), 3,62 (3H, с), 3,08 (2H, т), 2,92 (2H, т), 2,82-2,68 (3H, м), 2,67-2,55 (6H, м), 2,05-1,88 (4H, м), 1,86-1,71 (6H, м), 1,32 (3H, т)
	90	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,85 (2H, дд), 7,61 (1H, с), 7,57 (1H, д), 7,19-7,02 (3H, м), 6,67 (1H, с), 3,92 (2H, ушир. д), 3,61 (3H, с), 3,16-3,02 (1H, м), 3,01-2,69 (7H, м), 2,68-2,51 (1H, м), 2,11-1,97 (2H, м), 1,96-1,87 (2H, м), 1,86-1,66 (2H, м), 1,34 (3H, т)
	91	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,99-7,81 (3H, м), 7,51 (2H, дд), 7,10 (2H, т), 6,96 (1H, с), 3,84 (2H, д), 3,75-3,58 (7H, м), 3,24 (2H, т), 2,95 (2H, т), 2,89-2,66 (5H, м), 2,55 (4H, ушир. с), 1,92 (2H, д), 1,85-1,67 (2H, м), 1,32 (3H, т)
30	92	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,93-7,84 (3H, м), 7,53 (1H, дд), 7,40 (1H, дд), 7,11 (2H, т), 6,94 (1H, с), 3,75 (2H, д), 3,62 (3H, с), 2,76-2,66 (5H, м), 1,90 (2H, ушир. д), 1,83 (2H, кв. д), 1,32 (3H, т)
	93	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,91-7,82 (3H, м), 7,52 (1H, д), 7,38 (1H, дд), 7,10 (2H, т), 6,92 (1H, с), 4,15 (2H, т), 3,83 (2H, д), 3,61 (3H, с), 3,14-3,05 (2H, м), 2,96-2,86 (2H, м), 2,77-2,64 (3H, м), 2,15-2,04 (2H, м), 2,02 (3H, с), 1,95-1,85 (2H, м), 1,75 (2H, дд), 1,31 (3H, т)
35	94	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,96-7,81 (3H, м), 7,53 (1H, д), 7,41 (1H, дд), 7,11 (2H, т), 6,95 (1H, с), 3,85 (2H, д), 3,65 (2H, т), 3,62 (3H, с), 3,13-3,07 (2H, м), 2,93 (2H, ушир. т), 2,82-2,68 (3H, м), 2,03-1,87 (4H, м), 1,85-1,70 (2H, м), 1,32 (3H, т)
	95	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,89 (2H, дд), 7,63 (1H, с), 7,59 (1H, д), 7,18 (1H, дд), 7,13 (2H, т), 4,00-3,92 (2H, м), 3,80 (2H, т), 3,52 (3H, с), 3,12-3,06 (2H, м), 2,93-2,84 (2H, м), 2,75 (2H, кв), 2,71-2,60 (1H, м), 2,14-2,03 (2H, м), 2,00-1,89 (2H, м), 1,88-1,74 (2H, м), 1,36 (3H, т)
40	96	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 8,05 (1H, дд), 7,92 (1H, с), 7,61 (1H, дд), 7,56-7,47 (2H, м), 7,43 (1H, дд), 7,27 (1H, с), 3,84 (2H, д), 3,64 (3H, с), 2,91-2,68 (8H, м), 2,00-1,93 (2H, м), 1,89-1,76 (2H, м), 1,33 (3H, т)
	97	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,69-7,58 (3H, м), 7,47 (1H, дд), 7,38 (1H, тд), 7,20 (1H, д), 3,97 (2H, д), 3,53 (3H, с), 2,89-2,61 (8H, м), 2,24 (3H, с), 2,07-1,94 (2H, м), 1,93-1,77 (2H, м), 1,38 (3H, т)
	98	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,71-7,62 (2H, м), 7,58 (1H, д), 7,15 (1H, дд), 7,01-6,91 (2H, м), 6,48 (1H, с), 3,97 (2H, д), 3,58 (3H, с), 2,83 (3H, с), 2,81-2,72 (4H, м), 2,72-2,61 (1H, м), 2,53 (3H, с), 2,04-1,94 (2H, м), 1,91-1,82 (2H, м), 1,36 (3H, т)
45	99	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,08 (1H, дд), 7,63 (1H, ушир. с), 7,60 (1H, д), 7,19 (2H, дд), 7,11 (1H, с), 7,10-7,05 (1H, м), 3,96 (2H, д), 3,60 (3H, с), 2,82 (3H, с), 2,81-2,70 (4H, м), 2,68-2,58 (1H, м), 2,03-1,93 (2H, м), 1,93-1,76 (2H, м), 1,36 (3H, т)
	100	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,29-8,18 (1H, м), 7,66-7,56 (2H, м), 7,16 (1H, дд), 7,03-6,95 (2H, м), 6,89 (1H, дд), 3,95 (2H, д), 3,62 (3H, с), 2,82 (3H, с), 2,82-2,71 (4H, м), 2,66-2,57 (1H, м), 2,01-1,94 (2H, м), 1,88-1,81 (2H, м), 1,35 (3H, т)

	101	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,71-7,61 (3H, м), 7,57 (1H, д), 7,18-7,05 (3H, м), 3,96 (2H, д), 3,54 (3H, с), 2,88-2,71 (7H, м), 2,69-2,56 (1H, м), 2,32 (3H, с), 2,04-1,93 (2H, м), 1,92-1,77 (2H, м), 1,36 (3H, т)
	102	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,87 (2H, дд), 7,62 (1H, с), 7,59 (1H, д), 7,15 (1H, дд), 7,11 (2H, т), 6,68 (1H, с), 3,95 (2H, д), 2,82 (3H, с), 2,80-2,70 (4H, м), 2,68-2,55 (1H, м), 2,03-1,91 (2H, м), 1,91-1,76 (2H, м), 1,35 (3H, т)
5	103	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,89-7,76 (3H, м), 7,66 (1H, с), 7,28 (1H, дд), 7,10 (2H, т), 3,95 (2H, д), 2,83-2,71 (7H, м), 2,69-2,60 (1H, м), 2,00-1,93 (2H, м), 1,90-1,76 (2H, м), 1,34 (3H, т)
	104	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,93-7,83 (2H, м), 7,63-7,53 (2H, м), 7,22-7,05 (3H, м), 3,97 (2H, ушир. д), 3,67 (3H, с), 3,60 (3H, с), 2,83 (3H, с), 2,82-2,72 (4H, м), 2,70-2,59 (1H, м), 2,04-1,93 (2H, м), 1,92-1,78 (2H, м), 1,37 (3H, т)
	105	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,96 (1H, с), 7,69-7,60 (2H, м), 7,55 (1H, д), 7,44 (1H, дд), 7,23 (2H, т), 3,85 (2H, д), 3,59 (3H, с), 2,91-2,81 (5H, м), 2,80-2,68 (3H, м), 2,00 (3H, с), 1,99-1,92 (2H, м), 1,91-1,77 (2H, м), 1,33 (3H, т)
10	106	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 11,56 (1H, ушир. с), 8,43 (1H, д), 7,66 (1H, д), 7,61 (1H, с), 7,55 (1H, дд), 7,22 (1H, д), 6,84-6,73 (2H, м), 3,96 (2H, д), 3,63 (3H, с), 2,87-2,71 (7H, м), 2,71-2,54 (1H, м), 2,09 (3H, с), 2,02-1,92 (2H, м), 1,91-1,77 (2H, м), 1,37 (3H, т)
	107	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,61 (2H, дд), 7,53 (1H, дд), 7,17 (2H, тд), 7,05 (1H, тд), 6,64 (1H, с), 4,60 (2H, д), 3,97 (2H, д), 3,58 (3H, с), 2,87-2,59 (8H, м), 2,05-1,76 (4H, м), 1,36 (3H, т)
15	108	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,92-7,82 (3H, м), 7,61 (1H, дд), 7,51 (1H, д), 7,10 (2H, т), 6,94 (1H, с), 6,20 (1H, ушир. с), 4,18 (2H, кв), 3,62 (3H, с), 3,39 (2H, с), 3,36-3,32 (2H, м), 2,86 (2H, ушир. т), 2,72 (2H, кв), 2,61-2,49 (2H, м), 1,31 (3H, т), 1,26 (3H, т)
	109	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,88 (2H, дд), 7,83 (1H, с), 7,50 (1H, дд), 7,39 (1H, дд), 7,14-7,07 (2H, м), 6,93 (1H, с), 4,17 (2H, кв), 3,61 (3H, с), 3,24 (2H, с), 3,07-3,00 (2H, м), 2,71 (2H, кв), 2,66-2,54 (1H, м), 2,38-2,22 (2H, м), 1,87-1,74 (4H, м), 1,31 (3H, т), 1,26 (3H, т)
20	110	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,90-7,81 (2H, м), 7,61 (1H, ушир. с), 7,55 (1H, д), 7,20 (1H, дд), 7,13-7,06 (2H, м), 6,67 (1H, с), 4,72-4,65 (1H, м), 4,49-4,42 (1H, м), 4,31-4,24 (1H, м), 4,11 (1H, дд), 3,90 (1H, дд), 3,61 (3H, с), 3,10-2,99 (4H, м), 2,73 (2H, кв), 2,56-2,45 (1H, м), 2,28-2,17 (2H, м), 1,94-1,76 (4H, м), 1,34 (3H, т)
	111	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,93-7,83 (2H, м), 7,61 (1H, с), 7,54 (1H, д), 7,18 (1H, д), 7,10 (2H, т), 6,67 (1H, с), 4,59-4,45 (1H, м), 3,72-3,50 (7H, м), 3,18 (1H, д), 3,14 (1H, с), 3,01-3,11 (2H, м), 2,74 (2H, кв), 2,57-2,47 (1H, м), 2,27-2,17 (2H, м), 1,86-1,70 (6H, м), 1,34 (3H, т)
25	112	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,87 (2H, дд), 7,61 (1H, с), 7,54 (1H, д), 7,18 (1H, дт), 7,10 (2H, т), 6,67 (1H, с), 4,59-4,48 (1H, м), 3,72-3,50 (7H, м), 3,21-3,13 (2H, м), 3,13-3,01 (2H, м), 2,75 (2H, кв), 2,56-2,44 (1H, м), 2,28-2,18 (2H, м), 2,09-1,93 (2H, м), 1,82 (4H, м), 1,34 (3H, т)
	113	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,87 (2H, дд), 7,61 (1H, с), 7,55 (1H, д), 7,18 (1H, дд), 7,10 (2H, т), 6,68 (1H, с), 4,31 (1H, т), 4,14-4,00 (2H, м), 3,86-3,74 (3H, м), 3,62 (3H, с), 3,09-2,98 (4H, м), 2,78 (3H, м), 2,60-2,44 (1H, м), 2,27-2,14 (2H, м), 1,89-1,78 (4H, м), 1,35 (3H, т)
30	114	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,87 (2H, дд), 7,61 (1H, с), 7,54 (1H, дд), 7,18 (1H, дд), 7,10 (2H, т), 6,67 (1H, с), 3,61 (3H, с), 3,19 (2H, с), 3,12-2,99 (5H, м), 2,95 (3H, с), 2,74 (2H, кв), 2,57-2,42 (1H, м), 2,29-2,11 (2H, м), 1,87-1,74 (4H, м), 1,34 (3H, т)
	115	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,91-7,83 (2H, м), 7,61 (1H, ушир. с), 7,54 (1H, д), 7,18 (1H, дд), 7,10 (2H, т), 6,67 (1H, с), 3,61 (3H, с), 3,49 (4H, кв), 3,15 (2H, с), 3,07 (2H, ушир. д), 2,75 (2H, кв), 2,55-2,44 (1H, м), 2,28-2,17 (2H, м), 1,94 (2H, кв), 1,89-1,77 (6H, м), 1,34 (3H, т)
35	116	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,87 (2H, дд), 7,61 (1H, с), 7,55 (1H, д), 7,22-7,15 (1H, м), 7,11 (2H, т), 6,68 (1H, с), 3,93 (1H, д), 3,84-3,66 (3H, м), 3,62 (3H, с), 3,22-3,08 (3H, м), 3,08-2,94 (2H, м), 2,75 (2H, кв), 2,57-2,44 (1H, м), 2,34 (1H, кв), 2,31-2,12 (3H, м), 1,89-1,76 (4H, м), 1,35 (3H, т)
	117	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,91-7,88 (2H, м), 7,64 (1H, ушир. с), 7,57 (1H, д), 7,23-7,20 (1H, м), 7,13 (2H, т), 6,70 (1H, с), 3,73-3,61 (7H, м), 3,57-3,40 (2H, м), 3,31-3,08 (4H, м), 2,78 (2H, кв), 2,57-2,34 (2H, м), 2,29-2,17 (2H, м), 1,91-2,04 (1H, м), 1,90-1,80 (4H, м), 1,72-1,62 (1H, м), 1,37 (3H, т)
40	118	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,86 (2H, дд), 7,60 (1H, с), 7,54 (1H, д), 7,17 (1H, дд), 7,09 (2H, т), 6,67 (1H, с), 4,85-4,77 (1H, м), 4,52 (1H, т), 4,23 (1H, дд), 3,61 (3H, с), 3,00 (2H, т), 2,78-2,67 (4H, м), 2,53-2,43 (1H, м), 2,36-2,19 (2H, м), 1,87-1,79 (2H, м), 1,79-1,66 (2H, м), 1,33 (3H, т)
	119	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,87 (2H, дд), 7,62 (1H, с), 7,55 (1H, д), 7,19 (1H, д), 7,10 (2H, т), 6,67 (1H, с), 3,82-3,73 (2H, м), 3,61 (3H, с), 3,58-3,51 (2H, м), 3,25 (2H, с), 3,18-3,05 (2H, м), 2,98 (3H, с), 2,74 (2H, кв), 2,60-2,49 (1H, м), 2,34-2,21 (2H, м), 1,87-1,79 (2H, м), 1,79-1,66 (2H, м), 1,34 (3H, т)
	120	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,87 (2H, дд), 7,61 (1H, с), 7,54 (1H, д), 7,19 (1H, дд), 7,10 (2H, т), 6,67 (1H, с), 3,71 (3H, с), 3,61 (3H, с), 3,35 (2H, с), 3,19 (3H, с), 3,11 (2H, ушир. д), 2,75 (2H, кв), 2,56-2,44 (1H, м), 2,32-2,19 (2H, м), 1,80-1,72 (4H, м), 1,34 (3H, т)
45	121	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. (2 конформера) 7,87 (2H, дд), 7,62 (1H, с), 7,55 (1H, д), 7,23-7,15 (1H, м), 7,11 (2H, т), 6,68 (1H, с), 4,62 (0,7H, с), 4,35 (1,3H, с), 3,62 (3H, с), 3,31-3,20 (4H, м), 3,06 (1H, с), 3,04-2,87 (2H, м), 2,75 (2H, кв), 2,57-2,45 (1H, м), 2,30-2,14 (2H, м), 1,93-1,74 (4H, м), 1,35 (3H, т)
	122	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,85 (2H, дд), 7,66-7,48 (2H, м), 7,22-6,99 (3H, м), 6,66 (1H, с), 6,11 (1H, с) NH, 4,84-4,69 (1H, м), 3,73-3,52 (4H, м), 3,42-3,26 (1H, м), 3,09 (1H, д), 2,96 (1H, д), 2,80-2,66 (3H, м), 2,65-2,57 (1H, м), 2,56-2,40

	(1H, м), 2,34-2,08 (2H, м), 1,93-1,64 (4H, м), 1,32 (3H, т)
5	123 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,90-7,82 (2H, м), 7,62 (1H, с), 7,57 (1H, д), 7,18 (1H, дл), 7,15-7,06 (2H, м), 6,68 (1H, с), 3,66-3,57 (5H, м), 3,47 (2H, кв), 3,07 (2H, с), 2,99-2,90 (3H, м), 2,81-2,68 (3H, м), 2,57-2,48 (1H, м), 2,30 (2H, т), 1,93-1,82 (2H, м), 1,78-1,66 (2H, м), 1,39-1,29 (5H, м)
	124 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,87-7,84 (2H, м), 7,60 (1H, ушир. с), 7,54 (1H, д), 7,16 (1H, дл), 7,09 (2H, т), 6,66 (1H, с), 4,58 (2H, т), 4,33 (2H, т), 3,60 (3H, с), 3,12 (2H, с), 2,97 (2H, ушир. д), 2,74 (2H, кв), 2,53-2,45 (1H, м), 2,17 (2H, ушир. т), 1,85-1,69 (4H, м), 1,32 (3H, т)
	125 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,90-7,84 (2H, м), 7,62 (1H, с), 7,56 (1H, д), 7,17 (1H, дл), 7,14-7,07 (2H, м), 7,06-7,02 (1H, ушир. с) NH, 6,68 (1H, с), 5,44-5,34 (1H, ушир. с) NH, 3,63 (3H, с), 3,06-2,96 (4H, м), 2,76 (2H, кв), 2,57-2,47 (1H, м), 2,28 (2H, ушир. т), 1,92-1,84 (2H, м), 1,81-1,69 (2H, м), 1,35 (3H, т)
10	126 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,87 (2H, дл), 7,64-7,52 (2H, м), 7,17-7,05 (3H, м), 6,68 (1H, с), 4,76 (1H, д), 4,21 (1H, д), 3,62 (3H, с), 3,50-3,25 (2H, м), 3,08 (1H, т), 2,82-2,69 (3H, м), 2,69-2,51 (5H, м), 1,90 (2H, д), 1,85-1,73 (4H, м), 1,60 (2H, квин), 1,35 (3H, т)
	127 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,90-7,82 (2H, м), 7,60 (1H, с), 7,56 (1H, д), 7,18-7,05 (3H, м), 6,67 (1H, с), 4,78 (1H, д), 3,88 (1H, д), 3,62 (3H, с), 3,43 (2H, д), 3,09 (1H, ушир. т), 2,82-2,71 (3H, м), 2,66 (1H, ушир. т), 2,46 (3H, с), 1,91 (2H, д), 1,71-1,54 (2H, м), 1,34 (3H, т)
15	128 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,93-7,78 (2H, м), 7,67-7,51 (2H, м), 7,20-7,03 (3H, м), 6,68 (1H, с), 4,72 (1H, д), 4,55-4,36 (1H, м), 3,94 (1H, д), 3,85-3,70 (2H, м), 3,62 (3H, с), 3,49-3,28 (2H, м), 3,22-3,00 (2H, м), 2,85-2,68 (3H, м), 2,67-2,25 (2H, м), 1,89 (2H, д), 1,76-1,46 (2H, м), 1,34 (3H, т)
	129 ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,85 (2H, дл), 7,64-7,50 (2H, м), 7,17-7,02 (3H, м), 6,67 (1H, с), 4,74 (1H, д), 4,23 (1H, д), 3,61 (3H, с), 3,22-2,98 (3H, м), 2,82-2,69 (3H, м), 2,60 (1H, т), 2,29 (6H, с), 1,89 (2H, д), 1,73-1,45 (2H, м), 1,33 (3H, т)
	130 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,86 (2H, дл), 7,60 (1H, с), 7,55 (1H, д), 7,17-7,04 (3H, м), 6,67 (1H, с), 4,82-4,72 (1H, м), 3,99 (1H, д), 3,61 (3H, с), 3,12 (1H, т), 2,84-2,68 (5H, м), 2,67-2,56 (3H, м), 2,36 (6H, с), 1,90 (2H, т), 1,68-1,51 (2H, м), 1,33 (3H, т)
20	131 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,86 (2H, дл), 7,62-7,55 (2H, м), 7,15-7,05 (3H, м), 6,68 (1H, с), 4,72 (1H, д), 3,92 (1H, д), 3,74 (4H, т), 3,62 (3H, с), 3,47 (2H, кв), 3,10 (1H, ушир. т), 2,75 (3H, кв), 2,62 (1H, ушир. т), 1,91 (2H, д), 1,70-1,51 (2H, м), 1,34 (3H, т)
	132 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,85 (2H, дл), 7,60 (1H, с), 7,55 (1H, д), 7,17-7,02 (3H, м), 6,67 (1H, с), 4,76 (1H, д), 3,96 (1H, д), 3,61 (3H, с), 3,24 (1H, ушир. с) NH, 3,11 (1H, т), 2,92 (2H, т), 2,80-2,71 (3H, м), 2,69-2,61 (3H, м), 2,49 (3H, с), 1,96-1,82 (2H, м), 1,69-1,50 (2H, м), 1,33 (3H, т)
25	133 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,90-7,82 (2H, м), 7,62-7,56 (2H, м), 7,17-7,06 (3H, м), 6,68 (1H, с), 5,24 (0,5H, квин), 5,09 (0,5H, квин), 4,73 (1H, д), 4,01-3,76 (3H, м), 3,62 (3H, с), 3,42 (2H, кв), 3,33 (1H, дл), 3,27 (1H, дл), 3,10 (1H, т), 2,82-2,69 (3H, м), 2,61 (1H, т), 1,90 (2H, д), 1,74-1,50 (2H, м), 1,35 (3H, т)
	134 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,85 (2H, дл), 7,65-7,58 (2H, м), 7,23 (1H, д), 7,10 (2H, т), 6,68 (1H, с), 4,13 (1H, т), 4,07-3,96 (2H, м), 3,87 (1H, дл), 3,61 (3H, с), 3,20-3,10 (1H, м), 3,01-2,88 (2H, м), 2,76 (2H, кв), 2,63-2,51 (1H, м), 2,04-1,84 (7H, м), 1,77 (2H, т), 1,35 (3H, т)
30	135 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,50-8,43 (1H, м), 7,93-7,87 (2H, м), 7,85 (1H, с), 7,83-7,76 (1H, м), 7,12 (2H, т), 4,00 (2H, ушир. д), 3,61 (3H, с), 2,99 (2H, кв), 2,88-2,78 (6H, м), 2,09-1,99 (2H, м), 1,93-1,79 (2H, м), 1,54 (3H, т)
	136 ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,23-8,12 (2H, м), 7,68-7,53 (2H, м), 7,25-7,13 (3H, м), 3,98 (2H, д), 3,65 (3H, с), 2,89-2,70 (8H, м), 2,10-1,94 (2H, м), 1,94-1,77 (2H, м), 1,38 (3H, т)
	137 ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,10 (1H, с), 7,75 (2H, т), 7,54 (1H, д), 7,36 (1H, д), 7,25 (2H, т), 3,68 (2H, д), 3,50 (3H, с), 3,30 (2H, с) NH ₂ , 2,89 (3H, с), 2,82-2,71 (3H, м), 2,63 (2H, кв), 1,92-1,83 (2H, м), 1,81-1,71 (2H, м), 1,25 (3H, т)
35	138 ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 8,16 (2H, дл), 7,58-7,36 (3H, м), 7,26 (2H, т), 4,61-4,53 (1H, м), 4,54-4,42 (1H, м), 4,21 (1H, дл), 4,05 (1H, дл), 3,77 (1H, дл), 3,66 (3H, с), 3,20-3,09 (6H, м), 2,76-2,62 (6H, м), 1,33 (3H, т)
	139 ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 8,16 (2H, дл), 7,51-7,38 (3H, м), 7,26 (2H, т), 4,37-4,28 (1H, м), 4,09-3,99 (2H, м), 3,81-3,72 (1H, м), 3,70-3,63 (5H, м), 3,15 (4H, д), 3,11 (2H, с), 2,83-2,64 (7H, м), 1,33 (3H, т)
40	140 ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,22-8,10 (2H, м), 7,52 (1H, д), 7,23-7,14 (3H, м), 7,10 (1H, д), 3,62 (3H, с), 3,24 (2H, д), 3,16-3,06 (7H, м), 2,95 (3H, с), 2,79-2,65 (6H, м), 1,35 (3H, т)
	141 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,22-8,12 (2H, м), 7,63-7,54 (2H, м), 7,24 (1H, дл), 7,19 (2H, т), 4,74-4,66 (1H, м), 4,49-4,42 (1H, м), 4,29 (1H, дл), 4,11 (1H, дл), 3,90 (1H, дл), 3,64 (3H, с), 3,08-2,99 (4H, м), 2,75 (2H, кв), 2,57-2,47 (1H, м), 2,23-2,14 (2H, м), 1,89-1,77 (4H, м), 1,36 (3H, т)
	142 ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,19-8,11 (2H, м), 7,59-7,52 (2H, м), 7,24 (1H, д), 7,21-7,13 (2H, м), 4,51 (1H, дл), 3,71-3,57 (5H, м), 3,56-3,46 (1H, м), 3,19-3,00 (4H, м), 2,73 (2H, кв), 2,57-2,46 (1H, м), 2,28-2,08 (4H, м), 2,09-1,94 (1H, м), 1,87-1,76 (4H, м), 1,34 (3H, т)
45	142 ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,89 (2H, дл), 7,48-7,42 (1H, м), 7,40-7,28 (2H, м), 7,11 (2H, т), 6,94 (1H, с), 4,66 (2H, т), 4,33 (2H, т), 3,61 (3H, с), 3,19 (2H, с), 3,17-3,03 (4H, м), 2,74-2,61 (6H, м), 1,30 (3H, т)
	143 ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 8,15 (2H, дл), 7,95 (1H, с), 7,52 (2H, дл), 7,25 (2H, т), 4,39 (1H, д), 3,67-3,58 (4H, м), 3,57-3,41 (3H, м), 3,23-3,14 (2H, м), 3,11-3,00 (2H, м), 2,74 (2H, кв), 2,67-2,57 (1H, м), 2,29-2,17 (2H, м), 2,06-1,91 (2H, м), 1,89-1,76 (4H, м), 1,34 (3H, т)

