

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **027595**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.08.31

(21) Номер заявки
201400854

(22) Дата подачи заявки
2013.02.01

(51) Int. Cl. **C07D 417/14** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)

(54) 4-(БЕНЗОИМИДАЗОЛ-2-ИЛ)ТИАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И РОДСТВЕННЫЕ АЗАПРОИЗВОДНЫЕ

(31) PCT/IB2012/050489

(32) 2012.02.02

(33) IB

(43) 2015.04.30

(86) PCT/IB2013/050870

(87) WO 2013/114332 2013.08.08

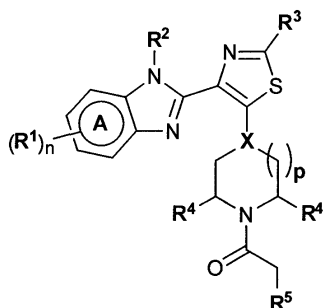
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ
ЛТД. (СН)

(56) US-A1-2010280028
WO-A2-2007070433
WO-A2-2007064553
WO-A2-2009055514

(72) Изобретатель:
Карофф Эва, Келлер Марсель,
Киммерлен Тьерри, Мейер
Эмманюэль (СН)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В.,
Веселицкий М.Б., Каксис Р.А.,
Белоусов Ю.В., Куликов А.В.,
Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



где кольцо А, X, (R¹)_n, R², R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, n и p имеют значения, как указано в описании; к их фармацевтически приемлемым солям и к применению таких соединений в качестве лекарственных средств, в особенности в качестве модуляторов CXCR3 рецептора.

B1**027595****027595****B1**

Настоящее изобретение относится к новым 4-(бензоимидазол-2-ил)тиазольным соединениям и родственным азапроизводным формулы (I), и к их применению в качестве фармацевтических препаратов. Изобретение также охватывает родственные аспекты, включая способы получения соединений, фармацевтические композиции, которые содержат одно или несколько соединений формулы (I), и в особенности их применение в качестве модуляторов CXCR3 рецептора.

Хемокиновые рецепторы представляют собой группу рецепторов, связанных с G-белком (GPCR), которые связывают пептидные хемокиновые лиганды с высоким сродством. Основной функцией хемокиновых рецепторов является управлением направленным потоком лимфоцитов к лимфоидным органам и тканям в покое условиях, а также при воспалении, но также установлена роль определенных хемокиновых рецепторов на негемопозитические клетки и их предшественники.

Хемокиновый рецептор CXCR3 представляет собой рецептор, связанный с G-белком, связывающийся с воспалительными хемокинами CXCL9 (изначально называемый MIG, монокин, индуцируемый интерфероном- γ [INF- γ]) CXCL10 (IP-10, INF- γ -индуцируемый белок 10), и CXCL11 (I-TAC, INF- γ -индуцируемый T клеточный α хемоаттрактант). CXCR3 главным образом экспрессируется в активированных лимфоцитах T хелперах типа 1 (Th1), но также он присутствует на природных клетках-киллерах, макрофагах, дендритных клетках и подмножестве В лимфоцитов. Три CXCR3 лиганда экспрессируются главным образом при воспалительных состояниях, экспрессия в здоровой ткани чрезвычайно низкая. Клетки, которые могут экспрессировать CXCR3 лиганды, например, после воздействия воспалительных цитокинов, таких как интерферон- γ или TNF- α , включают различные стволовые клетки, такие как эндотелиальные клетки, фибробласты, эпителиальные клетки, кератиноциты, а также гемопозитические клетки, такие как макрофаги и моноциты. Взаимодействие CXCR3 и его лигандов (далее в настоящем изобретении обозначается как CXCR3 ось) вовлечено в управление рецепторами изотипических клеток в специфические участки в организме, в особенности, в участки воспаления, иммунного поражения и иммунной дисфункции и также ассоциировано с повреждением ткани, индукцией апоптоза, клеточного роста и ангиостаза. CXCR3 и его лиганды повышено регулируются и интенсивно экспрессируются в различных патологических ситуациях, включая аутоиммунные нарушения, воспаление, инфекцию, отторжение трансплантата, фиброз, нейродегенерацию и злокачественное новообразование.