	144	^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,22-8,12 (2H, м), 7,64-7,53 (2H, м), 7,27-7,23 (1H, м), 7,19 (2H, т), 4,33-4,26 (1H, м), 4,13-4,04 (2H, м), 3,86-3,77 (3H, м), 3,64 (3H, с), 3,16-3,07 (4H, м), 2,87-2,80 (1H, м), 2,75 (2H, кв), 2,64-2,55 (1H, м), 2,47-2,34 (2H, м), 1,90-1,84 (4H, м), 1,37 (3H, т)
5	145	^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,21-8,12 (2H, м), 7,63-7,50 (2H, м), 7,24 (1H, дд), 7,18 (2H, т), 3,63 (3H, с), 3,23 (2H, с), 3,11-3,03 (5H, м), 2,95 (3H, с), 2,75 (2H, кв), 2,60-2,49 (1H, м), 2,34-2,22 (2H, м), 1,90-1,80 (4H, м), 1,36 (3H, т)
	146	^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ м.д. 7,70 (2H, дд), 7,47-7,41 (1H, м), 7,40-7,30 (2H, м), 7,17 (2H, т), 4,56 (2H, с), 4,32 (1H, т), 4,09-3,98 (2H, м), 3,76 (1H, дд), 3,67 (2H, д), 3,55 (3H, с), 3,18-3,05 (6H, м), 2,83-2,74 (1H, м), 2,74-2,62 (6H, м), 1,32 (3H, т)
	147	^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,78-7,71 (2H, м), 7,63 (1H, с), 7,59 (1H, д), 7,21-7,10 (3H, м), 4,69 (2H, с), 3,96 (2H, д), 3,57 (3H, с), 2,83 (3H, с), 2,81-2,70 (4H, м), 2,69-2,59 (1H, м), 2,03-1,94 (2H, м), 1,91-1,77 (2H, м), 1,34 (3H, т)
10	148	^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,85-7,75 (2H, м), 7,68-7,58 (2H, м), 7,30 (2H, дд), 7,20 (1H, дд), 4,71 (2H, с), 3,97 (2H, д), 3,57 (3H, с), 2,83 (3H, с), 2,76 (4H, м), 2,71-2,57 (1H, м), 1,99 (2H, д), 1,85 (2H, ушир. кв), 1,35 (3H, т)
	149	^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,80-7,71 (2H, м), 7,61 (1H, ушир. с), 7,54 (1H, д), 7,19-7,09 (3H, м), 4,68 (2H, с), 3,93 (2H, д), 3,56 (3H, с), 3,06-2,97 (2H, м), 2,94-2,81 (2H, м), 2,77-2,58 (3H, м), 2,44 (2H, т), 2,25 (6H, с), 2,08-1,98 (4H, м), 1,89-1,71 (2H, м), 1,32 (3H, т)
	150	^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,91 (2H, д), 7,71 (2H, д), 7,63 (1H, с), 7,55 (1H, д), 7,16 (1H, дд), 4,72 (2H, с), 3,95 (2H, д), 3,57 (3H, с), 2,88-2,56 (8H, м), 2,04-1,74 (4H, м), 1,30 (3H, т)
15	151	^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,76 (2H, дд), 7,60 (1H, с), 7,47 (1H, д), 7,19-7,08 (3H, м), 4,66 (2H, с), 3,53 (3H, с), 3,46 (4H, кв), 3,13 (2H, с), 3,04 (2H, ушир. д), 2,71-2,60 (2H, м), 2,54-2,44 (1H, м), 2,27-2,14 (2H, м), 1,99-1,89 (2H, м), 1,88-1,75 (6H, м), 1,28 (3H, т)
	152	^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,74 (2H, дд), 7,60 (1H, с), 7,48 (1H, д), 7,19-7,08 (3H, м), 4,66 (2H, с), 4,29-4,21 (1H, м), 4,03 (2H, ушир. т), 3,81-3,72 (3H, м), 3,54 (3H, с), 3,07-2,96 (4H, м), 2,84-2,73 (1H, м), 2,68 (2H, кв), 2,56-2,43 (1H, м), 2,28-2,13 (2H, м), 1,80 (4H, ушир. с.), 1,29 (3H, т)
20	153	^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,79-7,72 (2H, м), 7,60 (1H, с), 7,53 (1H, д), 7,19-7,08 (3H, м), 4,75 (1H, д), 4,68 (2H, с), 4,25 (1H, д), 3,56 (3H, с), 3,24-3,03 (3H, м), 2,81-2,58 (4H, м), 2,32 (6H, с), 1,91 (2H, д), 1,71-1,52 (2H, м), 1,33 (3H, т)
	154	^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,76 (2H, дд), 7,60 (1H, с), 7,53 (1H, д), 7,18-7,10 (3H, м), 4,81 (1H, д), 4,68 (2H, с), 3,99 (1H, д), 3,56 (3H, с), 3,12 (1H, т), 2,82-2,54 (4H, м), 2,38 (2H, кв), 1,99-1,83 (2H, м), 1,80-1,50 (2H, м), 1,32 (3H, т), 1,17 (3H, т)
25	155	^1H -ЯМР (400 МГц, MeOD-d_4) δ м.д. 7,78-7,64 (2H, м), 7,43 (1H, д), 7,40-7,32 (2H, м), 7,17 (2H, т), 4,56 (2H, с), 3,55 (3H, с), 3,28 (2H, с), 3,18-3,10 (4H, м), 3,09 (3H, с), 2,93 (3H, с), 2,74-2,65 (6H, м), 1,31 (3H, т)
	156	^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,74 (2H, дд), 7,60 (1H, с), 7,52 (1H, д), 7,21-7,09 (3H, м), 4,73-4,65 (3H, м), 4,50-4,43 (1H, м), 4,27 (1H, дд), 4,10 (1H, дд), 3,89 (1H, дд), 3,56 (3H, с), 3,05 (2H, с), 3,01 (2H, д), 2,74 (2H, кв), 2,55-2,46 (1H, м), 2,25-2,14 (2H, м), 1,89-1,80 (2H, м), 1,74-1,56 (2H, м), 1,34 (3H, т)
	157	^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,75 (2H, дд), 7,61 (1H, с), 7,53 (1H, д), 7,22-7,11 (3H, м), 4,67 (2H, с), 3,56 (3H, с), 3,21 (2H, с), 3,09 (3H, с), 3,08-3,00 (2H, м), 2,96 (3H, с), 2,74 (2H, кв), 2,58-2,46 (1H, м), 2,27-2,17 (2H, м), 1,89-1,79 (4H, м), 1,35 (3H, т)
30	158	^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,79 (2H, дд), 7,58 (1H, д), 7,22 (1H, дд), 7,17-7,11 (3H, м), 3,63 (3H, с), 3,30 (2H, д), 3,19-3,11 (4H, м), 3,07 (3H, с), 2,95 (3H, с), 2,85-2,71 (6H, м), 1,36 (3H, т)
	159	^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,86-7,73 (2H, м), 7,67-7,53 (2H, м), 7,26-7,24 (1H, м), 7,15 (2H, т), 4,73-4,65 (1H, м), 4,49-4,40 (1H, м), 4,29 (1H, дд), 4,11 (1H, дд), 3,92 (1H, дд), 3,64 (3H, с), 3,13 (4H, ушир. с), 2,82-2,71 (2H, м), 2,62-2,51 (1H, м), 2,39-2,24 (2H, м), 1,88 (4H, ушир. с), 1,38 (3H, т)
35	160	^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,84-7,75 (2H, м), 7,67-7,57 (2H, м), 7,23 (1H, дд), 7,15 (2H, т), 4,03-3,93 (2H, м), 3,65 (3H, с), 2,85-2,72 (7H, м), 2,73-2,59 (1H, м), 2,07-1,95 (2H, м), 1,88 (2H, кв. д), 1,38 (3H, т)
	161	^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,63-7,59 (1H, м), 7,51-7,44 (2H, м), 7,40-7,33 (1H, м), 7,21 (1H, д), 7,11 (1H, дд), 3,51 (3H, с), 3,13 (8H, ушир. с), 2,75 (2H, кв), 2,22 (3H, с), 1,35 (3H, т)
40	162	^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,62 (1H, дд), 7,54 (1H, д), 7,46 (1H, дд), 7,42-7,33 (1H, м), 7,19 (2H, с), 4,68 (1H, ушир. с), 4,52-4,41 (1H, м), 4,29 (1H, дд), 4,13 (1H, дд), 3,91 (1H, дд), 3,52 (3H, с), 3,17-3,02 (6H, м), 2,82-2,64 (6H, м), 2,24 (3H, с), 1,37 (3H, т)
	163	^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7,61 (2H, дд), 7,47 (1H, дд), 7,33-7,43 (1H, м), 7,05-7,24 (2H, м), 3,53 (3H, с), 3,04-3,18 (6H, м), 2,86 (3H, д), 2,64-2,83 (6H, м), 2,24 (3H, с), 1,39 (3H, т)
	164	^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,05 (1H, дд), 7,62 (1H, д), 7,45 (1H, дд), 7,38 (1H, м), 7,16-7,25 (3H, м), 5,36-5,45 (0,5H, м), 5,18-5,25 (0,5H, м), 4,45-4,61 (1H, м), 4,24-4,44 (2H, м), 4,05-4,23 (1H, м), 3,62 (3H, с), 3,05-3,17 (6H, м), 2,64-2,82 (6H, м), 1,37 (3H, т)
45	165	^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,04 (1H, дд), 7,65 (1H, д), 7,45 (1H, дд), 7,37 (1H, дд), 7,26-7,16 (3H, м), 4,58 (2H, т), 4,36 (2H, т), 3,62 (3H, с), 3,19 (2H, с), 3,16-3,07 (4H, м), 2,78 (2H, кв), 2,72-2,63 (4H, м), 1,38 (3H, т)
	166	^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,07 (1H, дд), 7,57-7,32 (3H, м), 7,22-7,09 (3H, м), 4,77-4,62 (1H, м), 4,46 (1H, т), 4,28 (1H, дд), 4,11 (1H, дд), 3,90 (1H, дд), 3,61 (3H, с), 3,18-3,03 (6H, м), 2,82-2,61 (6H, м), 1,34 (3H, т)

	167	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,06 (1H, дд), 7,62 (1H, д), 7,45 (1H, дд), 7,41-7,34 (1H, м), 7,25-7,16 (3H, м), 4,24 (2H, т), 4,06 (2H, т), 3,61 (3H, с), 3,18-3,05 (6H, м), 2,81-2,67 (6H, м), 2,29 (2H, квин), 1,37 (3H, т)
	168	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,07 (1H, дд), 7,59 (1H, д), 7,44 (1H, дд), 7,37 (1H, дд), 7,24-7,15 (3H, м), 3,61 (3H, с), 3,26 (2H, с), 3,18-3,03 (7H, м), 2,95 (3H, с), 2,81-2,68 (6H, м), 1,35 (3H, т)
5	169	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,03 (1H, дд), 7,68 (1H, д), 7,45 (1H, дд), 7,38 (1H, дд), 7,22-7,17 (2H, м), 7,11-7,01 (1H, м), 3,62 (3H, с), 3,17-3,07 (6H, м), 2,85 (3H, д), 2,79 (2H, кв), 2,76-2,68 (4H, м), 1,38 (3H, т)
	170	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,09 (1H, дд), 7,61 (1H, с), 7,54 (1H, д), 7,45 (1H, дд), 7,41-7,34 (1H, м), 7,23-7,16 (2H, м), 4,74-4,65 (1H, м), 4,51-4,41 (1H, м), 4,36-4,23 (1H, м), 4,19-4,07 (1H, м), 3,98-3,83 (1H, м), 3,62 (3H, с), 3,10-2,96 (4H, м), 2,76 (2H, кв), 2,60-2,44 (1H, м), 2,27-2,15 (2H, м), 1,84 (4H, ушир. с), 1,35 (3H, т)
10	171	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 8,10-8,01 (1H, м), 7,90 (1H, с), 7,63 (1H, дд), 7,56-7,46 (2H, м), 7,42 (1H, дд), 7,30 (1H, с), 3,64 (3H, с), 3,26 (2H, с), 3,10 (3H, с), 3,09-2,99 (2H, м), 2,94 (3H, с), 2,74 (2H, кв), 2,68-2,57 (1H, м), 2,30-2,18 (2H, м), 1,90-1,79 (4H, м), 1,33 (3H, т)
	172	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,86 (1H, с), 7,70-7,64 (2H, м), 7,56-7,48 (2H, м), 7,43-7,38 (1H, м), 4,62-4,55 (1H, м), 4,54-4,47 (1H, м), 4,22 (1H, дд), 4,07 (1H, дд), 3,78 (1H, дд), 3,53 (3H, с), 3,10 (2H, с), 3,02 (2H, ушир. д), 2,74 (2H, кв), 2,69-2,58 (1H, м), 2,28-2,19 (5H, м), 1,90-1,79 (4H, м), 1,34 (3H, т)
15	173	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,36 (1H, дд), 7,62-7,55 (2H, м), 7,52 (1H, дд), 7,43-7,35 (1H, м), 7,23 (1H, дд), 4,73-4,64 (1H, м), 4,51-4,42 (1H, м), 4,29 (1H, дд), 4,12 (1H, дд), 3,90 (1H, дд), 3,71 (3H, с), 3,11-3,01 (4H, м), 2,75 (2H, кв), 2,58-2,48 (1H, м), 2,29-2,18 (2H, м), 1,92-1,78 (4H, м), 1,35 (3H, т)
	174	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ м.д. 8,04 (1H, с), 7,96-7,90 (2H, м), 7,61-7,55 (1H, м), 7,37 (1H, дд), 7,28-7,20 (3H, м), 3,58 (3H, с), 3,14 (2H, с), 3,01 (3H, с), 2,91 (6H, ушир. с), 2,79 (3H, с), 2,60-2,54 (1H, м), 2,12-2,05 (2H, м), 1,73-1,62 (4H, м)
	175	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,71 (2H, дд), 7,64 (1H, с), 7,56 (1H, д), 7,21 (1H, дд), 7,14 (2H, т), 4,68 (2H, ушир. д), 3,96 (2H, ушир. д), 3,09-3,05 (2H, м), 2,98-2,91 (1H, м), 2,89-2,73 (6H, м), 2,68-2,61 (1H, м), 2,28-2,16 (1H, ушир. с), 2,01-1,95 (2H, м), 1,91-1,78 (2H, м)
20	176	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d) δ м.д. 7,99 (1H, с), 7,96-7,91 (2H, м), 7,50 (1H, д), 7,36 (1H, ушир. с) NH, 7,32 (1H, д), 7,27-7,21 (3H, м), 6,78 (1H, ушир. с) NH, 3,55 (3H, с), 3,10 (2H, с), 3,01 (3H, с), 2,90 (2H, д), 2,87-2,65 (5H, м), 2,60-2,42 (3H, м), 2,12-2,04 (2H, м), 1,75-1,60 (4H, м)
	177	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,92-7,83 (2H, м), 7,48 (1H, д), 7,15-7,04 (2H, м), 6,86 (1H, д), 6,73 (1H, дд), 6,68 (1H, с), 4,12 (2H, т), 4,01-3,90 (1H, м), 3,60 (3H, с), 3,41 (2H, кв), 2,72 (2H, кв), 1,78 (2H, ушир. с) NH ₂ , 1,34 (3H, т)
25	178	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,86 (2H, дд), 7,45 (1H, д), 7,10 (2H, т), 6,85 (1H, д), 6,73 (1H, дд), 6,67 (1H, с), 4,76-4,64 (1H, м), 4,33-4,21 (2H, м), 4,03 (2H, ушир. т), 3,98 (1H, дд), 3,90 (1H, дд), 3,80-3,69 (1H, м), 3,59 (3H, с), 3,56-3,45 (2H, м), 3,20 (2H, с), 2,71 (2H, кв), 1,32 (3H, т)
	179	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,87 (2H, дд), 7,49 (1H, д), 7,42 (1H, д) NH, 7,10 (2H, т), 6,88 (1H, д), 6,72 (1H, дд), 6,68 (1H, с), 4,86 (1H, д), 4,46 (1H, т), 4,19 (2H, тд), 3,71 (2H, дд), 3,66-3,54 (5H, м), 3,17 (2H, с), 3,14-3,04 (2H, м), 2,73 (2H, кв), 1,34 (3H, т)
30	180	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,86 (2H, дд), 7,50 (1H, д), 7,18 (1H, с), 7,17-7,06 (3H, м), 6,67 (1H, с), 3,67-3,62 (2H, м), 3,61 (3H, с), 3,09-3,04 (4H, м), 2,77-2,57 (8H, м), 1,33 (3H, т)
	181	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,90 (2H, дд), 7,47 (1H, д), 7,42-7,29 (2H, м), 7,12 (2H, т), 6,95 (1H, с), 3,81 (4H, ушир. т), 3,61 (3H, с), 3,12-2,94 (4H, м), 2,70 (2H, кв), 1,31 (3H, т)
	182	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,94-7,85 (2H, м), 7,56 (1H, дд), 7,49 (1H, дд), 7,40 (1H, дд), 7,11 (2H, т), 6,95 (1H, с), 3,71-3,64 (4H, м), 3,62 (3H, с), 3,22-3,16 (4H, м), 2,71 (2H, кв), 1,31 (3H, т)
35	183 (Gen-10-a)	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 8,31-8,28 (1H, м), 7,88-7,84 (2H, м), 7,72 (1H, дд), 7,54 (1H, дд), 7,41-7,35 (2H, м), 7,02 (1H, с), 3,98-3,93 (2H, м), 3,62 (3H, с), 3,56-3,52 (2H, м), 2,72 (2H, кв), 1,32 (3H, т)
	184	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 8,39-8,28 (1H, м), 7,84 (2H, д), 7,71 (1H, дд), 7,57 (1H, дд), 7,40-7,33 (2H, м), 7,00 (1H, с), 4,18 (2H, кв), 4,01 (2H, с), 3,93-3,86 (2H, м), 3,67-3,57 (5H, м), 2,72 (2H, кв), 1,31 (3H, т), 1,25 (3H, т)
	185	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,83-7,72 (4H, м), 7,51 (1H, д), 7,38 (2H, д), 6,81 (1H, с), 6,19-6,09 (1H, м), 3,98 (2H, ушир. д), 3,71-3,56 (5H, м), 3,56-3,46 (2H, м), 2,86 (3H, с), 2,66-2,57 (2H, м)
40	186	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,64-7,57 (4H, м), 7,22-7,14 (3H, м), 3,97 (2H, д), 3,72 (2H, д), 3,56 (3H, с), 2,85-2,72 (7H, м), 2,71-2,60 (1H, м), 2,06-1,95 (2H, м), 1,86 (2H, кв. д), 1,37 (3H, т)
	187	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,41 (1H, д), 8,05-7,90 (2H, м), 7,65-7,42 (2H, м), 7,28 (1H, дд), 7,13 (3H, д), 6,03 (1H, т), 4,00-3,87 (2H, м), 3,62 (3H, с), 3,47 (2H, т), 2,82 (3H, с), 2,73 (2H, кв), 2,64-2,43 (2H, м), 1,28 (3H, т)
	188	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,18 (2H, д), 7,58 (1H, д), 7,43 (2H, д), 7,23-7,13 (2H, м), 3,67 (3H, с), 3,44-3,36 (4H, м), 3,22-3,09 (4H, м), 2,83 (3H, с), 2,74 (2H, кв), 1,35 (3H, т)
45	189	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,01-7,97 (2H, м), 7,67 (1H, с), 7,59 (1H, д), 7,34 (1H, дд), 7,14 (2H, т), 6,10 (1H, с), 3,98 (2H, ушир. с), 3,63 (3H, с), 3,52 (2H, кв), 2,86 (3H, с), 2,76 (2H, д), 2,62 (2H, ушир. с), 1,35 (3H, т)
	190	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,24 (2H, дд), 7,67 (1H, с), 7,56 (1H, д), 7,41 (1H, дд), 7,14 (2H, т), 6,08 (1H, ушир. с), 3,67 (3H, с), 3,31 (2H, с), 3,27 (2H, ушир. с), 3,08 (3H, с), 2,95 (3H, с), 2,83-2,49 (4H, м), 2,54-2,45 (2H, м), 1,35 (3H, т)

	191	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,28-8,20 (2H, м), 7,61-7,53 (2H, м), 7,21 (1H, дд), 7,14 (2H, т), 3,67 (3H, с), 3,19 (2H, с), 3,08 (3H, с), 3,03 (2H, ушир. д), 2,95 (3H, с), 2,74 (2H, кв), 2,56-2,42 (1H, м), 2,24-2,15 (2H, м), 1,92-1,68 (4H, м), 1,35 (3H, т)
5	192	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,92-7,80 (2H, м), 7,64 (1H, с), 7,47 (1H, д), 7,17 (1H, с), 7,13-7,05 (3H, м), 7,01 (1H, с), 6,66 (1H, с), 3,66 (2H, с), 3,59 (3H, с), 3,08 (4H, д), 2,77-2,65 (6H, м), 1,32 (3H, т)
	193	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,99 (2H, д), 7,73 (1H, с), 7,66 (2H, д), 7,59 (1H, дд), 7,35 (1H, дд), 6,88 (1H, с), 6,13-6,08 (1H, м), 3,96 (2H, д), 3,64 (3H, с), 3,56-3,43 (2H, м), 2,85 (3H, с), 2,76 (2H, кв), 2,64-2,56 (2H, м), 1,36 (3H, т)
	194	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,87 (2H, дд), 7,62 (1H, с), 7,56 (1H, д), 7,18 (1H, дд), 7,11 (2H, т), 6,69 (1H, с), 3,63 (3H, с), 2,99 (2H, с), 2,91 (2H, д), 2,82-2,68 (3H, м), 2,57-2,45 (1H, м), 2,24 (2H, ушир. т), 1,86 (2H, д), 1,77-1,66 (2H, м), 1,35 (3H, т), 0,85-0,74 (2H, м), 0,57-0,48 (2H, м)
10	195	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,90-7,84 (2H, м), 7,61 (1H, с), 7,57 (1H, д), 7,18 (1H, дд), 7,10 (2H, т), 6,67 (1H, с), 4,71-4,61 (1H, м), 3,65-3,58 (4H, м), 3,31-3,24 (1H, т), 3,13 (1H, ушир. д), 3,00 (1H, ушир. д), 2,88 (3H, с), 2,75 (2H, кв), 2,68 (2H, дд), 2,55-2,46 (1H, м), 2,36-2,18 (2H, м), 1,86-1,70 (4H, м), 1,34 (3H, т)
	196	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,87 (2H, дд), 7,60 (1H, с), 7,54 (1H, д), 7,17 (1H, дд), 7,10 (2H, т), 6,67 (1H, с), 5,23-5,08 (1H, м) NH, 4,79 (1H, квин), 3,67 (1H, т), 3,61 (3H, с), 3,37 (1H, т), 3,09 (1H, ушир. д), 2,99 (1H, ушир. д), 2,79-2,69 (3H, м), 2,68-2,60 (1H, м), 2,54-2,43 (1H, м), 2,34-2,17 (2H, м), 1,86-1,65 (4H, м), 1,34 (3H, т)
15	197	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,86 (2H, дд), 7,60 (1H, с), 7,54 (1H, д), 7,16 (1H, дд), 7,10 (2H, т), 6,67 (1H, с), 5,10-4,86 (1H, м) NH, 4,79 (1H, квин), 3,67 (1H, т), 3,61 (3H, с), 3,37 (1H, т), 3,09 (1H, ушир. с), 2,99 (1H, ушир. с), 2,79-2,60 (4H, м), 2,55-2,42 (1H, м), 2,34-2,17 (2H, м), 1,86-1,67 (4H, м), 1,34 (3H, т)
	198	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 7,95-7,90 (3H, м), 7,66 (1H, с), 7,51 (1H, д), 7,31-7,20 (4H, м), 4,34 (1H, т), 4,01-3,97 (1H, м), 3,96-3,88 (1H, м), 3,54 (3H, с), 2,96-2,88 (2H, м), 2,63-2,38 (3H, м), 2,38-2,35 (2H, м), 2,09-1,93 (2H, м), 1,72-1,56 (4H, м), 1,21 (3H, т)
20	199	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,28-8,19 (2H, м), 7,77-7,68 (2H, м), 7,46 (1H, дд), 7,14 (2H, т), 6,15-6,08 (1H, м), 4,01-3,95 (2H, м), 3,69 (3H, с), 3,58-3,44 (2H, м), 2,86 (3H, с), 2,79 (2H, кв), 2,68-2,57 (2H, м), 1,35 (3H, т)
	200	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,87-7,83 (2H, м), 7,54 (1H, д), 7,21 (1H, д), 7,13-7,06 (3H, м), 6,67 (1H, с), 3,78 (2H, т), 3,65 (2H, т), 3,60 (3H, с), 3,09-3,03 (4H, м), 2,73 (2H, кв), 2,43 (3H, с), 1,33 (3H, т)
	201	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,85 (2H, дд), 7,53 (1H, д), 7,22 (1H, д), 7,15-7,01 (3H, м), 6,67 (1H, с), 6,49 (1H, д) NH, 4,48 (1H, дд), 3,84-3,74 (2H, м), 3,60 (5H, ушир. с), 3,12-2,96 (4H, м), 2,73 (2H, кв), 2,50-2,28 (3H, м), 2,16-2,06 (1H, м), 1,33 (3H, т)
25	202	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,86 (2H, дд), 7,54 (1H, д), 7,24-7,04 (4H, м), 6,68 (1H, с), 3,84 (4H, ушир. т), 3,61 (3H, с), 3,04 (4H, ушир. т), 2,73 (2H, кв), 1,33 (3H, т), 1,07-0,99 (2H, м), 0,86-0,77 (2H, м)
	203	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,85 (2H, дд), 7,56 (1H, д), 7,22 (1H, д), 7,17-7,03 (3H, м), 6,68 (1H, с), 4,52-4,43 (1H, м), 3,93-3,70 (2H, м), 3,66-3,51 (5H, м), 3,13-2,97 (4H, м), 2,74 (2H, кв), 1,40-1,28 (6H, м)
30	204	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,87-7,81 (2H, м), 7,53 (1H, дд), 7,20 (1H, д), 7,14-7,05 (3H, м), 7,04 (1H, ушир. с) NH, 6,66 (1H, с), 5,59 (1H, ушир. с) NH, 4,24 (2H, т), 3,80 (2H, т), 3,59 (3H, с), 2,72 (2H, кв), 3,11-3,05 (4H, м), 1,33 (3H, т)
	205	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,85 (2H, дд), 7,54 (1H, д), 7,35-7,18 (6H, м), 7,14-7,02 (3H, м), 6,68 (1H, с), 4,56 (1H, д), 4,35 (1H, дд), 3,88-3,69 (2H, м), 3,67-3,50 (6H, м), 3,46-3,29 (2H, м), 3,10-2,91 (4H, м), 2,85-2,60 (4H, м), 1,33 (3H, т)
	206	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 8,33 (1H, дд), 7,84-7,81 (2H, м), 7,70 (1H, дд), 7,58 (1H, дд), 7,36-7,34 (2H, м), 7,00 (1H, с), 4,49-4,45 (2H, м), 4,09-4,04 (2H, м), 3,60 (3H, с), 2,72 (2H, кв), 1,32 (3H, с)
35	207	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 8,03 (1H, дд), 7,85 (2H, д), 7,56 (1H, дд), 7,46 (1H, дд), 7,37 (2H, д), 7,03 (1H, с), 3,71-3,65 (2H, м), 3,61 (3H, с), 3,29-3,23 (2H, м), 2,73 (2H, кв), 2,30-2,21 (2H, м), 1,92-1,83 (2H, м), 1,32 (3H, т)
	208	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,92-7,84 (3H, м), 7,61 (1H, дд), 7,52 (1H, д), 7,14-7,07 (2H, м), 6,93 (1H, с), 6,81-6,75 (2H, м), 6,64-6,62 (1H, м), 6,28-6,18 (1H, м), 4,16-4,14 (2H, м), 3,70 (2H, т), 3,62 (3H, с), 2,72 (2H, кв), 2,64-2,44 (2H, м), 1,29 (3H, т)
	209	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,95 (1H, с), 7,91-7,81 (2H, м), 7,62 (1H, дд), 7,54 (1H, дд), 7,42-7,33 (2H, м), 7,04 (1H, с), 6,25 (1H, т), 3,95-3,91 (2H, м), 3,63 (3H, с), 3,47 (2H, тд), 2,87 (3H, с), 2,73 (2H, кв), 2,67-2,50 (2H, м), 1,32 (3H, т)
40	210	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,95 (1H, с), 7,90-7,80 (2H, м), 7,62 (1H, дд), 7,54 (1H, дд), 7,43-7,33 (2H, м), 7,04 (1H, с), 6,28-6,20 (1H, м), 4,24-4,15 (2H, м), 3,80-3,67 (2H, м), 3,63 (3H, с), 2,73 (2H, кв), 2,69-2,55 (2H, м), 1,32 (3H, т)
	211	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,91 (2H, дд), 7,48-7,31 (3H, м), 7,12 (2H, т), 6,95 (1H, с), 3,77-3,68 (1H, м), 3,61 (3H, с), 3,51-3,40 (2H, м), 2,87-2,74 (2H, м), 2,69 (2H, кв), 2,02-1,90 (2H, м), 1,73-1,59 (2H, м), 1,31 (3H, т)
	212	¹ H-ЯМР (300 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,92-7,84 (2H, м), 7,50-7,31 (5H, м), 7,04 (1H, с), 3,71 (2H, т), 3,62 (3H, с), 3,18-3,05 (4H, м), 2,76-2,66 (6H, м), 2,60 (2H, т), 1,32 (3H, т)
45	213	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,87 (2H, д), 7,57 (1H, ушир. д), 7,50 (1H, д), 7,43-7,36 (3H, м), 7,04 (1H, с), 3,71-3,64 (4H, м), 3,62 (3H, с), 3,24-3,17 (4H, м), 2,70 (2H, кв), 1,31 (3H, т)
	214	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,90-7,86 (3H, м), 7,60 (1H, дд), 7,51 (1H, д), 7,12-7,07 (2H, м), 6,93 (1H, с), 6,18 (1H, ушир. с), 4,04 (2H, ушир. с), 3,61 (3H, с), 3,59 (2H, т), 2,71 (2H, кв), 2,55-2,38 (2H, м), 1,45 (9H, т), 1,31 (3H, т)

215	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,94-7,82 (3H, м), 7,52 (1H, д), 7,38 (1H, дд), 7,11 (2H, т), 6,94 (1H, с), 4,66 (1H, д), 4,07 (1H, д), 3,62 (3H, с), 3,16 (1H, т), 2,89 (1H, т), 2,79-2,57 (3H, м), 2,42 (2H, кв), 1,88 (2H, т), 1,77-1,51 (2H, м), 1,31 (3H, т), 1,11 (3H, т)
216 (Gen-10-с)	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 7,90-7,83 (2H, м), 7,61 (1H, с), 7,55 (1H, д), 7,18 (1H, дд), 7,10 (2H, т), 6,67 (1H, с), 3,61 (3H, с), 3,21-3,14 (2H, м), 3,82-3,67 (4H, м), 2,65-2,55 (1H, м), 2,88-2,78 (2H, м), 2,70-2,51 (2H, м), 1,34 (3H, т)
217	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,90-7,80 (2H, м), 7,80 (1H, ушир. с), 7,51-7,49 (1H, м), 7,37 (1H, дд), 7,33 (5H, м), 7,12-7,08 (2H, м), 6,92 (1H, с), 3,60 (3H, с), 3,54 (2H, с), 2,99 (2H, д), 2,70 (2H, кв), 2,65-2,56 (1H, м), 2,22-2,06 (2H, м), 1,87-1,67 (4H, м), 1,31 (3H, т)
218	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,89-7,86 (2H, м), 7,81 (1H, с), 7,51 (1H, д), 7,38 (1H, дд), 7,13-7,08 (2H, м), 6,93 (1H, с), 3,61 (3H, с), 3,02-2,97 (2H, м), 2,81-2,57 (4H, м), 2,32 (2H, т), 1,90-1,84 (2H, м), 1,79-1,62 (2H, м), 1,31 (3H, т), 1,11-1,05 (6H, м)
219	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,95-7,82 (3H, м), 7,51 (1H, дд), 7,37 (1H, дд), 7,11 (2H, т), 6,93 (1H, с), 4,18 (2H, ушир. д), 3,61 (3H, с), 2,87-2,76 (1H, м), 2,75-2,62 (4H, м), 1,81 (2H, д), 1,59 (2H, кв. д), 1,44 (9H, с), 1,31 (3H, т)
220	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,86-7,91 (3H, м), 7,60 (1H, дд), 7,52 (1H, дд), 7,07-7,14 (2H, м), 6,94 (1H, с), 6,31-6,27 (1H, м), 4,31-4,26 (2H, м), 3,87 (2H, т), 3,62 (3H, с), 2,71 (2H, кв), 2,38-2,52 (2H, м), 1,31 (3H, т)
221	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ м.д. 7,90-7,80 (3H, м), 7,60 (1H, дд), 7,52 (1H, дд), 7,39-7,31 (2H, м), 7,01 (1H, с), 6,30-6,24 (1H, м), 4,29-4,23 (2H, м), 3,86 (2H, т), 3,61 (3H, с), 2,70 (2H, кв), 2,53-2,35 (2H, м), 1,31 (3H, т)

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пример 3. Анализ in vitro

3.1. Принцип

[0628] Принцип анализа заключается в количественной оценке высвобождаемого холина ферментативным способом с использованием холиноксидазы и пероксидазы. При окислении холина холиноксидазой высвобождаются бетаин и пероксид. Последний количественно оценивали в присутствии HRP, которая превращала выявляющий пероксид агент TOOS и 4-аминоантипирин в хинониминный краситель. Появление хинониминного красителя измеряли спектрофотометрически при 555 нм, и его количество пропорционально количеству холина, высвобождаемого ENPP2.

Ингибирование ENPP2 будет приводить к снижению сигнала.

3.2. Анализ ENPP2 человека (hENPP2)

3.2.1. LPC в качестве субстрата

[0629] Значения IC₅₀ для соединений определяют в биохимическом анализе hENPP2 (UniProtKB/SwissProt Sequence ref Q13822), используя LPC в качестве субстрата.

[0630] В лунки добавляли по 5 мкл серии разведений соединения, начиная с наивысшей концентрации 20 мкМ с использованием разведения 1/5. hENPP2 использовали в конечной концентрации 1 мкг/мл или 3 мкг/мл (специалисту в данной области будет понятно, что результаты оценки эффективности не зависят от концентрации фермента). Фермент разбавляли в 50 мМ трис-HCl pH 8,5, с 500 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 10 мМ CaCl₂, 0,1% не содержащего жирных кислот БСА в общем объеме 10 мкл. Реакцию начинали добавлением 10 мкл 150 мкМ LPC (пальмитоил 16:0), разбавленного в таком же буфере, который описан выше, и смесь ингибировали при 37°C в течение 30 минут. Реакцию останавливали и определяли количество холина, добавляя 25 мкл смеси, содержащей 0,6 ед./мл холинксидазы, 0,6 ед./мл пероксидазы, 1,8 мМ TOOS, 1,2 мМ аминокантипирин, 20 мМ EGTA (раствор для остановки и проявления), разбавленной в буфере, описанном выше. Люминесценцию регистрировали на Envision после инкубации в течение 30 минут при комнатной температуре (возбуждение 555 нм, свет возбуждения = 70%).

Таблица V	
IC ₅₀ соединений согласно изобретению в анализе LPC-hENPP2	
*	>1000 нМ
**	>500-1000 нМ

		***	>100-500 нМ	
		****	0,01-100 нМ	
№ соединения	LPC - IC ₅₀		№ соединения	LPC - IC ₅₀
2	***		28	***
4	***		29	***
5	***		30	****
12	****		31	****
22	****		32	***
23	*		33	**
24	***		34	***
25	***		35	***
26	***		36	***
27	***		37	*

38	*		67	*
39	*		68	*
40	*		69	*
41	*		70	*
42	*		71	*
43	*		72	***
44	*		73	*
45	*		74	*
46	*		75	**
47	*		76	*
48	*		77	*
49	*		78	*
50	**		79	*
51	*		80	**
52	*		81	*
53	*		82	*
54	**		83	*
55	*		84	*
56	**		85	*
57	*		86	*
58	*		87	***
59	*		88	***
60	*		89	***
61	*		90	**
62	*		91	**
63	*		92	*
64	*		93	***
65	*		94	**
66	*		95	*

96	***		126	***
97	***		127	**
98	**		128	***
99	*		129	***
100	*		130	***
101	*		131	***
102	*		132	*
103	***		133	***
104	*		134	**
105	***		135	*

5	106	*		136	***
	107	**		137	*
	108	*		138	****
	109	***		139	****
	110	***		140	****
	111	***		141	****
	112	***		142	****
	113	***		143	****
	114	***		144	****
	115	****		145	****
10	116	***		146	**
	117	***		147	***
	118	***		148	*
	119	**		149	***
	121	**		150	**
	122	**		151	**
15	123	*		152	**
	124	*		153	**
	125	*		154	***

	№ соединения	LPC - IC ₅₀		№ соединения	LPC - IC ₅₀
20	155	**		185	*
	156	**		186	*
	157	*		187	*
	158	***		188	*
	159	****		189	*
	160	***		190	*
	161	*		191	*
25	162	***		192	**
	163	**		193	*
	164	****		194	*
	165	***		195	*
	166	****		196	*
	167	****		197	*
30	168	****		198	*
	169	****		199	*
	170	****		200	*
	171	****		201	*
	172	***		202	*
	173	****		203	*
35	174	****		204	*
	175	**		205	**
	176	*		206	*
	177	**		207	*
	178	***		208	*
40	179	*		209	*
	180	*		210	*
	182	*		211	*
	183	*		212	*
	184	*		213	*

	№ соединения	LPC - IC ₅₀		№ соединения	LPC - IC ₅₀
45	214	*		223	***
	215	***		224	*
	216	*		225	*
	217	*		226	*

218	*		227	*
219	*		228	*
220	*		229	*
221	*		233	неактивен
222	**		239	*

3.2.2. FS-3 в качестве субстрата

[0631] Значения IC_{50} соединений определяли в биохимическом флуоресцентном анализе hENPP2 (UniProtKB/SwissProt Sequence ref Q13822), используя флуорогенный субстрат аутоактина FS-3 в качестве субстрата. FS-3 представляет собой дважды меченый аналог LPC, в котором флуорофор подвергается гашению в результате внутримолекулярного переноса энергии. Без hENPP2 излучение зонда гасилось. Если субстрат гидролизовался hENPP2, излучение зонда больше не гасилось, что приводило к увеличению флуоресценции. Ингибирование hENPP2 соединениями будет приводить к снижению сигнала.

[0632] В лунки добавляли по 10 мкл серии разведений соединения, начиная с наивысшей концентрации 20 мкМ с использованием разведения 1/5. hENPP2 использовали в конечной концентрации 0,4 мкг/мл или 0,64 мкг/мл (специалисту в данной области будет понятно, что результаты оценки эффективности не зависят от концентрации фермента). Фермент разбавляли в 50 мМ трис-НСl pH 8,0, с 250 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 1 мМ MgCl₂, 1 мМ CaCl₂, 0,1% не содержащего жирных кислот БСА в общем объеме 20 мкл. Смесь ферментов добавляли к соединениям и полученную в результате смесь ингибировали в течение 30 минут при комнатной температуре при встряхивании. Реакцию начинали добавлением 20 мкл 0,75 мкМ FS-3, разбавленного в таком же буфере, который описан выше, и смесь ингибировали при 30°C в течение 30 минут.

Флуоресценцию регистрировали на Envision (возбуждение 485 нм, испускание 520 нм).

	*	>1000 нМ		
	**	>500-1000 нМ		
	***	>100-500 нМ		
	****	0,01-100 нМ		
№ соединения	FS3 - IC_{50}		№ соединения	FS3 - IC_{50}
2	****		52	****
4	****		53	****
5	****		54	****
12	****		55	****
22	****		56	****
23	****		57	****
24	****		58	****
25	****		59	****
27	****		60	****
35	****		61	****
36	****		62	****
38	****		63	****
39	****		64	****
40	****		65	****
41	****		66	****
42	****		67	****
43	****		68	****
46	****		69	****
47	****		74	****

49	****		75	****
50	****		76	****
51	****		77	****

5

№ соединения	FS3 - IC ₅₀		№ соединения	FS3 - IC ₅₀
78	****		114	****
79	****		115	****
80	****		116	****
81	****		118	****
82	****		124	****
86	****		125	****
87	****		126	****
88	****		128	****
89	****		133	****
90	****		134	****
91	****		135	****
92	****		136	****
93	****		137	****
94	****		138	****
95	****		141	****
96	****		143	****
98	****		145	****
99	****		147	****
100	****		155	****
101	****		156	****
103	****		157	****
105	****		158	****
106	****		159	****
108	****		160	****
109	****		162	****
110	****		166	****
111	****		167	****
112	****		168	****
113	****		170	****

10

15

20

25

30

35

40

45

№ соединения	FS3 - IC ₅₀		№ соединения	FS3 - IC ₅₀
171	****		211	****
172	****		212	****
173	****		213	****
174	****		214	****
179	****		215	****
180	****		216	****
182	****		217	****
183	****		218	****
184	****		219	****
185	****		220	****
186	****		221	****
187	****		224	****
188	****		225	****
189	****		226	****
191	****		227	****
192	****		229	***
194	****		230	****
199	***		231	****
200	****		232	****
201	****		233	****

203	****		234	****
204	****		235	****
206	****		236	***
207	****		237	****
208	****		238	***
209	****		239	****
210	****		Gen-10-e	****

3.3. ENPP2 мыши (mENPP2)

3.3.1. LPC в качестве субстрата

[0633] Значения IC₅₀ для соединений определяли в биохимическом анализе mENPP2 (UniProtKB/SwissProt Sequence ref Q13822), используя LPC в качестве субстрата.

[0634] В лунки добавляли по пять мкл серии разведений соединения, начиная с наивысшей концентрации 20 мкМ с использованием разведения 1/5. mENPP2 использовали в конечной концентрации 1 мкг/мл. Фермент разбавляли в 50 мМ трис-HCl pH 8,5, с 500 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 10 мМ CaCl₂, 0,1% не содержащего жирных кислот БСА в общем объеме 10 мкл. Реакцию начинали добавлением 10 мкл 150 мкМ LPC (пальмитоил 16:0), разбавленного в таком же буфере, который описан выше, и смесь ингибировали при 37°C в течение 30 минут. Реакцию останавливали и определяли количество холина, добавляя 25 мкл смеси, содержащей 0,6 ед./мл холинксидазы, 0,6 ед./мл пероксидазы, 1,8 мМ TOOS, 1,2 мМ аминокантипирина, 20 мМ EGTA (раствор для остановки и проявления), разбавленной в буфере, описанном выше. Люминесценцию регистрировали на Envision после инкубации в течение 30 минут при комнатной температуре (возбуждение 555 нм, свет возбуждения = 70%).

3.3.2. FS-3 в качестве субстрата

[0635] Значения IC₅₀ соединений определяли в биохимическом флуоресцентном анализе mENPP2 (UniProtKB/SwissProt Sequence ref Q13822), используя флуорогенный субстрат аутоактина FS-3 в качестве субстрата. FS-3 представляет собой дважды меченый аналог LPC, в котором флуорофор подвергается гашению в результате внутримолекулярного переноса энергии. Без mENPP2 излучение зонда гасилось. Если субстрат гидролизовался mENPP2, излучение зонда больше не гасилось, что приводило к увеличению флуоресценции. Ингибирование mENPP2 соединениями будет приводить к снижению сигнала.

[0636] В лунки добавляли по 10 мкл серии разведений соединения, начиная с наивысшей концентрации 20 мкМ с использованием разведения 1/5. mENPP2 использовали в конечной концентрации 0,4 мкг/мл. Фермент разбавляли в 50 мМ трис-HCl pH 8,0, с 250 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 1 мМ MgCl₂, 1 мМ CaCl₂, 0,1% не содержащего жирных кислот БСА в общем объеме 20 мкл. Смесь ферментов добавляли к соединениям и полученную в результате смесь ингибировали в течение 30 минут при комнатной температуре при встряхивании. Реакцию начинали добавлением 20 мкл 0,75 мкМ FS-3, разбавленного в таком же буфере, который описан выше, и смесь ингибировали при 30°C в течение 30 минут. Флуоресценцию регистрировали на Envision (возбуждение 485 нм, испускание 520 нм).

Пример 4. Анализ цельной крови

4.1. Анализ LPA человека

[0637] Кровь брали у здоровых добровольцев, которые давали информированное согласие, в пробирки с гепарином натрия посредством венопункции, затем осторожно переворачивали несколько раз, чтобы предотвратить свертывание. Пробирки центрифугировали при 3000 об./мин в течение 15 минут при 4°C, затем плазму хранили

при -80°C . Соединения разбавляли в ДМСО в зависимости от концентрации, затем по 0,5 мкл разносили в 96-луночный планшет, помещенный на лед. Плазму размораживали на льду, затем по 49,5 мкл плазмы добавляли в лунку, содержащую 0,5 мкл соединения (конечная концентрация ДМСО 1%). Планшеты накрывали крышкой из полипропилена и ингибировали при $+37^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 , в течение 2 часов при осторожном встряхивании (за исключением контролей, которые хранили при -20°C).

[0638] В конце инкубации контроли размораживали на льду и переносили в инкубируемые планшеты для ЖХ-МС/МС-анализа с использованием не валидированного в соответствии с GLP способа. Для анализа белки плазмы из инкубируемых планшетов в объеме 10 мкл преципитировали избытком метанола, содержащего внутренний стандарт, LPA 17:0. После центрифугирования соответствующий надосадок инъецировали на колонку C18. Аналиты элюировали с колонки в изократических условиях. Использовали масс-спектрометр API5500 QTRAP (ABSciex™) для регистрации LPA 18:2. Калибровочной кривой для LPA 18:2 не получали, однако относительные количества оценивали на основании площади пиков.

Таблица VII. IC_{50} соединений согласно изобретению в анализе на цельной крови человека.

Таблица VII IC_{50} соединений согласно изобретению в анализе на цельной крови человека			
	*	>1000 нМ	
	**	>500-1000 нМ	
	***	>100-500 нМ	
	****	0,01-100 нМ	
	№ соединения	IC_{50}	
	2	***	
	12	***	
	13	***	
	80	*	
	110	*	

4.2. Анализ LPA крыс или мышей

[0639] Цельную кровь брали у крыс или мышей посредством сливания крови в пробирку с гепарином натрия, затем, после центрифугирования при 3000 об/мин в течение 15 минут при 4°C , плазму хранили при -80°C . Соединения разбавляли в ДМСО в зависимости от концентрации, затем по 0,5 мкл разносили в 96-луночный планшет, помещенный на лед. Плазму размораживали на льду, затем по 49,5 мкл плазмы добавляли в лунку, содержащую 0,5 мкл соединения (конечная концентрация ДМСО 1%). Планшеты накрывали крышкой из полипропилена и ингибировали при $+37^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 , в течение 2 часов при осторожном встряхивании (за исключением контролей, которые хранили при -20°C).

[0640] В конце инкубации контроли размораживали на льду и переносили в инкубируемые планшеты для ЖХ-МС/МС-анализа с использованием не валидированного по GLP способа. Для анализа белки плазмы из инкубируемых планшетов в объеме 10 мкл преципитировали избытком метанола, содержащего внутренний стандарт, LPA 17:0. После центрифугирования соответствующий надосадок инъецировали на колонку C18. Аналиты элюировали с колонки в изократических условиях. Использовали масс-спектрометр API5500 QTRAP (ABSciex™) для регистрации LPA 18:2. Калибровочной кривой для LPA 18:2 не получали, однако относительные количества оценивали на основании площади пиков.

Таблица VIII IC ₅₀ соединений согласно изобретению в анализе цельной крови крысы				
		*	>1000 нМ	
		**	>500-1000 нМ	
		***	>100-500 нМ	
		****	0,01-100 нМ	
	№ соединения	IC ₅₀	№ соединения	IC ₅₀
	2	**	58	*
	3	***	66	*
	4	***	72	*
5	5	**	75	*
	6	***	80	**
10	10	***	87	***
	12	****	88	***
	13	****	91	*
	14	****	94	**
15	15	**	95	***
	16	**	96	****
	18	****	98	***
	19	*	110	*
	26	*	111	**
	40	**	112	***
20	46	*	113	***
	48	*	114	**
	53	*	115	****
	54	*	136	****
	56	*	138	****
	№ соединения	IC ₅₀	№ соединения	IC ₅₀
25	140	****	170	***
	141	****	171	***
	142	****	173	***
	143	****	174	****
	144	****	175	***
30	145	****	180	*
	147	***	182	*
	149	*	187	***
	154	**	188	*
	155	***	192	*
	156	*	203	*
35	159	***	206	*
	160	****	212	*
	162	***	213	*
	166	**	226	*
	167	***		

Пример 5. Модели in vivo

5.1. Модель табакокурения (ТК)

5.1.1. Оценка рекрутинга воспалительных клеток в легкие

5.1.1.1. Общие сведения

[0641] Целью настоящего эксперимента является оценка эффективности и активности тестируемого соединения, вводимого п/о один или два раза в сутки с 6 по 11 дни, по сравнению с эталонными соединениями, в отношении воспаления легких, индуцированного воздействием в течение 11 дней табачного дыма (ТД) у самок мышей C57BL/6J, посредством оценки влияния тестируемого соединения на индуцированный

табачным дымом рекрутинг воспалительных клеток в легкие.

5.1.1.2. Протокол

[0642] Тестируемые соединения готовили в ПЭГ200/0,5% метилцеллюлозе (25/75, об./об.) и вводили дозу в объеме 10 мл/кг. Рофлумиласт и дексаметазон включали в качестве положительного и отрицательного контролей, соответственно. Каждая группа обработки состояла из 10 мышей.

[0643] Первую группу мышей подвергали ежедневному воздействию ТД в течение 5 следующих подряд дней и умерщвляли на 6 день через 24 часа после последнего воздействия ТД.

[0644] Вторую группу подвергали воздействию воздухом в течение 5 следующих подряд дней (имитационное воздействие) и умерщвляли на 6 день через 24 часа после последнего воздействия воздухом.

[0645] Группы, обработанные соединением и эталоном, подвергали ежедневному воздействию ТД в течение 11 следующих подряд дней и умерщвляли на 12 день через 24 часа после последнего воздействия ТД. Мышам вводили пероральные дозы с 6 по 11 дни два раза в сутки за 1 час до и через 6 часов после каждой экспозиции с ТД либо наполнителя, либо тестируемого соединения в дозе 3, 5, 10 или 30 мг/кг. Другой группе вводили пероральные дозы с 6 по 11 дни один раз в сутки за 1 час до каждой экспозиции с ТД либо наполнителя, либо тестируемого соединения в дозе 10 мг/кг.

[0646] В дополнительной группе вводили пероральные дозы один раз в сутки с 6 по 11 дни рофлумиласта в дозе 5 мг/кг за 1 час до каждой экспозиции с ТД. Пероральную дозу дексаметазона вводили дважды в сутки с 6 по 11 дни по 0,3 мг/кг за 1 час до и через 6 часов после каждой экспозиции с ТД.

[0647] Для каждой мыши получали БАЛ, используя 0,4 мл PBS. Жидкость лаважа центрифугировали, надосадок удаляли и полученный в результате осадок клеток ресуспендировали для подсчета общего количества клеток и приготовления предметных стекол Cytospin. Оставшиеся клетки снова осаждали и замораживали. Надосадки хранили при -40°C для возможного будущего анализа.

[0648] Легкие вырезали и левые доли извлекали, мгновенно замораживали и хранили при -80°C. В правые доли закачивали 10% формалин в фосфатном буфере (PBF) до давления 18 см PBF в течение 20 минут и затем погружали в PBF. Через 24 часа образцы правой доли переносили в 70% этанол и хранили при комнатной температуре. Данные о клетках представляли в виде отдельных точек данных для каждого животного и вычисляли среднее значение для каждой группы.

[0649] Данные подвергали обработке с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Данные, полученные для других групп, сначала подвергали однофакторному дисперсионному анализу (ANOVA), с последующей поправкой Бонферрони для множественных сравнений, чтобы выявить различия между группами обработки. Значение «р» <0,05 считали статистически значимым.

[0650] Ингибирование в процентах на основании полученных данных для клеток вычисляли, используя приведенную ниже формулу:

$$\% \text{ ингибирования} = \left(1 - \frac{\text{результат для группы обработки} - \text{результат для имитационной группы}}{\text{результат для группы с наполнителем ТД} - \text{результат для имитационной группы}} \right) \times 100$$

5.1.1.3. Результаты

[0651] Например, при тестировании согласно данному протоколу соединения 2 и 12

значимо ингибировали количество клеток, извлекаемых в ЖБАЛ, в частности клеток макрофагов, эпителиальных клеток и нейтрофилов, в случае дозы 10 мг/кг два раза в сутки перорально (соединения 2 и 12) и 3 мг/кг дважды в сутки перорально (соединение 2).

5 5.1.2. Оценка эффективности и активности соединений

5.1.2.1. Общие сведения

[0652] Второй эксперимент с использованием табачного дыма (ТД) осуществляли с намерениями оценить эффективность и активность тестируемого соединения, вводимого перорально два раза в сутки с 6 по 11 дни, по сравнению с эталонным соединением, в отношении воспаления легких, индуцированного 11-дневным воздействием ТД, получая
10 данные о влиянии на экспрессию генов в легких. В указанный второй эксперимент включали 4 группы мышей.

5.1.2.2. Протоколы

[0653] Три группы мышей подвергали ежедневному воздействию ТД в течение 11
15 следующих подряд дней и умерщвляли на 12 день через 24 часа после последнего воздействия ТД. Двум группам вводили перорально дозы с 6 по 11 дни два раза в сутки (2 раза/сутки) за 1 час до и спустя 6 часов после каждой экспозиции с ТД либо наполнителя, либо тестируемого соединения в дозе 10 мг/кг. Третья группа получали пероральные дозы с 6 по 11 дни один раз в сутки (1 раз/сутки) рофлумиласта 5 мг/кг
20 за 1 час до каждой экспозиции с ТД. Такая группа получала наполнитель через 6 часов после каждой экспозиции с ТД. Одну дополнительную группу подвергали воздействию воздухом в течение 11 следующих подряд дней и вводили наполнитель за 1 час до и спустя 6 часов после воздействия в 6-11 дни. Указанную группу также умерщвляли на 12 день через 24 часа после последней экспозиции.

[0654] Все группы получали последнюю дозу соответствующей обработки за 2 часа
25 до умерщвления на 12 день. Одну последнюю группу подвергали воздействию воздухом в течение 11 следующих подряд дней и вводили наполнитель за 1 час до и спустя 6 часов после экспозиции с 6 по 11 дни. Указанную группу также умерщвляли на 12 день через 24 часа после последней экспозиции. Мыши получали дозу в объеме 10 мл/кг. Каждая
30 группа состояла из 10 субъектов.

[0655] Мышей подвергали эвтаназии внутрибрюшинным введением смертельной дозы барбитуратного анестетика на 12 день через 24 часа после последнего воздействия воздухом или ТД. Все мыши получали последнюю дозу соответствующей обработки за 2 часа до умерщвления. Легкие вырезали и помещали в не содержащие РНК-азы
35 пробирки объемом 15 мл, содержащие приблизительно 5 мл раствора RNAlater, убеждаясь, что ткань полностью погружена. Легкие хранили в течение ночи при 4°C. После инкубации в течение ночи, легкие извлекали из RNAlater, разделяли левую и правую доли, помещали в отдельные пробирки и хранили при -80°C.

[0656] Экстракцию РНК осуществляли, используя по 5 мышей на группу и используя
40 мининабор Qiagen RNeasy согласно инструкциям производителя (протокол для тканей животных). Затем суммарную РНК элюировали не содержащей РНК-азы водой (30 мкл для четырех эталонных образцов и 50 мкл для двадцати четырех тестируемых образцов). Качество образцов оценивали на основании измерения в них концентрации РНК с использованием спектрофотометра NanoDrop ND-1000 и на основании измерения
45 целостности РНК с использованием биоанализатора 2100 (Agilent Technologies).

[0657] Препараты РНК имели хорошее качество (значение RIN находится в пределах от 7,6 до 9,2) и их подвергали количественной ПЦР в реальном времени (Qrt-ПЦР), которая включала в себя первую стадию синтеза кДНК. С указанной целью 300 нг

суммарной РНК обратно транскрибировали с использованием набора для высокопроизводительного синтеза кДНК (Applied Biosystems™) со случайными гексамерами. Реакции количественной ПЦР осуществляли, используя исходную смесь для ПЦР Quanti-Fast SYBR® Green (Qiagen™) и пару праймеров, специфичных для гена β-актина (Eurogentech™), и анализы с праймерами QuantiTect в случае всех других тестируемых генов (Qiagen™). В случае представляющих интерес генов использовали следующие пары праймеров Quantitect: CCL2 (QT00167832); CDK1 (QT00167734); SAA3 (QT00249823), TIMP1 (QT00996282); Slc26a4 (QT00131908); LCN2 (QT00113407); CXCL5 (QT01658146), MMP12 (QT00098945); PLA1a (QT00161448); TNFsF11 (QT00147385).

Реакции осуществляли с использованием стадии денатурации при 95°C в течение 5 минут с последующими 40 циклами (95°C в течение 10 секунд, 60°C в течение 1 минуты) в системе ПЦР в реальном времени ViiATM7 (Applied Biosystems™).

[0658] Данные ПЦР в реальном времени для каждого гена-мишени выражали в виде относительной количественной оценки $2^{-\Delta\Delta Ct}$ по сравнению с эндогенным β-актином. Для статистического анализа осуществляли 2-факторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим использованием апостериорного критерия Даннета по сравнению с группой, получавшей ТД-наполнитель.

[0659] Обоснованность использования CCL2, CDK1, SAA3, TIMP1, Slc26a4, LCN2, CXCL5, MMP12, PLA1a и TNFsF11 в случае COPD хорошо установлена, исходя из литературных данных, основанных на образцах, полученных от пациентов. Ссылка на соответствующую публикацию для каждого гена приведена в таблице IX ниже.

5.1.2.3. Результаты

[0660] Повышение относительных уровней экспрессии, вызванное обработкой табачным дымом, показано в колонке «Кратное изменение ТД + наполнитель». Выраженное повышение экспрессии указанного соответствующего набора генов при обработке табачным дымом дополнительно подтверждает применимость применяемой модели. Обработка мышей два раза в сутки 10 мг/кг соединения 2 сильно и значимо снижает повышение, вызываемое обработкой табачным дымом. Статистическая значимость обработки соединением показана в таблице VI (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с ТД/наполнителем). Рофлумиласт, одобренное средство лечения COPD, использовали в эксперименте в качестве положительного контроля.

[0661] Ингибирование ENPP2 в условиях терапии сильно подавляет повышение экспрессии связанных с заболеванием генов в легких обработанных табачным дымом мышей, что является строгим доказательством ключевой роли ENPP2 в патогенезе COPD.

Название гена	Кратное изменение ТД + наполнитель	Кратное изменение ТД + соединение 2	Литературная ссылка
CCL2	7,23	3,96 *	(Linàs et al., 2011)
SAA3	105,98	6,87 ***	(Bozinovski et al., 2008)
TIMP1	4,76	1,34 ***	(Tilley et al., 2011)
SLC26A4	4,27	2,17 ***	(Nakao et al., 2008)
LCN2	7,76	2,54 ***	(Eagan et al., 2010)
MMP12	14,40	4,99 **	(Demedts et al., 2006)

5.2. Модель CIA

5.2.1. Материалы

[0662] Полный адъювант Фрейнда (CFA) и неполный адъювант Фрейнда (IFA) приобретали из Difco. Бычий коллаген типа II (СII), липополисахарид (LPS) и Enbrel

получали из Chondrex (Isle d'Abeau, France); Sigma (P4252, L'Isle d'Abeau, France), Whyett (25 мг в инъекционном шприце, France) Acros Organics (Palo Alto, CA), соответственно. Все другие используемые реагенты были чистыми для анализа, и все растворители были аналитической степени чистоты.

5.2.2. Животные

[0663] Крысы Dark Agouti (самцов, 7-8-недельного возраста) получали из Harlan Laboratories (Maison-Alfort, France). Крысы содержат в условиях цикла 12 часов освещение/темнота (07:00-19:00). Температуру поддерживают на уровне 22°C, и корм и воду крысы получали ad libitum.

5.2.3. Индуцированный коллагеном артрит

[0664] За день до эксперимента готовили раствор СII (2 мг/мл) с использованием 0,05 М уксусной кислоты и хранили при 4°C. Непосредственно перед иммунизацией смешивали равные объемы адъюванта (IFA) и СII, используя гомогенизатор, в предварительно охлажденной стеклянной колбе на бане, содержащей лед и воду. Может потребоваться дополнительное количество адъюванта и более длительная гомогенизация, если не образуется эмульсия. 0,2 мл эмульсии инъецировали в основание хвоста каждой крысы в 1 день, вторую интрадермальную бустер-инъекцию (раствор СII в концентрации 2 мг/мл в 0,1 мл СFA в физиологическом растворе) осуществляли на 9 день. Такой способ иммунизации модифицирован, исходя из опубликованных способов (Sims et al., 2004) (Jou et al., 2005).

5.2.4. Дизайн исследования

[0665] Терапевтические эффекты соединений тестировали в модели CIA у крыс. Крысы случайным образом делили на равные группы, и каждая группа содержала 10 крыс. Всех крыс иммунизировали в 1 день и бустер-иммунизировали на 9 день. Введение терапевтических доз продолжалось с 16 дня по 30 день. Группу отрицательного контроля обрабатывали наполнителем, а группу положительного контроля обрабатывали Enbrel (10 мг/кг, 3х/неделю, подкожно). Представляющее интерес соединение обычно тестировали в 4 дозах, например 0,3, 1, 3 и 10 мг/кг, перорально.

5.2.5. Клиническая оценка артрита

[0666] Артрит оценивали согласно описанному в литературе способу ((Khachigian, 2006) (Lin, et al., 2007), (Nishida et al., 2004)). Опухание каждой из четырех лап ранжировали с использованием артритного показателя следующим образом: 0 - нет симптомов; 1 - небольшое, но выраженное покраснение и опухание одного типа суставов, таких как голеностопный или лучезапястный суставы, или видимая краснота и опухание, ограниченные отдельными пальцами, независимо от количества пораженных пальцев; 2 - умеренное покраснение и опухание двух или более типов суставов; 3 - тяжелое покраснение и опухание всей лапы, включая пальцы; 4 - максимально воспаленная конечность с вовлечением множества суставов (максимальный суммарный клинический показатель артрита 16 на животное) (Nishida et al., 2004).

[0667] Чтобы осуществить мета-анализ множественных исследований значения клинической оценки нормализовали следующим образом:

[0668] AUC клинической оценки (AUC-оценка): площадь под кривой (AUC) за период с 1 дня по 14 день вычисляли для каждой отдельной крысы. AUC для каждого животного делили на среднюю AUC, полученную для наполнителя в исследовании, в котором получали данные для такого животного, и умножали на 100 (т.е. AUC выражали в виде процента от средней AUC для наполнителя в исследовании).

[0669] Увеличение клинической оценки с 1 дня по 14 день (оценка в конечной точке): разницу клинических оценок для каждого животного делили на среднюю разницу

клинических оценок, полученную для наполнителя в исследовании, в котором получали данные для такого животного, и умножали на 100 (т.е. разницу выражали в процентах от средней разницы клинических оценок для наполнителя в исследовании).

3.2.6. Изменение массы тела (%) после возникновения артрита

5 [0670] Клинически потеря массы ассоциирована с артритом (Shelton, Zeller, Ho, Pons and Rosenthal, 2005); (Rall and Roubenoff, 2004); (Walsmith, Abad, Kehayias and Roubenoff, 2004)). Следовательно, изменение массы тела после возникновения артрита можно использовать в качестве неспецифичного конечного показателя для оценки эффекта терапевтических средств в модели на крысах. Изменение массы тела (%) после
10 возникновения артрита вычисляли следующим образом:

[0671] Мыши:

$$15 \frac{\text{масса тела (6 неделя)} - \text{масса тела (5 неделя)}}{\text{масса тела (5 неделя)}} \times 100\%$$

$$20$$

[0672] Крысы:

$$25 \frac{\text{масса тела (4 неделя)} - \text{масса тела (3 неделя)}}{\text{масса тела (3 неделя)}} \times 100\%$$

$$30$$

5.2.7. Радиология

35 [0673] Делали рентгеновские снимки задних лап каждого отдельного животного. Каждому снимку присваивали случайный слепой идентификационный номер и тяжесть эрозии костей ранжировали два независимых исследователя, которые давали свои
оценки с использованием радиологической балльной системы Ларсена следующим образом: 0 - норма с интактными контурами костей и нормальной суставной щелью;
40 1 - небольшие отклонения от нормы в любой одной или двух внешних плюсневых костях, видимая небольшая эрозия костей; 2 - явная ранняя аномалия в любых трех-пяти внешних плюсневых костях с видимой эрозией костей; 3 - средняя деструктивная аномалия во всех внешних плюсневых костях, а также любой одной или двух внутренних
45 плюсневых костях с наблюдаемой явной эрозией костей; 4 - тяжелая деструктивная аномалия во всех плюсневых костях с явной наблюдаемой эрозией костей и по меньшей мере один из внутренних плюсневых суставов полностью разрушен, при этом контуры некоторых суставов костей частично сохраняются; 5 - калечащая аномалия, без контуров костей. Такая система оценки является модификацией описанных в литературе

протоколов (Salvemini et al., 2001) (Bush, Farmer, Walker and Kirkham, 2002) (Sims et al., 2004) (Jou et al. 2005).

5.2.8. Гистология

[0674] После радиологического анализа задние лапы мышей фиксировали в 10% формалине в фосфатном буфере (рН 7,4), декальцифицировали с использованием агента для быстрой декальцификации костей для тонкой гистологии (Laboratories Eurobio) и заливали в парафин. Для обеспечения всесторонней оценки пораженных артритом суставов делали по меньшей мере четыре серийных среза (толщиной 5 мкм), и между сериями срезов расстояние составляло 100 мкм. Срезы красили гематоксилином и эозином (Н&Е). Гистологические исследования в отношении синовиального воспаления и повреждения костей и хрящей осуществляли в двойном слепом формате. Для каждой лапы оценивали четыре параметра, используя четырехбальную шкалу. В качестве параметров использовали инфильтрацию клеток, тяжесть паннуса, эрозию хряща и эрозию кости. Оценку осуществляли в соответствии со следующими баллами: 1 - нормальный, 2 - слабый, 3 - умеренный, 4 - заметный. Указанные четыре балла суммировали и представляли в виде дополнительной оценки, а именно «суммарной оценки РА».

5.2.9. Анализ пяточной кости с использованием микрокомпьютерной томографии (мкКТ)

[0675] Разрушение костей, наблюдаемое при РА, в частности, происходит в кортикальном слое кости, и его можно выявить с использованием мкКТ-анализа ((Sims et al., 2004); (Oste, Salmon and Dixon, 2007)). После сканирования и трехмерной объемной реконструкции пяточной кости разрушение кости измеряли в виде количества дискретных объектов, присутствующих на предметном стекле, выделенных *in silico*, перпендикулярно продольной оси кости. Чем больше разрушена кость, тем больше дискретных объектов измеряли. Анализировали 1000 срезов, равномерно распределенных вдоль пяточной кости (с интервалом примерно 10,8 мкм).

5.2.10. ФК в стационарном состоянии

[0676] На 7 день или позже собирали образцы крови из ретроорбитального синуса, используя гепарин лития в качестве антикоагулянта, в следующих временных точках: до введения дозы, 1, 3 и 6 часов. Образцы цельной крови центрифугировали и полученные образцы плазмы хранили при -20°C до последующего анализа. Концентрации в плазме каждого тестируемого соединения определяли ЖХ-МС/МС-способом, в случае которого использовали работу масс-спектрометра в режиме положительной ионизации электроспрея. Фармакокинетические параметры вычисляли, используя WinNonlin® (Pharsight®, United States), и при этом предполагалось, что уровни в плазме до введения дозы равны уровням в плазме в точке 24 часа.

5.3. Анализ идиопатического легочного фиброза

5.3.1. Общие сведения

[0677] Модель индуцированного блеомицином фиброза у мышей имитирует основные характеристики фиброза легких у человека, и ее использовали для тестирования потенциала новых терапевтических средств для лечения фиброза легких (Walters and Kleeberger, 2008).

5.3.2. Протокол

[0678] Эффективность соединения согласно изобретению *in vivo* оценивали в модели превентивно индуцированного блеомицином легочного фиброза у 10-дневных мышей, используя пероральный путь. Мышей (20-25 г, самки C57BL/6; n=10-15 на группу) обрабатывали сульфатом блеомицина (1,5 ед./кг) посредством интратрахеальной

инстилляций в 0 день при анестезии изофлураном и затем обрабатывали соединениями в соответствии с протоколом исследования с 1 дня по 10 день. Мышей содержали в условиях 12-часового цикла освещение/темнота (07:00-19:00). Поддерживали температуру 22°C, и корм и воду животные получали ad libitum. При умерщвлении из легких собирали жидкость бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ; 2×0,75 мл PBS). Полученный материал использовали для определения:

- количества инфильтрованных воспалительных клеток: все клетки ЖБАЛ (например макрофагов, эозинофилов, нейтрофилов и эпителиальных клеток) осаждали, ресуспендировали в PBS и подсчитывали;
- общего количества белков с использованием метода Брэдфорда: указанный показатель отражает просачивание, происходящее через сосуды, которое приводит к образованию экссудатом в легких;
- количества коллагена с использованием Sircol™ (доступен из Biocolor Ltd., 8 Meadowbank Road, Carrickfergus, BT38 8YF, County Antrim, UK): указанный показатель отражает уровень распада внеклеточного матрикса и ремоделирования ткани, происходящих в легких.

[0679] Одно легкое от каждой мыши также собирали и готовили для гистологического анализа, используя 10% формалин, забуференный нейтральным буфером.

5.4. Модель септического шока

[0680] Инъекция липополисахарида (LPS) индуцирует быстрое высвобождение растворимого фактора некроза опухолей (TNF-альфа) на периферию. Такую модель использовали для анализа предполагаемых блокаторов высвобождения TNF in vivo.

[0681] Шесть самок мышей BALB/cJ (20 г) на группу обрабатывали запланированной дозой один раз перорально. Спустя тридцать минут внутрибрюшинно инъецировали LPS (15 мкг/кг; серотип E. coli 0111:B4). Спустя девяносто минут мышью подвергали эвтаназии и отбирали кровь. Уровни циркулирующего TNF-альфа определяли, используя коммерчески доступные наборы для ELISA. Дексаметазон (5 мкг/кг) использовали в качестве эталонного противовоспалительного соединения.

5.5. Модель МАВ

[0682] Модель МАВ позволяет осуществлять быструю оценку модулирования РА-подобного воспалительного ответа терапевтическими средствами (Khachigian, 2006). Мышам DBA/J внутривенно инъецировали смесь мАт, направленных против коллагена II. Спустя сутки начинали обработку соединением. Через три дня мышам делали внутрибрюшинную инъекцию LPS (50 мкг/мышь), приводящую в результате к быстрому появлению воспаления. Обработку соединением продолжали до 10 дней после инъекции мАт. Воспаление определяли, измеряя опухание лап, и регистрировали клиническую оценку для каждой лапы. Представляли суммарную клиническую оценку артрита для четырех конечностей, чтобы показать тяжесть воспаления. Систему бальной оценки применяли к каждой конечности, используя шкалу 0-4, при этом 4 означало наиболее тяжелое воспаление.

0 - нет симптомов;

1 - небольшое, но выраженное покраснение и опухание одного типа суставов, таких как голеностопный или лучезапястный суставы, или видимое покраснение и опухание, ограниченные отдельными пальцами, независимо от количества пораженных пальцев;

2 - умеренное покраснение и опухание двух или более типов суставов;

3 - тяжелое покраснение и опухание всей лапы, включая пальцы;

4 - максимально воспаленная конечность с вовлечением множества суставов.

5.6. Мышиная модель IBD

[0683] Модель хронического индуцированного сульфатом натриевой соли декстрана (DSS) воспалительного заболевания кишечника (IBD) является хорошо квалитированной моделью заболевания в случае воспалительного заболевания кишечника (Sina с соавторами, 2009) (Wirtz, Neufert, Weigmann and Neurath, 2007).

5 [0684] Чтобы индуцировать хронический колит, самок мышей BALB/c кормили 4% DSS, растворенным в питьевой воде, в течение 4 дней, в последующие 3 дня давали обычную питьевую воду. Указанный цикл повторяли три раза. Такой протокол индуцировал сильный колит, при этом позволяя избегать высокого уровня смертности. Животных делили на несколько групп:

- 10 а) интактные (вода; только наполнитель, n=10),
б) пораженные заболеванием (DSS; только наполнитель, n=10),
с) сульфалазин, используемый в качестве эталона (DSS; 20 мг/кг/сутки сульфалазина, перорально, n=10), и
15 д) тестируемое соединение (DSS; 1, 3, 10 и 30 мг/кг/сутки тестируемого соединения, перорально, n=10/дозу).

[0685] Клинические параметры измеряли ежедневно. Индекс активности заболевания (DAI) являлся объединением балльных отдельных оценок потери массы, консистенции кала и ректального кровотечения. При некропсии извлекали полностью ободочную кишку и промывали стерильным PBS. Делали срезы дистальных участков ободочной
20 кишки для гистологического анализа, измерения экспрессии генов и уровня белков.

5.7. Мышиная модель астмы

[0686] Модели *in vitro* и *in vivo* для подтверждения эффективности малых молекул в отношении астмы описаны Nials et al. (Nials and Uddin, 2008) (De Alba et al., 2010), Park et al. (Park et al., 2013) и Kudlacz et al. (Kudlacz, Conklyn, Andresen, Whitney-Pickett and
25 Changelian, 2008).

5.8. Модель LPC-индуцированного воспаления легких

5.8.1. Общие сведения

[0687] Целью анализа является оценка эффектов тестируемого соединения в мышинной модели острого воспаления легких, индуцированного интраназальной инстилляцией
30 LPC. Влияние на индуцированный рекрутинг клеток в легкое оценивали посредством измерения количества лейкоцитов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) с помощью устройства VetABC (Medical Solution gmbh, Hünenberg, Switzerland).

5.8.2. Протокол

[0688] Животных (мышей BALB/c J, 18-20 г) получали из Harlan Laboratories (Maison-
35 Alfort, France). Животных содержали в условиях 12-часового цикла освещение/темнота при 22°C с доступом к водопроводной воде и корму *ad libitum*. Подстилку меняли два раза в неделю. Для каждого тестируемого соединения использовали группу из 10 субъектов. В дополнение к группам, обрабатываемым тестируемым соединением, использовали контрольную группу наполнитель + LPC (inLPC), группу без обработки
40 (интактные) и группу, обработанную дексаметазоном, в качестве положительного контроля (DEX).

[0689] LPC растворяли в физиологическом растворе соли, получая конечный раствор 10 мкг/50 мкл для интраназальной инстилляций, и вводили по 50 мкл/мышь путем интраназальной инстилляций.

45 [0690] Тестируемые соединения готовили в 15 мл ПЭГ200 (9 мл)/H₂O (6 мл) для введения доз в диапазоне 0,3, 1, 3, 10 и 30 мг/кг, и затем хранили при комнатной температуре в темноте и вводили один раз (один раз в сутки) или дважды в сутки (2 раза в сутки) в течение 2 суток.

[0691] Дексаметазон (10 мг/кг, 2 раза в сутки, перорально) использовали в качестве положительного контроля.

[0692] В 1 день мышей анестезировали ингаляцией изофлурана. При вдохе раствор LPC вливали интраназально, и за мышами проводили наблюдение вплоть до полного
5 восстановления от анестезии.

[0693] На второй день мышей анестезировали внутривенной инъекцией (в объеме 10 мл/кг) анестезирующего раствора (18 мл NaCl 0,9% + 0,5 мл ксилазина (5 мг/кг) + 1,5 мл кетамина (75 мг/кг)).

[0694] В трахею вводили канюлю с катетером и осуществляли БАЛ, используя 2×0,75
10 мл стерильного PBS. Извлеченную жидкость БАЛ осторожно встряхивали при комнатной температуре, затем центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 минут при 4°C.

[0695] Надосады удаляли, а осадок клеток суспендировали в 200 мкл PBS, хранили на льду и определяли общее количество клеток, используя устройство VetABC. Наконец
15 мышей умерщвляли под анестезией.

5.8.3. Анализ данных

[0696] Для каждого показателя вычисляли среднее и стандартную ошибку среднего значения. Статистически значимое различие между группами интактных и обработанных животных, и группой inLPS с наполнителем оценивали с помощью компьютерной
20 программы Prism®, используя однофакторный ANOVA (для групп обработки) с последующим использованием апостериорного критерия для множественных сравнений Даннета. *: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$; ***: $p < 0,001$ по сравнению с группой inLPS-наполнитель.

5.9. Фармакокинетические исследования на грызунах и собаках

5.9.1. Животные

[0697] Самцов крыс Sprague-Dawley (180-200 г) и самок мышей C57BL/6Rj (18-22 г)
25 получали из Janvier (France). Ненативных самцов собак Beagle (8-13 кг) получали из Marshall Bioresources (Italy). За два дня до введения соединения крыс подвергали операции под анестезией, чтобы поместить катетер в яремную вену. Перед введением пероральных доз животных лишали корма по меньшей мере за 16 часов до введения дозы и вплоть
30 до 4 часов после введения. Воду давали ad libitum. Все эксперименты in vivo осуществляли в специализированном не содержащем патогенов помещении (22°C).

5.9.2. Фармакокинетическое исследование

[0698] Соединения готовили в смеси ПЭГ200/вода для инъекций (25/75, об./об.) в случае внутривенного пути введения и в смеси ПЭГ200/0,5% метилцеллюлозы (25/75,
35 об./об.) в случае перорального пути введения.

5.9.2.1. Грызуны

[0699] Дозы соединений вводили перорально, используя зонд для введения в пищевод, по 5 мг/кг (объем дозы 5 мл/кг) и внутривенно в виде болюса в хвостовую вену в дозе 1 мг/кг (объем дозы 5 мл/кг). В исследованиях на крысах каждая группа состояла из
40 трех крыс, и образцы крови отбирали из яремной вены. В исследованиях на мышях каждая группа состояла из 21 мыши (n=3/временную точку), и образцы крови отбирали посредством внутрисердечной пункции при анестезии изофлураном. Li-гепарин использовали в качестве антикоагулянта, и кровь отбирали во временных точках 0,05, 0,25, 0,5, 1, 3, 5, 8 и 24 часа (внутривенный путь) и 0,25, 0,5, 1, 3, 5, 8 и 24 часа
45 (пероральный путь).

5.9.2.2. Собаки

[0700] Дозы соединений вводили трем животным внутривенно посредством 10-минутной инфузии в подкожную латеральную вену, используя уровень дозы 1 мг/кг

(объем дозы 2 мл/кг) и после периода выведения, составляющего минимум 3 суток, вводили пероральную дозу через один зонд, используя уровень дозы 5 мг/кг (объем дозы 2 мл/кг). Образцы крови отбирали из яремной вены, используя вакуумные контейнеры и Li-гепарин в качестве антикоагулянта, во временных точках 0,083, 0,167, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 и 24 часа (внутривенно) и 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 24 часа (перорально).

5.9.3. Количественная оценка уровней соединения в плазме

[0701] Образцы цельной крови центрифугировали при 5000 об./мин в течение 10 минут и полученные образцы плазмы хранили при -20°C до предполагаемого анализа. Концентрации в плазме каждого тестируемого соединения определяли ЖХ-МС/МС-способом.

5.9.4. Определение фармакокинетических параметров

[0702] Фармакокинетические параметры вычисляли, используя Winnonlin® (Pharsight®, United States).

5.9.5. 5-дневное исследование токсичности на крысах

[0703] 5-дневное исследование токсичности при пероральном введении тестируемых соединений осуществляли на самцах крыс Sprague-Dawley, чтобы оценить их токсический потенциал и токсикокинетику, с использованием ежедневных доз 100, 300 и 600 мг/кг/сутки, вводимых через зонд при постоянном объеме дозы 20 мл/кг/сутки.

[0704] Тестируемые соединения готовили в ПЭГ200/0,5% метилцеллюлозе (25/75, об./об.). Каждая группа включала 6 основных самцов крыс, а также 3 дополнительных животных для исследования токсикокинетики. Четвертой группе вводили только ПЭГ200/0,5% метилцеллюлозу (25/75, об./об.) с такой же частотой, в том же объеме дозы и таким же путем введения, и использовали в качестве контрольной группы с введением наполнителя.

[0705] Целью исследования является определение наименьшей дозы, которая не дает неблагоприятных эффектов (уровень не наблюдаемых неблагоприятных эффектов - NOAEL).

5.9.6. Стабильность гепатоцитов

[0706] Модели для оценки метаболического клиренса в гепатоцитах описаны McGinnity et al. (Drug Metabolism and Disposition 2008, 32, 11, 1247).

5.9.7. Ответственность за удлинение QT

[0707] Способность удлинять QT оценивали в анализе пэтч-кламп hERG.

[0708] Регистрацию пэтч-кламп на целых клетках осуществляли, используя усилитель EPC10, контролируемый компьютерной программой Pulse v8.77 (НЕКА). Последовательное сопротивление обычно меньше 10 МОм и компенсируется более чем на 60%, из регистрируемых данных утечку не вычитали. Электроды изготовлены из стекла для пипеток GC150TF (Harvard).

[0709] Наружный омывающий раствор содержит: 135 mM NaCl, 5 mM KCl, 1,8 mM CaCl₂, 5 mM глюкозы, 10 mM HEPES, pH 7,4.

[0710] Внутренний раствор в пэтч-пипетке содержит: 100 mM К-глюконата, 20 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 5 mM Na₂ATP, 2 mM глутатиона, 11 mM EGTA, 10 mM HEPES, pH 7,2.

[0711] Лекарственные средства перфузировали, используя систему для быстрой перфузии Biologic MEV-9/EVH-9.

[0712] Все регистрации осуществляли на клетках НЕК293, стабильно экспрессирующих каналы hERG. Клетки культивировали на круглых покровных стеклах размером 12 мм (German glass, Bellco), закрепленных в камере для регистрации с использованием двух

платиновых стержней (Goodfellow). Токи hERG вызывали, используя активирующий импульс до +40 мВ в течение 1000 мс, с последующим импульсом следового тока до -50 мВ в течение 2000 мс с удержанием потенциала -80 мВ. Импульсы прикладывали каждые 20 секунд и все эксперименты проводили при комнатной температуре.

5 Пример 6. ADME

6.1. Кинетические исследования растворимости

[0713] Начиная с исходного 10 мМ раствора в ДМСО, получали серийное разведение соединения в ДМСО. Серии разведений переносили в 96-луночный планшет с F-образным дном NUNC Maxisorb (в каталоге № 442404) и добавляли 0,1 М фосфатный
10 буфер pH 7,4 или 0,1 М цитратный буфер, pH 3,0, при комнатной температуре.

[0714] Конечная концентрация была в диапазоне от 300 мкМ до 18,75 мкМ в результате 5 стадий равного разведения. Конечная концентрация ДМСО не превышала 3%. Добавляли по 200 мкМ пирена в угловые точки каждого 96-луночного планшета, которые служат в качестве эталонных точек для калибровки по Z-оси под микроскопом.

15 [0715] Планшеты для анализа герметично закрывали и ингибировали в течение 1 часа при 37°C при встряхивании со скоростью 230 об/мин. Затем планшеты сканировали под микроскопом с ахроматическим освещением, получая индивидуальные картины преципитата для концентрации. Преципитат анализировали и переводили в числовое значение с использованием компьютерного программного обеспечения, которое может
20 быть отложено на графике. Первая концентрация, при которой соединение, по-видимому, полностью растворяется, являлась той концентрацией, которую указывали в отчете; однако истинная концентрация находилась где-то между данной концентрацией и концентрацией на одной более высокой стадии разведения.

[0716] Значения растворимости, измеренные согласно такому протоколу, указывали
25 в мкМ и мкл/мл.

6.2. Связывание с белками плазмы (равновесный диализ)

[0717] Исходный 10 мМ раствор соединения в ДМСО разбавляли в 5 раз в ДМСО. Затем полученный раствор разбавляли в свежеразмороженной плазме человека, крысы, мыши или собаки (Bioreclamation INC), получая конечную концентрацию 5 мкМ и
30 конечную концентрацию ДМСО 0,5% (5,5 мкл в 1094,5 мкл плазмы в 96-луночном планшете PP-Masterblock (Greiner, в каталоге № 780285)).

[0718] Готовили планшет Pierce Red Device с вкладышами (ThermoScientific, в каталоге № 89809) и вносили 750 мкл PBS в камеру для буфера и 500 мкл плазмы с импульсно внесенным соединением в камеру для плазмы. Планшет ингибировали в течение 4 часов
35 при 37°C при встряхивании со скоростью 230 об/мин. После инкубации 120 мкл из обеих камер переносили в 360 мкл ацетонитрила в 96-луночный круглодонный планшет с глубокими лунками PP (Nunc, в каталоге № 278743) и герметично закрывали крышкой из алюминиевой фольги. Образцы перемешивали и помещали на лед на 30 минут. Затем такой планшет центрифугировали 30 мин с ускорением 1200 при 4°C и надосадок
40 переносили в 96-луночный планшет PP с V-образным дном (Greiner, 651201) для анализа ЖХ-МС.

[0719] Планшет герметично закрывали герметизирующим материалом (MA96RD-04C) Kinesis, Cambs, PE19 8YX, UK и образцы измеряли при комнатной температуре на ЖХ-МС (ZQ 1525 из Waters) в оптимизированных условиях с использованием
45 Quanoptimize, определяя соответствующую массу молекулы.

[0720] Образцы анализировали с использованием ЖХ-МС. Площадь пика соединения в камере для буфера и в камере для плазмы считали соответствующей 100% соединения. На основании таких результатов получали процент связанного с плазмой и представляли

в виде связывания с плазмой в процентах.

[0721] Растворимость соединения в конечной тестируемой концентрации в PBS проверяли под микроскопом, чтобы выявить, наблюдается ли преципитация или нет.

6.3. Микросомальная стабильность

5 [0722] Исходный 10 мМ раствор соединения в ДМСО разбавляли до 6 мкМ в 105 мМ фосфатном буфере pH 7,4 в 96-луночной планшете с глубокими лунками (Greiner, в каталоге № 780285) и предварительно нагревали при 37°C.

[0723] Исходный рабочий раствор глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы (G6PDH, Roche, 10127671001) в концентрации 700 ед./мл разбавляли 1:700 в 105 мМ фосфатном буфере, 10 pH 7,4. Смесь кофакторов, содержащую 0,528 М MgCl₂·6H₂O (Sigma, M2670), 0,528 М глюкоза-6-фосфата (Sigma, G-7879) и 0,208 М NADP⁺ (Sigma, N-0505) разбавляли 1:8 в 105 мМ фосфатном буфере, pH 7,4.

[0724] Готовили рабочий раствор, содержащий 1 мг/мл микросом печени (Provider, 15 Xenotech) представляющего интерес вида (например, человека, мыши, крысы, собаки), 0,8 ед./мл G6PDH и смесь кофакторов (6,6 мМ MgCl₂, 6,6 мМ глюкоза-6-фосфата, 2,6 мМ NADP⁺). Такую смесь предварительно ингибировали в течение 15 минут, но не более 20 минут, при комнатной температуре.

[0725] После предварительной инкубации вместе в равных количествах добавляли 20 разведение соединения и смесь, содержащую микросомы, и ингибировали в течение 30 минут при 300 об./мин. В случае временной точки 0 минут к разведению соединения добавляли два объема метанола перед добавлением смеси микросом. Во время инкубации использовали следующие конечные концентрации: 3 мкМ тестируемого соединения или контрольного соединения, 0,5 мг/мл микросом, 0,4 ед./мл G6PDH, 3,3 мМ MgCl₂, 25 3,3 мМ глюкоза-6-фосфата и 1,3 мМ NaDP⁺.

[0726] После инкубации в течение 30 минут, реакцию останавливали добавлением 2 объемов метанола.

[0727] Из обеих временных точек образцы смешивали, центрифугировали и собирали 30 надосадов для анализа ЖХ-МС/МС. Регистрируемые прибором ответы (т.е. высоты пиков) относили к образцам в нулевой временной точке (100%), чтобы определить оставшееся соединение в процентах. В дизайн исследования включали стандартные соединения пропранолол и верапамил.

[0728] Данные о стабильности в микросомах выражали в виде процента соединения, оставшегося через 30 минут, от его общего количества.

35 6.4. Ингибирование CYP

6.4.1. Прямое ингибирование CYP

[0729] Способность соединений оказывать *in vitro* прямое ингибирующее действие (IC₅₀) на изоферменты цитохрома P450 в объединенных микросомах печени человека (HLM) определяли на основе проекта руководства FDA для промышленности (Drug 40 Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations), 2006, <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.

[0730] Использовали следующие субстратные зонды: фенацетин для CYP1A2, диклофенак для CYP2C9, S(+)-мефенитоин для CYP2C19, буфуралол для CYP2D6 и тестостерон для CYP3A4. Использовали следующие положительные контрольные 45 ингибиторы: α-нафтофлаван для CYP1A2, сульфafenазол для CYP2C9, транилципромин для CYP2C19, хинидин для CYP2D6 и кетоконазол для CYP3A4.

6.4.2. Зависимое от времени ингибирование CYP3A4

[0731] Зависимое от времени ингибирование CYP3A4 соединениями, оцениваемое в

объединенных HLM, определяли на основании определения IC₅₀ согласно способу, описанному в публикации Grimm et al. (Drug Metabolism and Disposition 2009, 37, 1355-1370) и в проекте руководства FDA для промышленности (Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations), 2006, <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>. Тестостерон использовали в качестве субстратного зонда, и тролеандомицин использовали в качестве положительного контроля.

6.5. Проницаемость Caco-2

[0732] Двухмерные анализы Caco-2 осуществляли, как описано ниже. Клетки Caco-2 получали из Европейской коллекции культур клеток (ECACC, в каталоге № 86010202) и использовали после культивирования клеток в течение 21 дня в 24-луночных планшетах Transwell (Fisher TKT-545-020B).

[0733] 2×10^5 клеток/лунку высевали в среду для посева, состоящую из DMEM + GlutaMAXI + 1% NEAA + 10% FBS (FetalClone II) + 1% пенициллин/стрептомицин. Среду меняли каждые 2-3 дня.

[0734] Тестируемые и эталонные соединения (пропранолол и родамин 123 или винбластин, все приобретали из Sigma) готовили в сбалансированном солевом растворе Хенкса, содержащем 25 мМ HEPES (pH 7,4), и добавляли либо в верхнюю (125 мкл), либо в нижнюю боковую (600 мкл) камеру планшетов Transwell в сборе в концентрации 10 мкМ с конечной концентрацией ДМСО 0,25%.

[0735] В донорный буфер добавляли 50 мкМ красителя Люцифера желтого (Sigma) во все лунки, чтобы оценить целостность слоев клеток посредством наблюдения за проницаемостью Люцифера желтого. Так как Люцифер желтый (LY) не может свободно проникать в липофильные барьеры, то высокая степень транспорта LY свидетельствовала о недостаточности целостности клеточного слоя.

[0736] После инкубации в течение 1 часа при 37°C и встряхивании на орбитальном встряхивателе со скоростью 150 об./мин, брали аликвоты объемом 70 мкл как из верхней (А), так и из нижней камер и добавляли к 100 мкл раствора смеси 50:50 ацетонитрил: вода, содержащего внутренний стандарт для анализа (0,5 мкМ карбамазепина), в 96-луночном планшете.

[0737] Люцифер желтый измеряли, используя Spectramax Gemini XS (возбуждение 426 нм и испускание 538 нм) в прозрачном 96-луночном планшете, содержащем 150 мкл жидкости, взятой с нижней боковой и верхней стороны.

[0738] Концентрации соединений в образцах измеряли, используя высокоэффективную жидкостную хроматографию/масс-спектрографию (ЖХ-МС/МС).

[0739] Кажущиеся значения проницаемости ($P_{\text{каж.}}$) вычисляли, исходя из уравнения:

$$[0740] P_{\text{каж.}} = \frac{[\text{соединение}]_{\text{конечная акцептора}} \times V_{\text{акцептор}} / ([\text{соединение}]_{\text{конечная}} \times V_{\text{донора}}) \times V_{\text{донор}}}{T_{\text{инк.}} \times \text{площадь поверхности} \times 60 \times 10^{-6} \text{ см/с}},$$

[0741] V = объем камеры,

[0742] T_{инк.} = время инкубации,

[0743] Площадь поверхности = 0,33 см².

[0744] Коэффициенты оттока, которые являлись показателем активного оттока с верхней поверхности клеток, вычисляли, используя соотношение $P_{\text{каж.}} \text{ B} > \text{A} / P_{\text{каж.}} \text{ A} > \text{B}$.

[0745] Использовали следующие критерии приемлемости анализа:

[0746] Пропранолол: значение $P_{\text{каж.}} \text{ (A} > \text{B)} \geq 20 (\times 10^{-6} \text{ см/с)}$.

[0747] Родамин 123 или винбластин: значение $P_{\text{каж.}} \text{ (A} > \text{B)} < 5 (\times 10^{-6} \text{ см/с)}$ с

коэффициентом оттока ≥ 5 .

[0748] Проницаемость Люцифера желтого: ≤ 100 нм/с.

ССЫЛКИ

- Vandoh, K., Aoki, J., Taira, A., Tsujimoto, M., Arai, H. & Inoue, K. (2000). Lysophosphatidic acid (LPA) receptors of the EDG family are differentially activated by LPA species. Structure-activity relationship of cloned LPA receptors. *FEBS Lett*, 478(1-2), 159-65.
- Baumforth, K. R. (2005). Induction of autotaxin by the Epstein-Barr virus promotes the growth and survival of Hodgkin lymphoma cells. *Blood*, 106(6), 2138-2146.
- Bozinovski, S., Hutchinson, A., Thompson, M., MacGregor, L., Black, J., Giannakis, E., Anderson, G. P. (2008). Serum amyloid a is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 177(3), 269-78.
- Braddock, D. T. (2010). Autotaxin and lipid signaling pathways as anticancer targets. *Curr Opin Investig Drugs*, 11(6), 629-37.
- Bundgard, H. (1985). In *Design of Prodrugs* (pp. 7-9, 21-24). Amsterdam: Elsevier.
- Bush, K. A., Farmer, K. M., Walker, J. S. & Kirkham, B. W. (2002). Reduction of Joint Inflammation and Bone Erosion in Rat Adjuvant Arthritis by Treatment With Interleukin-17 Receptor IgG1 Fc Fusion Protein. *Arthritis & Rheumatism*, 46(3), 802-805.
- Castelino, F. V., Seiders, J., Bain, G., Brooks, S. F., King, C., Swaney, J. S., . . . Tager, A. M. (2011). Amelioration of dermal fibrosis by genetic deletion or pharmacologic antagonism of lysophosphatidic acid receptor 1 in a mouse model of scleroderma. *Arthritis Rheum*, 63(5), 1405-15.
- Corley, E. G., Conrad, K., Murry, J. A., Savarin, C., Holko, J. & Boice, G. (2004). Direct synthesis of 4-arylpiperidines via palladium/copper(I)-cocatalyzed Negishi coupling of a 4-piperidylzinc iodide with aromatic halides and triflates. *J Org Chem*, 69(15), 5120-5123.
- David, M. (2010). Cancer Cell Expression of autotaxin Controls Bone Metastasis Formation in Mouse through Lysophosphatidic Acid-Dependent Activation of Osteoclasts. *PLoS One*, 5(3), e9741.
- De Alba, J., Raemdonck, K., Dekkak, A., Collins, M., Wong, S., Nials, A. T., . . . Birrell, M. A. (2010). House dust mite induces direct airway inflammation in vivo: implications for future заболевания therapy? *Eur Respir J*, 1377-1387.
- Demedts, I. K., Morel-Montero, A., Lebecque, S., Pacheco, Y., Cataldo, D., Joos, G. F., . . . Brusselle, G. G. (2006). Elevated MMP-12 protein levels in induced sputum from patients with COPD. *Thorax*, 61(3), 196-201.
- Eagan, T. M., Damás, J. K., Ueland, T., Voll-Aanerud, M., Mollnes, T. E., Hardie, J. A., . . . Aukrust, P. (2010). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a biomarker in COPD. *Chest*, 138(4), 888-95.
- Emo, J., Meednu, N., Chapman, T. J., Rezaee, F., Balys, M., Randall, T., . . . Georas, S. N. (2012). Lpa2 is a negative regulator of both dendritic cell activation and murine models of allergic lung inflammation. *J Immunol*, 188(8), 3784-90.
- Federico, L., Ren, H., Mueller, P. A., Wu, T., Liu, S., Popovic, J., . . . Smyth, S. S. (2012). Autotaxin and its product lysophosphatidic acid suppress brown adipose differentiation and promote diet-induced obesity in mice. *Mol Endocrinol*, 26(5), 786-97.
- Ferry, G. (2003). Autotaxin is released from adipocytes, catalyzes lysophosphatidic acid synthesis, and activates preadipocyte proliferation. Up-regulated expression with adipocyte differentiation and obesity. *J Biol Chem*, 278(20), 18162-18169.
- Gaetano, C. G. (2009). Inhibition of autotaxin production or activity blocks lysophosphatidylcholine-induced migration of human breast cancer and melanoma cells. *Mol Carcinog.*, 48(9), 801-809.

Ganguly, K., Stoeger, T., Wesselkamper, S. C., Reinhard, C., Sartor, M. A., Medvedovic, M., . . . Schulz, H. (2007). Candidate genes controlling pulmonary function in mice: transcript profiling and predicted protein structure. *Physiol Genomics*, 31(3), 410-21.

5 Gardell, S. E. (2006). Emerging medicinal roles for lysophospholipid signaling. *Trends Mol Med*, 12(2), 65-75.

Gennero, I., Laurencin-Dalicieux, S., Conte-Auriol, F., Briand-Mésange, F., Laurencin, D., Rue, J., . . . Salles, J. (2011). Absence of the lysophosphatidic acid receptor LPA1 results in abnormal bone development and decreased bone mass. *Bone*, 49(3), 395-403.

10 Georas, S. N., Berdyshev, E., Hubbard, W., Gorshkova, I. A., Usatyuk, P. V., Saatian, B., . . . Natarajan, V. (2007). Lysophosphatidic acid is detectable in human bronchoalveolar lavage fluids at baseline and increased after segmental allergen challenge. *Clin Exp Allergy*, 37(3), 311-22.

Gierse, J. (2010). A Novel Autotaxin Inhibitor Reduces Lysophosphatidic Acid Levels in Plasma and the Site of Inflammation. *JPET*, 334(1), 310-317.

15 Greene, T W; Wuts, P G M; (1991). *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition. New York: Wiley.

Hausmann, J. (2011). Structural basis of substratediscrimination and integrin binding by autotaxin. *Nat Struct Mol Biol*, 18(2), 198-204.

20 Inoue, M., Xie, W., Matsushita, Y., Chun, J., Aoki, J. & Ueda, H. (2008). Lysophosphatidylcholine induces neuropathic pain through an action of autotaxin to generate lysophosphatidic acid. *Neuroscience*, 152(2), 296-8.

Iyer, P., Lalane III, R., Morris, C., Challa, P., Vann, R. & Vasantha Rao, P. (2012). Autotaxin-lysophosphatidic acid axis is a novel molecular target for lowering intraocular pressure. *PLoS One*, 7(8), e42627.

25 Jou, I., Shiau, A., Chen, S., Wang, C., Shieh, D., Tsai, C., & Wu, C. (2005). Thrombospondin 1 as an Effective Gene Therapeutic Strategy in Collagen-Induced Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 52(1), 339-344.

Kanda, H. (2008). Autotaxin, a lysophosphatidic acid-producing ectozyme, promotes lymphocyte entry into secondary lymphoid organs. *Nat. Immunol.*, 9(4), 415-423.

Khachigian, L. M. (2006). Collagen antibody-induced Arthritis. *Nat Protoc*, 1(5), 2512-2516.

30 Kishi, Y. (2006). Autotaxin is overexpressed in glioblastoma multiforme and contributes to cell motility of glioblastoma by converting lysophosphatidylcholine to lysophosphatidic acid. *J Biol Chem*, 281(25), 17492-17500.

35 Kolonko, K. J. & Reich, H. J. (2008). Stabilization of ketone and aldehyde enols by formation of hydrogen bonds to phosphazene enolates and their aldol products. *J Am Chem Soc.*, 130(30), 9668-9669.

Kremer, A. E., Martens, J. J., Kulik, W., Kuiper, E. M., van Buuren, H. R., van Erpecum, K. J., . . . Oude Elferink, R. P. (2010). Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus. *Gastroenterology*, 139(3), 1008-18.

40 Kudlacz, E., Conklyn, M., Andresen, C., Whitney-Pickett, C. & Changelian, P. (2008). The JAK-3 inhibitor CP-690550 is a potent anti-inflammatory agent in a murine model of pulmonary eosinophilia. *Eur J Pharmacol*, 154-161.

Lin, H., Hu, C., Chan, H., Liew, Y., Huang, H., Lepescheux, L., . . . Clément-Lacroix, P. (2007). Anti-rheumatic activities of histone deacetylase (HDAC) inhibitors in vivo in collagen-induced arthritis in rodents. *British Journal of Pharmacology*, 150, 862-872.

45 Lin, M. E. (2010). Lysophosphatidic acid (LPA) receptors: signaling properties and disease relevance. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 91(3-4), 130-138.

Llinàs, L., Peinado, V. I., Goñi, J., Rabinovich, R., Pizarro, S., Rodriguez-Roisin, R., . . . Bastos, R. (2011). Similar gene expression profiles in smokers and patients with moderate COPD. *Pulm*

Pharmacol Ther, 24(1), 32-41.

Matas-Rico, E., García-Díaz, B., Llebreg-Zayas, P., López-Barroso, D., Santín, L., Pedraza, C., . . . Estivill-Torrús, G. (2008). Deletion of lysophosphatidic acid receptor LPA1 reduces neurogenesis in the mouse dentate gyrus. *Mol Cell Neurosci*, 39(3), 342-55.

5 Murph, M. M., Nguyen, G. H., Radhakrishna, H. & Mills, G. B. (2008). Sharpening the edges of understanding the structure/function of the LPA1 receptor: expression in cancer and mechanisms of regulation. *Biochim Biophys Acta*, 1781(9), 547-557.

10 Nakao, I., Kanaji, S., Ohta, S., Matsushita, H., Arima, K., Yuyama, N., . . . Izuhara, K. (2008). Identification of pendrin as a common mediator for mucus production in bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol*, 180(9), 6262-9.

Nakasaki, T., Tanaka, T., Okudaira, S., Hirose, M., Umemoto, E., Otani, K., . . . Miyasaka, M. (2008). Involvement of the lysophosphatidic acid-generating enzyme utotaxin in lymphocyte-endothelial cell interactions. *Am J Pathol*, 173(5), 1566-76.

15 Nials, A. T. & Uddin, S. (2008). Mouse models of allergic asthma: acute and chronic allergen challenge. *Dis Model Mech*, 213-220.

Nikitopoulou, I., Oikonomou, N., Karouzakis, E., Sevastou, I., Nikolaidou-Katsaridou, N., Zhao, Z., . . . Aidinis, V. (2012). Autotaxin expression from synovial fibroblasts is essential for the pathogenesis of modeled arthritis. *J Exp Med*, 209(5), 925-33.

20 Nishida, K., Komiyama, T., Miyazawa, S., Shen, Z., Furumatsu, T., Doi, H., . . . Asahara, H. (2004). Histone Deacetylase Inhibitor Suppression of Autoantibody-Mediated Arthritis in Mice via Regulation of p16INK4a and p21WAF1/Cip1 Expression. *Arthritis & Rheumatism*, 50(10), 3365-3376.

25 Noh, M. A., Wu, X., Okazoe, H., Tsunemori, H., Haba, R., Abou-Zeid, A. M., . . . Kakehi, Y. (2009). Expression of autotaxin and acylglycerol kinase in prostate cancer: association with cancer development and progression. *Cancer Sci*, 100(9), 1631-1638.

Oikonomou, N., Mouratis, M., Tzouveleakis, A., Kaffe, E., Valavanis, C., Vilaras, G., . . . Aidinis, V. (2012). Pulmonary autotaxin expression contributes to the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 47(5), 566-74.

30 Oste, L., Salmon, P. & Dixon, G. (2007). A High Throughput Protocol of Measuring Bone Architectural Disturbance in a Murine CIA Model by Micro-CT Morphometry. ECTC. Montréal.

Panupinthu, N., Lee, H. & Mills, G. B. (2010). Lysophosphatidic acid production and action: critical new players in breast cancer initiation and progression. *British Journal of cancer*, 102, 941-946.

35 Park, G. Y., Lee, Y. G., Berdyshev, E., Nyenhuis, S., Du, J., Fu, P., . . . Christman, J. W. (2013). Autotaxin production of lysophosphatidic acid mediates allergic asthmatic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*, 928-940.

Pradère, J., Klein, J., Grès, S., Guigné, C., Neau, E., Valet, P., . . . Schanstra, J. P. (2007). LPA1 receptor activation promotes renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol*, 18(12), 3110-8.

40 Rall, L. C., & Roubenoff, R. (2004). Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology*, 43, 1219-1223.

Salvemini, D., Mazzon, E., Dugo, L., Serraino, I., De Sarro, A., Caputi, A. P., & Cuzzocrea, S. (2001). Amelioration of Joint Disease in a Rat Model of Collagen-Induced Arthritis by M40403, a Superoxide Dismutase Mimetic. *Arthritis & Rheumatism*, 44(12), 2909-2921.

45 Shelton, D. L., Zeller, J., Ho, W., Pons, J. & Rosenthal, A. (2005). Nerve growth factor mediates hyperalgesia and cachexia in auto-immune Arthritis. *Pain*, 115, 8-16.

Sims, N. A., Green, J. R., Glatt, M., Schlicht, S., Martin, T. J., Gillespie, M. T. & Romas, E. (2004). Targeting Osteoclasts With Zoledronic Acid Prevents Bone Destruction in Collagen-Induced Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 50(7), 2338-2346.

- Sina, C., Gavrilova, O., Förster, M., Till, A., Derer, S., Hildebrand, F., . . . Rosenstiel, P. (2009). G protein-coupled receptor 43 is essential for neutrophil recruitment during intestinal inflammation. *J Immunol*, 183(11), 7514-7522.
- Stassar, M. J., Devitt, G., Brosius, M., Rinnab, L., Prang, J., Schradin, T., . . . Zöller, M. (2001). Identification of human renal cell carcinoma associated genes by suppression subtractive hybridization. *British Journal of cancer*, 85(9), 1372-1382.
- Sumida, H., Noguchi, K., Kihara, Y., Abe, M., Yanagida, K., Hamano, F., . . . Ishii, S. (2010). LPA4 regulates blood and lymphatic vessel formation during mouse embryogenesis. *Blood*, 116(23), 5060-70.
- Tager, A. M., LaCamera, P., Shea, B. S., Campanella, G. S., Selman, M., Zhao, Z., . . . Luster, A. D. (2008). The lysophosphatidic acid receptor LPA1 links pulmonary fibrosis to lung injury by mediating fibroblast recruitment and vascular leak. *Nat Med*, 14(1), 45-54.
- Tanaka, M., Okudaira, S., Kishi, Y., Ohkawa, R., Iseki, S., Ota, M., . . . Aral, H. (2006). Autotaxin stabilizes blood vessels and is required for embryonic vasculature by producing lysophosphatidic acid. *J Biol Chem*, 281(35), 25822-30.
- Tania, M., Khan, A., Zhang, H., Li, J. & Song, Y. (2010). Autotaxin: A protein with two faces. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 401, 493-497.
- Tilley, A. E., O'Connor, T. P., Hackett, N. R., Strulovici-Barel, Y., Salit, J., Amoroso, N., . . . Crystal, R. G. (2011). Biologic phenotyping of the human small airway epithelial response to cigarette smoking. *PLoS One*, 6(7), e22798.
- Van Meeteren, L. A., Ruurs, P., Stortelers, C., Bouwman, P., van Rooijen, M. A., Pradère, J., . . . Jonkers, J. (2006). Autotaxin, a Secreted Lysophospholipase D, Is Essential for Blood Vessel Formation during Development. *Mol. Cell. Biol.*, 26(13), 5015-5022.
- Vidot, S., Witham, J., Agarwal, R., Greenhough, S., Bamrah, H. S., Tigyi, G. J., . . . Richardson, A. (2010). Autotaxin delays apoptosis induced by carboplatin in ovarian cancer cells. *Cell Signal*, 22(6), 926-935.
- Walsmith, J., Abad, L., Kehayias, J. & Roubenoff, R. (2004). Tumor Necrosis Factor- α Production Is Associated with Less Body Cell Mass in Women with Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 31(1), 23-29.
- Walters, D. M. & Kleeberger, S. R. (2008). Mouse Models of Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. *Current Protocols in Pharmacology*, 40, 5,46,1-5,46,17.
- Wirtz, S., Neufert, C., Weigmann, B. & Neurath, M. F. (2007). Chemically induced mouse models of intestinal. *Nature Protocols*, 2(3), 541-546.
- Wu, J., Xu, Y., Skill, N. J., Sheng, H., Zhao, Z., Yu, M., . . . Maluccio, M. A. (2010). Autotaxin expression and its connection with the TNF-alpha-NF-kappaB axis in human hepatocellular carcinoma. *Mol cancer*, 9, 71.
- Xu, M., Porte, J., Knox, A. J., Weinreb, P. H., Maher, T. M., Violette, S. M., . . . Jenkins, G. (2009). Lysophosphatidic acid induces alphavbeta6 integrin-mediated TGF-beta activation via the LPA2 receptor and the small G protein G alpha(q). *Am J Pathol*, 174(4), 1264-79.
- Xu, X. & Prestwich, G. D. (2010). Inhibition of tumor growth and angiogenesis by a lysophosphatidic acid antagonist in an engineered three-dimensional lung cancer xenograft model. *cancer*, 116(7), 1739-1750.
- Ye, X., Hama, K., Contos, J. J., Anliker, B., Inoue, A., Skinner, M. K., . . . Chun, J. (2005). LPA3-mediated lysophosphatidic acid signalling in embryo implantation and spacing. *Nature*, 435(7038), 104-8.
- Zhang, H., Xu, X., Gajewiak, J., Tsukahara, R., Fujiwara, Y., Liu, J., . . . Prestwich, G. D. (2009). Dual activity lysophosphatidic acid receptor pan-antagonist/ autotaxin inhibitor reduces breast cancer cell migration in vitro and causes tumor regression in vivo. *cancer Res.*, 69(13),

5441-5449.

Zhao, J., He, D., Berdyshev, E., Zhong, M., Salgia, R., Morris, A. J., . . . Zhao, Y. (2011). Autotaxin induces lung epithelial cell migration through lysoPLD activity-dependent and -independent pathways. *Biochem J*, 439(1), 45-55.

5 Zhao, Y. & Natarajan, V. (2013). Lysophosphatidic acid (LPA) and its receptors: Role in airway inflammation and remodeling. *Biochim Biophys Acta*, 1831(1), 86-92.

Zhao, Y., Tong, J., He, D., Pendyala, S., Evgeny, B., Chun, J., . . . Natarajan, V. (2009). Role of lysophosphatidic acid receptor LPA2 in the development of allergic airway inflammation in a murine model of asthma. *Respir Res*, 10, 114.

10 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

[0749] Специалистам в данной области будет понятно, что приведенное выше описание является иллюстративным и поясняющим по сути и предназначено для иллюстрации изобретения и его предпочтительных вариантов. При использовании обычного экспериментирования специалисту будут понятны возможные модификации и изменения, 15 которые могут быть осуществлены, не отходя от сути изобретения. Подразумевается, что все такие модификации, входящие в объем прилагаемой формулы изобретения, включены в изобретение. Таким образом, подразумевается, что изобретение определено не приведенным выше описанием, а следующей далее формулой изобретения и ее эквивалентами.

20 [0750] Все публикации, включая без ограничения патенты и заявки на выдачу патентов, цитированные в описании, включены в настоящую публикацию в виде ссылки так же, как в случае, когда специально и отдельно указано, что каждая отдельная публикация включена в виде ссылки в настоящее описание так, как будто она изложена полностью.

25 [0751] Следует понимать, что такие факторы, как разная способность различных соединений проникать в клетки различных соединений, могут вносить вклад в несоответствия между активностью соединения в биохимических анализах *in vitro* и в клеточных анализах.

[0752] По меньшей мере некоторые химические названия соединений согласно 30 изобретению, которые приведены и указаны в настоящей заявке, могли быть образованы автоматически при использовании коммерчески доступной компьютерной программы создания химических названий и не были независимо проверены. Типичные программы, выполняющие такую функцию, включают программное обеспечение для образования названий Lexichem, продаваемое Open Eye Software, Inc., и программное обеспечение 35 Autonom, продаваемое MDL, Inc. В тех случаях, когда указанное химическое название и изображенная структура отличаются, изображенная структура будет проверена.

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I:

40

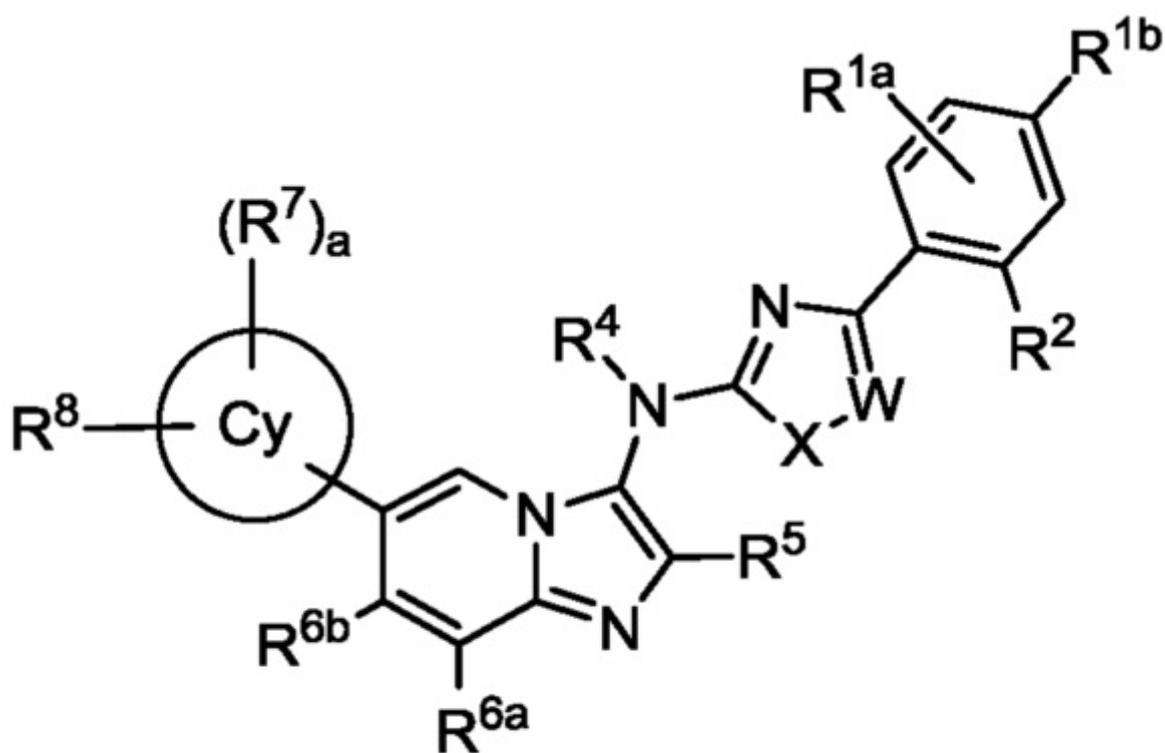
45

5

10

15

20



I

25

в котором

R^{1a} представляет собой H или галоген;

R^{1b} представляет собой

- галоген,

30

- C_{1-4} -алкил (необязательно замещенный тремя заместителями, независимо
выбранными из галогена), или

- C_{1-4} -алкоксигруппу (и такая алкоксигруппа необязательно замещена тремя
заместителями, независимо выбранными из галогена);

X представляет собой -S-, -O- или -N=CH-;

35

W представляет собой N или CR^3

когда W представляет собой N, R^2 представляет собой:

- H или

- -CN,

40

когда W представляет собой CR^3 , один из R^2 или R^3 представляет собой:

- H,

- -CN,

- галоген,

- C_{1-4} -алкил (необязательно замещенный одним заместителем, независимо выбранным

45

из OH или CN),

- $-C(=O)CH_3$,

- $-C(=O)CF_3$,

- C(=O)OCH₃,
- C(=O)NH₂,
- NHC(=O)CH₃,

5 и другой представляет собой H или C₁₋₄-алкил;

R⁴ представляет собой C₁₋₄-алкил;

R⁵ представляет собой C₁₋₄-алкил, необязательно замещенный одним или тремя заместителями, независимо выбранными из CN, галогена или -C(=O)NH₂;

10 один из R^{6a} или R^{6b} выбран из H, -CH₃ и галогена, и другой представляет собой H;

S_u представляет собой:

- 4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранных из O, N и S, или
- 15 - 5-6-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 двойную связь, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранных из O, N и S;

каждый R⁷ независимо выбран из:

- OH,
- оксогруппы,
- 20 - галогена и
- C₁₋₄-алкила;

нижний индекс a означает 0, 1 или 2;

R⁸ представляет собой -(L₁-W₁)_m-L₂-G₁,

25 где

- L₁ отсутствует или представляет собой -C(=O)-, -NRⁱ, -NR^hC(=O)- или -SO₂-;
- W₁ представляет собой C₁₋₄-алкилен;
- нижний индекс m означает 0 или 1;
- 30 - L₂ отсутствует или представляет собой -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)-C(=O)-, -C(=O)-C(=O)NR^a-, -NR^b-, -C(=O)NR^c-, -SO₂- или -SO₂NR^e-;

- G₁ представляет собой

- H,
- 35 - -CN,
- C₁₋₄-алкил (необязательно замещенный одним или тремя заместителями, независимо выбранными из -CN, OH, галогена или фенила),
- C₃₋₆-циклоалкил (и такой циклоалкил необязательно замещен -NH₂),
- 5-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1 двойную связь, содержащий два
- 40 гетероатома, независимо выбранных из O и N (и такой гетероциклоалкенил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из групп R⁹),
- 4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранных из O и N (и такой гетероциклоалкил необязательно
- 45 замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из групп R⁹), или
- 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из O, N и S (и такой гетероарил необязательно замещен одним заместителем, независимо выбранным из групп R¹⁰),

каждый R^9 представляет собой оксогруппу или R^{10} ;

каждый R^{10} представляет собой:

- -ОН,

- галоген,

- -CN,

- C_{1-4} -алкил (необязательно замещенный одним заместителем, независимо выбранным из ОН или фенила),

- C_3 -циклоалкила,

- $-SO_2CH_3$,

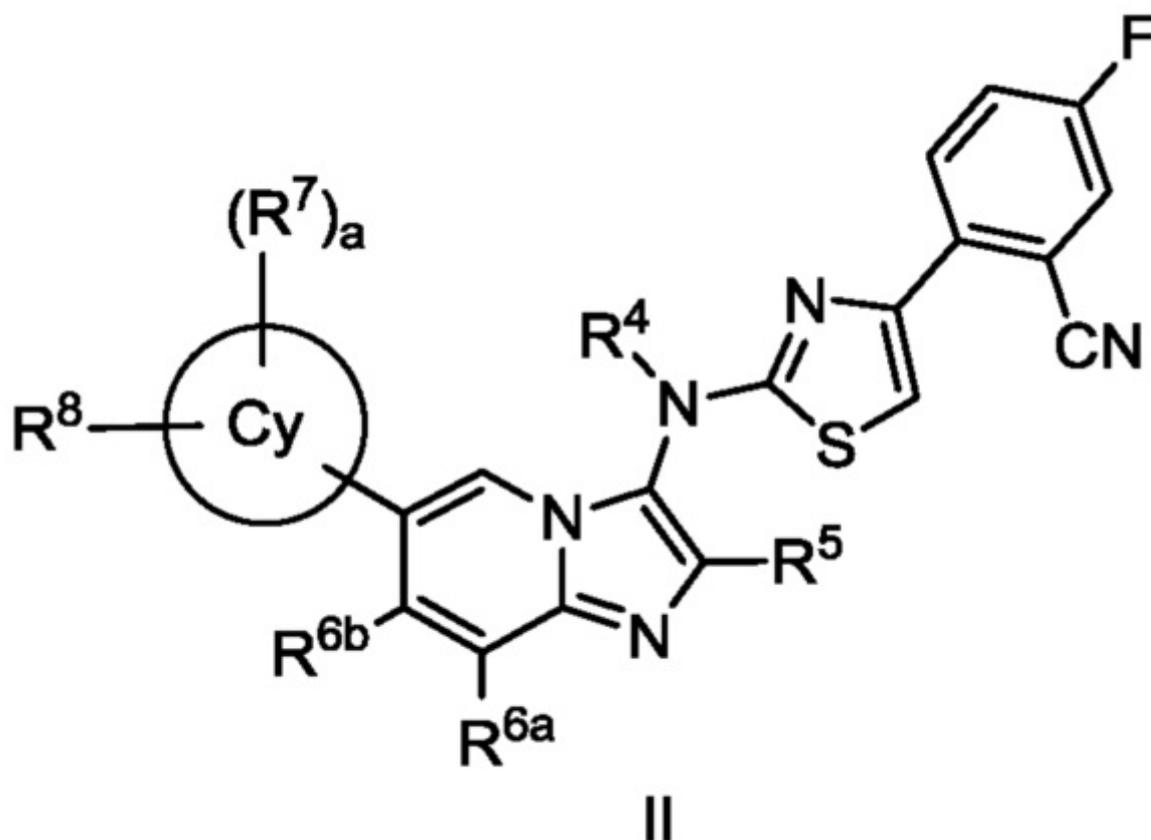
- $-C(=O)C_{1-4}$ -алкоксигруппы,

- $-C(=O)C_{1-4}$ -алкила или

- $-NR^gC(=O)C_{1-4}$ -алкила; и

каждый R^a , R^b , R^c , R^e , R^g , R^h и R^i независимо выбран из H и C_{1-4} -алкила.

2. Соединение по п.1 формулы II:



где Cy, R^4 , R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^8 и нижний индекс a имеют значения, определенные в п.1.

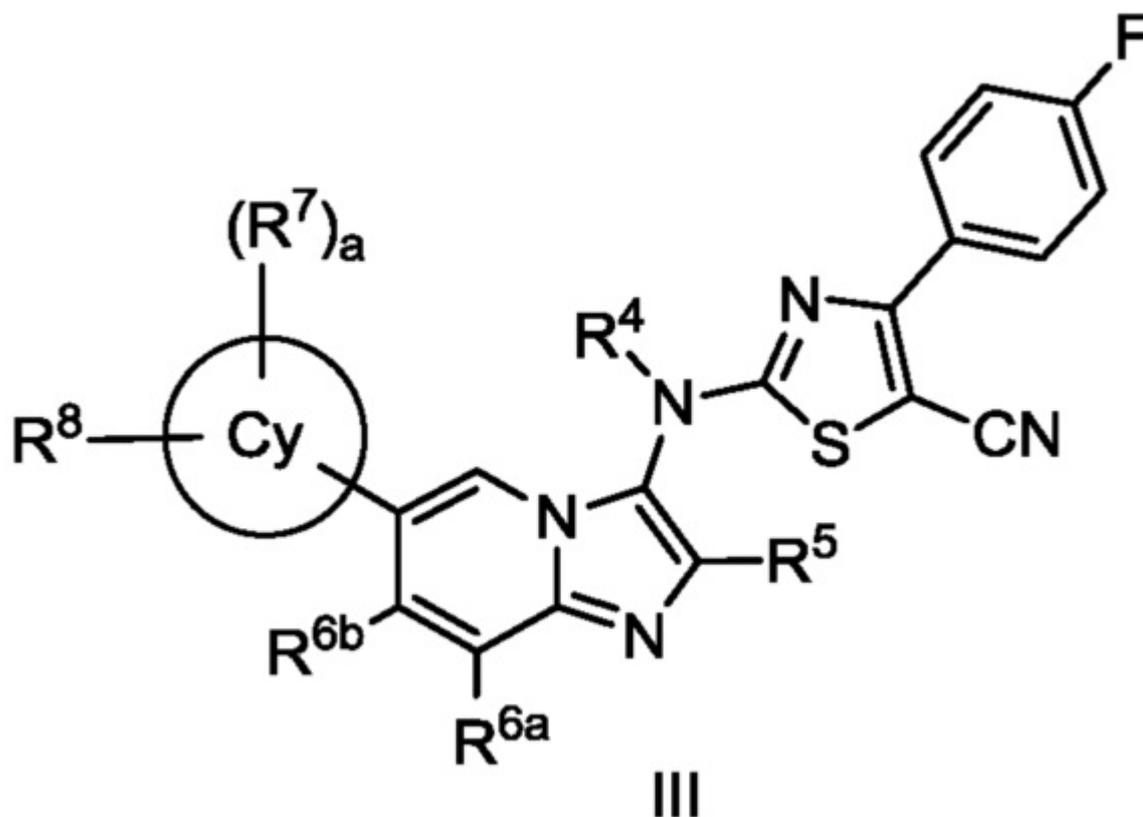
3. Соединение по п.1 формулы III:

5

10

15

20



где Cy, R⁴, R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R⁸ и нижний индекс a имеют значения, определенные в п.1.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R⁵ представляет собой -CH₃ или -C₂H₅.

5. Соединение по п.3, в котором R⁵ представляет собой -CH₂-CH₂-CN, -CH₂-CF₃ или -CH₂-CH₂-C(=O)NH₂.

6. Соединение по любому из пп.1-3, где Cy представляет собой 4-6-членный моноциклический гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранных из O, N и S.

7. Соединение по любому из пп.1-3, где нижний индекс a означает 0.

8. Соединение по п.1, соответствующее формулам Va, Vb, Vc или Vd:

35

40

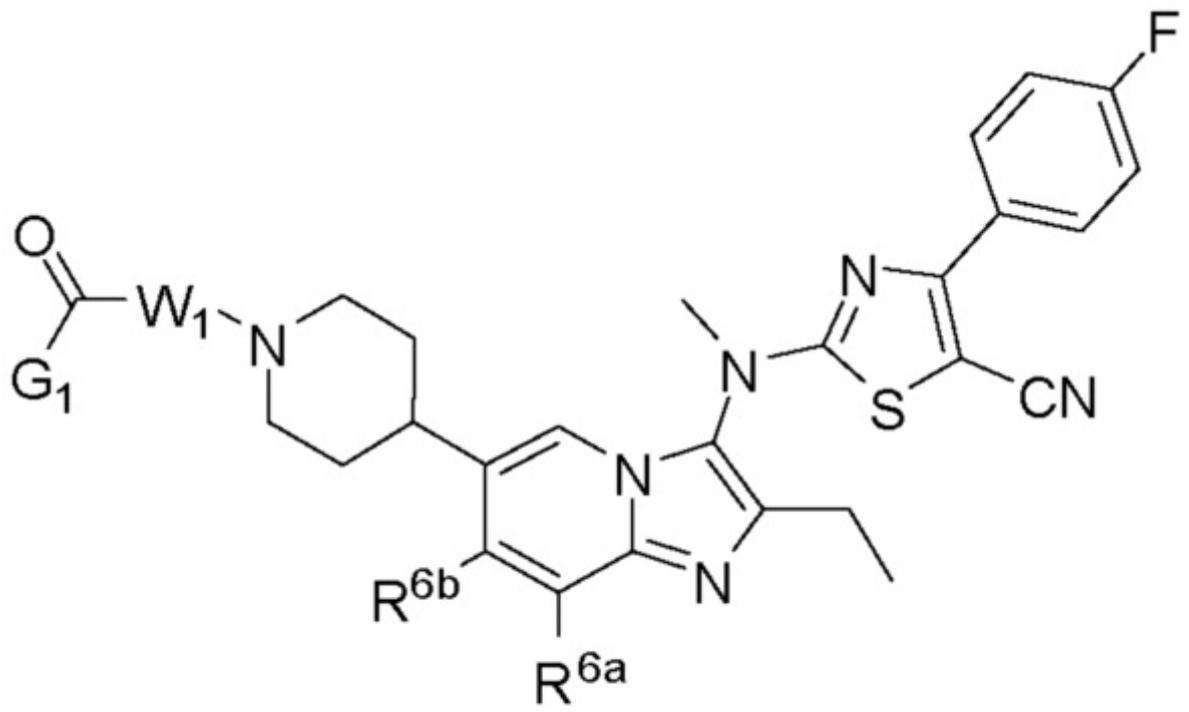
45

5

10

15

20



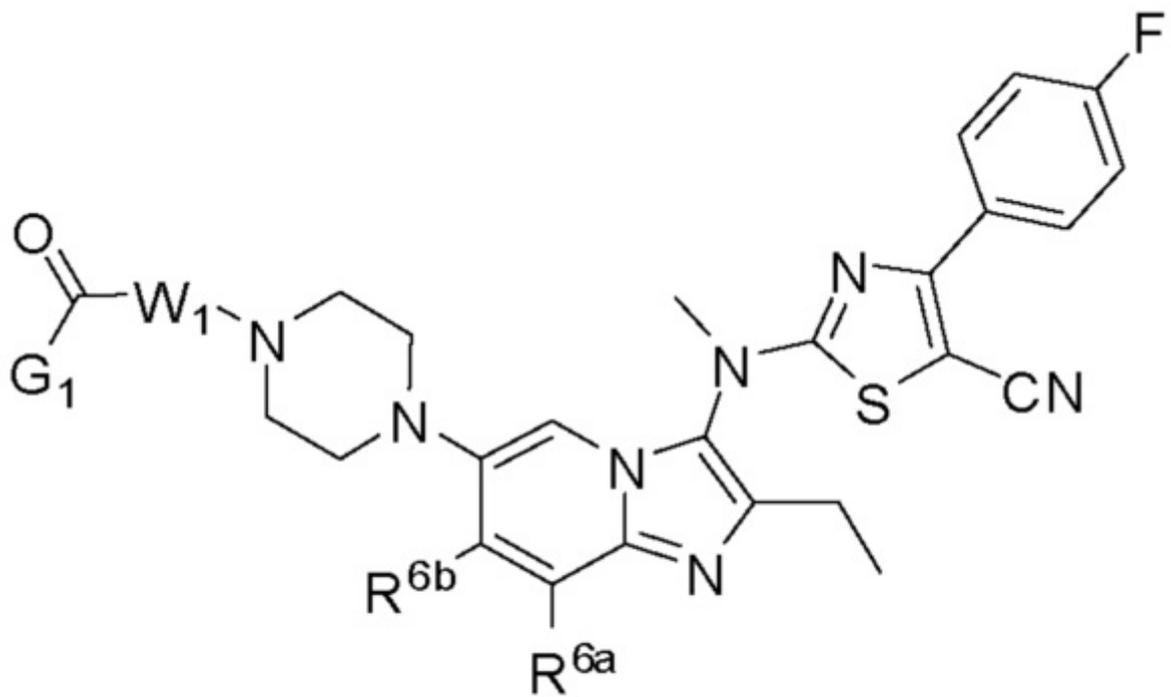
Va

25

30

35

40



Vb

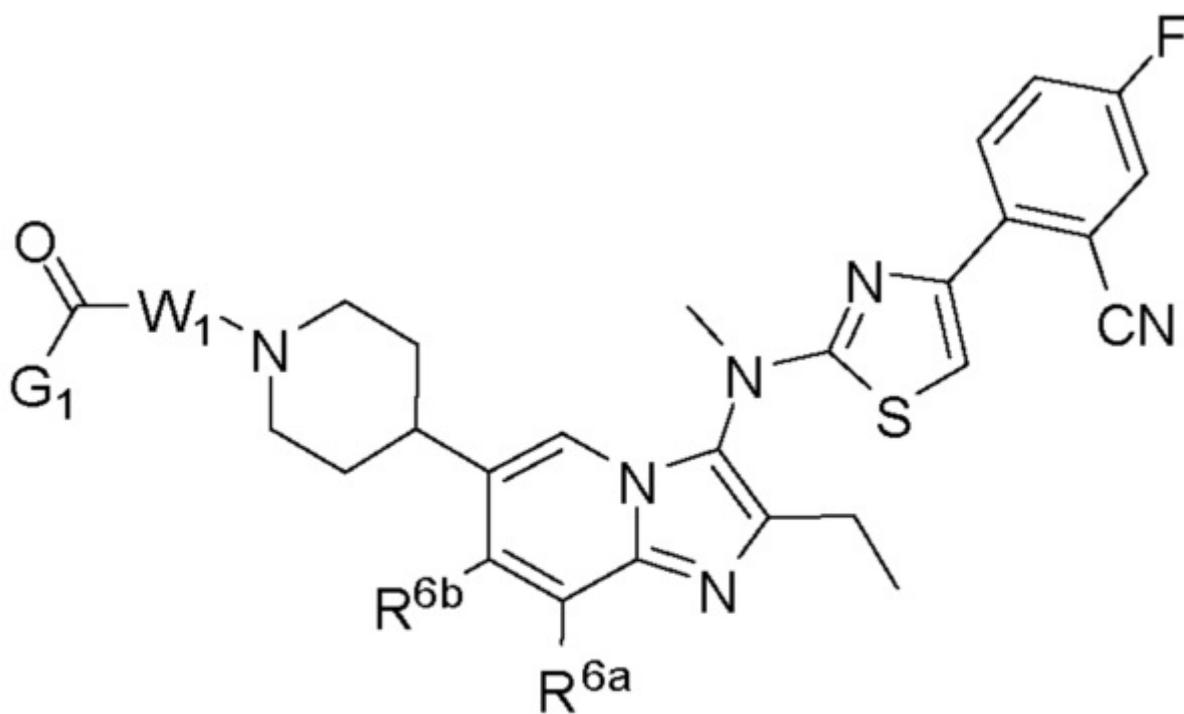
45

5

10

15

20



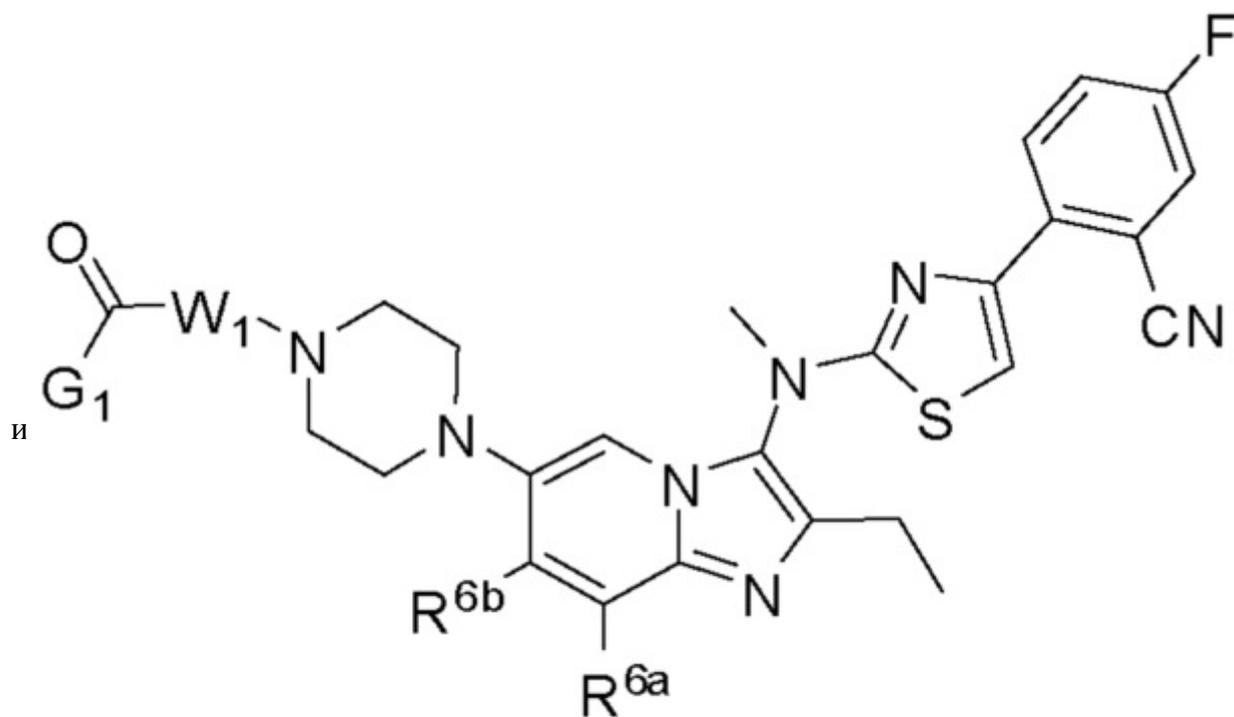
Vc

25

30

35

40



Vd

45

где R^{6a} , R^{6b} , W_1 , и G_1 имеют значения, определенные в п.1.

9. Соединение по п.8, где W_1 представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-C(CH_3)H-$,

-CH₂-CH₂-CH₂- или -CH₂-C(CH₃)H-.

10. Соединение по любому из пп.8-9, где G₁ представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, независимо выбранных из O, N, и такой гетероциклоалкил замещен одной или двумя независимо выбранными группами R⁹.

11. Соединение по п.10, где R⁹ представляет собой R¹⁰, и R¹⁰ выбран из -OH, -F, -Cl и -CN.

12. Соединение по п.1, где R^{6a} представляет собой H, -CH₃ или F, и R^{6b} представляет собой H.

13. Соединение, выбранное из:

2-((2-этил-8-метил-6-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,

2-((2-этил-6-(4-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,

2-((2-этил-6-(4-(2-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,

(R)-2-((2-этил-6-(4-(2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-8-

метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,

(S)-2-((2-этил-6-(4-(2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-8-

метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,

2-((2-этил-6-(4-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)-3,3-диметилпиперазин-1-ил)-8-

метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,

(R)-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанона,

(S)-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этанона,

2-((2-этил-6-(1-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)-8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,

2-этил(2-этил-8-метил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,

2-((2-этил-8-фтор-6-(4-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,

2-(4-(3-((5-циано-4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этил-8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-N-метилацетамида,

2-(4-(2-этил-8-фтор-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанона,

(S)-2-(4-(2-этил-8-фтор-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этанона,

(R)-2-(4-(2-этил-8-фтор-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этанона,

2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанона,

2-[(2-этил-7-фтор-6-{4-[2-(3-гидрокси-азетидин-1-ил)-2-оксоэтил]-пиперазин-1-ил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-метиламино]-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,

- 2-[4-(2-этил-7-фтор-3-{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а] пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил]-1-(3-гидрокси-азетидин-1-ил)этанона,
 (S)-2-[4-(2-этил-7-фтор-3-{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а] пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил]-1-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)этанона,
 5 (R)-2-[4-(2-этил-7-фтор-3-{[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламино}имидазо[1,2-а] пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил]-1-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)этанона,
 2-(4-(3-((5-циано-4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-N-метилацетамида,
 трет-бутил-4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а] пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата,
 10 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанона,
 (S)-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)этанона,
 15 (R)-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)этанона,
 N-(1-(2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а] пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)ацетоил)пирролидин-3-ил)ацетамида,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 20 ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-фторазетидин-1-ил)этанона,
 1-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)этанона,
 1-(азетидин-1-ил)-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо
 [1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)этанона,
 25 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(пирролидин-1-ил)этанона,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-морфолиноэтанона,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 30 ил)пиперазин-1-ил)ацетамида,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этанона,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилацетамида,
 35 этил-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)ацетата,
 этил-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)пропаноата,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 40 ил)пиперазин-1-ил)ацетонитрила,
 N-(6-(4-((1-циклопропил-1H-тетразол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 N-(2-этил-6-(4-(оксазол-2-илметил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 45 N-(6-(4-((1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)уксусной кислоты,

- 2-гидроксиэтил-4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата,
 трет-бутил-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата,
 5 трет-бутил-3-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата,
 (4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)(пирролидин-2-ил)метанона,
 (4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 10 ил)пиперазин-1-ил)(пирролидин-3-ил)метанона,
 1-(3-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбонил)пирролидин-1-ил)этанона,
 (4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)(1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)метанона,
 15 1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксиэтанона,
 1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она,
 1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 20 ил)пиперазин-1-ил)-4-гидроксибутан-1-она,
 4-(диметиламино)-1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)бутан-1-она,
 N-(2-этил-6-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 25 N-(6-(4-(3-хлорпропилсульфонил)пиперазин-1-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 N-(6-(4-(3-(диметиламино)пропилсульфонил)пиперазин-1-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 N-(2-этил-6-(4-(3-(пирролидин-1-ил)пропилсульфонил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-
 30 а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 3-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-илсульфонил)пропан-1-ола,
 метил-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-илсульфонил)ацетата,
 35 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-илсульфонил)уксусной кислоты,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-илсульфонил)ацетамида,
 трет-бутил-4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]
 40 пиридин-6-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата,
 трет-бутил-4-(3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата,
 этил-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-оксопиперазин-1-ил)ацетата,
 45 1-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4-(метилсульфонил)пиперазин-2-она,
 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,

- N-(6-(1-(хлорметилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 4-(4-хлорфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амина,
 5 4-(4-хлорфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амина,
 4-(4-трет-бутилфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амина,
 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-метоксифенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 10 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метил-4-(4-(трифторметокси)фенил)тиазол-2-амина,
 4-(3,4-дифторфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амина,
 15 3-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-илсульфонил)пропил ацетата,
 3-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-илсульфонил)пропан-1-ола,
 4-(2-этил-3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)
 20 -3,6-дигидро-2H-тиопиран-1,1-диоксида,
 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-5-фтор-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 трет-бутил-4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата,
 25 4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ола,
 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 4-(4-трет-бутилфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амина,
 30 а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амина,
 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-метоксифенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 4-(3,4-дифторфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амина,
 35 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метил-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амина,
 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метил-4-(4-(трифторметокси)фенил)тиазол-2-амина,
 N-(6-(1-(3-хлорпропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 40 N-(6-(1-(3-(диметиламино)пропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 N-(2-этил-6-(1-(3-морфолинопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 45 N-(2-этил-6-(1-(3-(пирролидин-1-ил)пропилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 N-(6-(1-(3-аминопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,

- N-(2-этил-6-(1-(2-морфолиноэтилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин,а,
 4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-сульфонамида,
 5 3-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-илсульфонил)пропилацетата,
 3-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-илсульфонил)пропан-1-ола,
 3-(4-(2-этил-3-((5-фтор-4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-илсульфонил)пропан-1-ола,
 10 2-(2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)тиазол-4-ил)-5-фторбензонитрила,
 2-(2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-5-метилтиазол-4-ил)-5-фторбензонитрила,
 15 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фтор-2-метилфенил)-N-метилтиазол-2-амин,а,
 4-(2-хлор-4-фторфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амин,а,
 4-(2,4-дифторфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амин,а,
 20 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N,5-диметилтиазол-2-амин,а,
 4-(4-фторфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-(d3-метил)тиазол-2-амин,а,
 25 4-(4-фторфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-(d3-метил)-(d-тиазол-2)амин,а,
 метил-2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбоксилата,
 1-(2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-ил)этанона,
 30 N-(2-(2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)тиазол-4-ил)-5-фторфенил)ацетамида,
 (2-(2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)тиазол-4-ил)-5-фторфенил)метанола,
 35 этил-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)ацетата,
 этил-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)ацетата,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанона,
 40 (R)-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этанона,
 (S)-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этанона,
 45 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этанона,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида,

- 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-1-(пирролидин-1-ил)этанона,
 (S)-1-(2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)ацетоил)пирролидин-3-карбонитрила,
- 5 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)этанона,
 4-((4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)-1,3-диоксолан-2-она,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 10 ил)пиперидин-1-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метилацетамида,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-N-метокси-N-метилацетамида,
 N-(цианометил)-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо
 [1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида,
- 15 5-((4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)оксазолидин-2-она,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-N-(3-гидроксипропил)ацетамида,
 1-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)
 20 амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)этанона,
 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
 1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 ил)пиперидин-1-ил)-2-(пирролидин-1-ил)этанона,
- 25 1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этанона,
 1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанона,
 2-(диметиламино)-1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо
 30 [1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)этанона,
 3-(диметиламино)-1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо
 [1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-она,
 2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)
 амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)этанона,
- 35 1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-3-(метиламино)пропан-1-она,
 1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 ил)пиперидин-1-ил)-2-(3-фторазетидин-1-ил)этанона,
 1-(3-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-
 40 6-ил)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)этанона,
 5-бром-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-
 ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)
 амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,
- 45 2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)
 амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбоксамида,
 2-((2-этил-6-(4-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-
 а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,

- 2-((2-этил-6-(4-(2-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,
2-(4-(3-((5-циано-4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилацетамида,
- 5 2-((2-этил-6-(1-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,
(R)-2-((2-этил-6-(1-(2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,
(S)-2-((2-этил-6-(1-(2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)
- 10 имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,
2-((2-этил-6-(1-(2-(3-гидроксиметил)азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-карбонитрила,
2-(4-(3-((5-циано-4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида,
- 15 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этанона,
(2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-ил)метанола,
(2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)
- 20 амино)-4-(4-(трифторметокси)фенил)тиазол-5-ил)метанола,
(2-((6-(1-(3-(диметиламино)пропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-ила),
(2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-5-ил)метанола,
- 25 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-1-(пирролидин-1-ил)этанона,
2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)этанона,
2-(диметиламино)-1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)
- 30 (метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)этанона,
1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-она,
2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилацетамида,
- 35 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанона,
2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида,
2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)-5-(2,2,2-трифторацетоил)тиазол-2-ил)(метил)амино)
- 40 имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилацетамида,
1-(2-((2-этил-6-(1-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтанона,
1-(2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-ил)-2,2,2-трифторэтанона,
- 45 2-(2-((2-этил-6-(пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-5-метилтиазол-4-ил)-5-фторбензонитрила,
2-(2-((2-этил-6-(4-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-5-метилтиазол-4-ил)-5-фторбензонитрила,

- 2-(4-(3-((4-(2-циано-4-фторфенил)-5-метилтиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо [1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-N-метилацетамида,
 2-(2-((2-этил-6-(4-(2-(3-фторазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)тиазол-4-ил)-5-фторбензонитрила,
 5 2-(2-((6-(4-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-2-этилимидазо [1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)тиазол-4-ил)-5-фторбензонитрила,
 2-(2-((2-этил-6-(4-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)имидазо [1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)тиазол-4-ил)-5-фторбензонитрила,
 2-(2-((6-(4-(2-(азетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-
 10 3-ил)(метил)амино)тиазол-4-ил)-5-фторбензонитрила,
 2-(4-(3-((4-(2-циано-4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилацетамида,
 2-(4-(3-((4-(2-циано-4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-N-метилацетамида,
 15 2-(2-((2-этил-6-(1-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)имидазо [1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)тиазол-4-ил)-5-фторбензонитрила,
 2-(4-(3-((4-(2-циано-4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а] пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида,
 2-(2-((2-этил-6-(1-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)имидазо
 20 [1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-5-метилтиазол-4-ил)-5-фторбензонитрила,
 2-(5-((2-этил-6-(1-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)имидазо [1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)-1,2,4-гиадиазол-3-ил)-5-фторбензонитрила,
 2-(4-(2-(2-цианоэтил)-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а] пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида,
 25 3-(3-((4-(4-фторфенил)-5-(гидроксиметил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропаннитрила,
 3-(6-(1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)пиперидин-4-ил)-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)пропанамида,
 N-(6-(3-аминоазетидин-1-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-
 30 метилтиазол-2-амина,
 2-(1-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)азетидин-3-иламино)-1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этанона,
 N-(1-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-
 6-ил)азетидин-3-ил)-2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)ацетамида,
 35 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)этанол,
 N-(2-этил-6-морфолиноимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-
 2-амина,
 4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)
 40 -тиоморфолин-1,1-диоксида,
 1-(3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил) имидазолидин-2-она,
 этил-2-(3-(3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-
 6-ил)-2-оксоимидазолидин-1-ил)ацетата,
 45 4-(4-хлорфенил)-N-метил-N-(6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)тиазол-2-амина,
 2-(2-((2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил) (метил)амино)-4-(4-фторфенил)тиазол-5-ил)ацетонитрила,

- 2-этил-N-(4-(4-фторфенил)пиримидин-2-ил)-N-метил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-амина,
 3-(4-хлорфенил)-N-(2-этил-6-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-N-метил-1,2,4-тиадиазол-5-амина,
 5 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метил-1,2,4-оксадиазол-5-амина,
 2-(4-(2-этил-3-((3-(4-фторфенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)-N,N-диметилацетамида,
 2-(4-(2-этил-3-((3-(4-фторфенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида,
 10 N-(6-(4-((1H-имидазол-5-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-этилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амина,
 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-N-метил-4-(4-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амина,
 15 N-циклопропил-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)ацетамида,
 5-((4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)-3-метилоксазолидин-2-она,
 (R)-5-((4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)оксазолидин-2-она,
 (S)-5-((4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)оксазолидин-2-она,
 4-((4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)метил)оксазолидин-2-она,
 25 N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-3-(4-фторфенил)-N-метил-1,2,4-тиадиазол-5-амина,
 1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1,2-диона,
 5-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбонил)пирролидин-2-она,
 (1-аминоциклопропил)(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метанола,
 (S)-1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-она,
 35 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетамида,
 1-бензил-4-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбонил)пирролидин-2-она,
 3-(3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)оксазолидин-2-она,
 40 2-(2-этил-3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-1-[1,2]тиазинан-1,1-диоксида,
 4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-(тиофен-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксамида,
 45 4-(4-хлорфенил)-N-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амина,
 4-(4-хлорфенил)-N-(2-этил-6-(1-(трифторметилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амина,

- 1-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-4-ола,
 2-(4-(3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)этанола,
 5 4-(2-этил-3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-тиоморфолин-1,1-диоксида,
 трет-бутил-4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата,
 1-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-
 10 ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-она,
 N-(2-этил-6-(пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-аминина,
 N-(6-(1-бензилпиперидин-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-аминина,
 15 N-(2-этил-6-(1-изопропилпиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-аминина,
 трет-бутил-4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата,
 N-(6-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-аминина,
 20 4-(4-хлорфенил)-N-(6-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-аминина,
 (2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-ил)метанола,
 25 2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперидин-1-ил)-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этанола,
 2-(2-(2-этил-6-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)(метил)амино)тиазол-4-ил)-5-фторфенола,
 трет-бутил-4-(3-((3-(4-хлорфенил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо
 30 [1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата,
 N-(6-(4-((1H-имидазол-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-аминина,
 циклопропил(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)метанола,
 35 этил-2-(4-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-ил)-2-оксоацетата,
 [6-(1,1-диоксоизотиазолидин-2-ил)-2-этил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-[4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил]метиламина,
 трет-бутил-4-(3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата,
 40 4-(4-хлорфенил)-N-(6-(3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-аминина,
 N-(6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-аминина,
 45 N-(6-(1-(3-хлорпропилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-аминина,
 трет-бутил-4-(3-((4-(4-хлорфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата,

N-(6-(1-(циклогексилметил)пиперидин-4-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин,

N-(2-этил-6-(5-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин,

5 N-(2-этил-6-(4-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-N-метилтиазол-2-амин,

2-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4,5-дигидрооксазол-4-карбоновой кислоты,

10 (2-(2-этил-3-((4-(4-фторфенил)тиазол-2-ил)(метил)амино)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-4,5-дигидрооксазол-4-ил)метанола и

4-(4-хлорфенил)-N-(6-(4,5-дигидрооксазол-2-ил)-2-этилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-метилтиазол-2-амин.

14. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей аутоаксин активностью, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и фармацевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-13.

15. Применение соединения по любому из пп.1-13 или фармацевтической композиции по п.14 для лечения фибротических заболеваний, пролиферативных заболеваний, воспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, респираторных заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, дерматологических расстройств и/или заболеваний, ассоциированных с аномальным ангиогенезом.

25

30

35

40

45