Роль CXCR3 оси при аутоиммунных нарушениях подтверждена несколькими доклиническими и клиническими наблюдениями. Аутоиммунные нарушения, при которых гистологический анализ воспалительных очагов или уровней в сыворотке крови пациентов показывает повышенные уровни CXCR3 лигандов или повышенное количество CXCR3 положительных клеток, включают ревматоидный артрит (RA), системную красную волчанку (SLE), волчаночный нефрит, рассеянный склероз (MS), воспалительное заболевание кишечника (IBD; включая болезнь Крона и неспецифический язвенный колит), и сахарный диабет I типа (Groom, J. R. & Luster, A. D. *Immunol Cell Biol* 2011, 89, 207; Groom, J. R. & Luster, A. D. *Exp Cell Res* 2011, 317, 620; Lacotte, S., Brun, S., Muller, S. & Dumortier, H. *Ann N Y Acad Sci* 2009, 1173, 310). Поскольку экспрессия CXCR3 лигандов является чрезвычайно низкой в здоровых тканях, то процитированное выше корреляционное наблюдение убедительно подтверждает роль CXCR3 при аутоиммунных заболеваниях у человека.

Модели доклинического заболевания, реализуемые на CXCR3 дефицитных мышах, мышах, дефицитных по одному из CXCR3 лигандов, или использование антител, блокирующих функцию либо CXCR3 или одного из его лигандов, дополнительно подтверждает роль CXCR3 оси при иммунной патологии. Например, было показано, что у мышей, дефектных по CXCR3 или CXCR3 лиганду CXCL9, проявляется уменьшенная патология на модели для волчаночного нефрита (Menke, J. и др. *J. Am Soc Nephrol* 2008, 19, 1177). На животной модели для другой формы воспаления почек, интерстициального цистита, было показано, что введение антитела, блокирующего функцию CXCL10, уменьшает патологию при индуцированном циклофосамидом цистите (Sakthivel, S. K. и др. *J. Immune Based Ther Vaccines* 2008, 6, 6). Аналогично, блокирование CXCL10 с помощью антитела уменьшает патологию у крыс на модели ревматоидного артрита (Mohan, K. & Issekutz, T. B. *J. Immunol* 2007, 179, 8463). Сходным образом, на мышинной модели воспалительного заболевания кишечника, блокирующее антитело к CXCL10 может предотвращать патологию при плане лечения (Singh, U. P. и др. *J. Interferon Cytokine Res* 2008, 28, 31.) Кроме того, эксперименты, осуществленные с тканью из CXCR3 дефектных мышей, подтверждают роль CXCR3 при глютеновой болезни, другом нарушении аутоиммунного типа (Lammers, K. M. и др. *Gastroenterology* 2008, 135, 194.)

Воспалительные заболевания, которые связаны с повышенной экспрессией CXCR3 оси, включают хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), астму, саркоидоз, атеросклероз и миокардит (Groom, J. R. & Luster, A. D. *Immunol Cell Biol* 2011, 89, 207; Groom, J. R. & Luster, A. D. *Exp Cell Res* 2011, 317, 620).

В одном исследовании было показано, что CXCR3 положительные клетки повышены в легких курильщиков с COPD по сравнению со здоровыми субъектами и иммунореактивность к CXCR3-лиганду CXCL10 присутствует в бронхоальвеолярном эпителии курильщиков с COPD, но не в бронхоальвеолярном эпителии курильщиков и некурящих контрольных субъектов (Saetta, M. и др. *Am J. Respir Crit Care*

Med 2002, 165, 1404). Эти данные свидетельствуют о том, что CXCR3 ось может быть задействована в рекрутинг иммунокомпетентных клеток, который происходит в периферических дыхательных путях курильщиков с COPD. В соответствии с этими наблюдениями, при доклинических исследованиях COPD было обнаружено ослабление острого воспаления легких, индуцированного табачным дымом, у CXCR3 дефицитных мышей (Nie, L. и др. Respir Res 2008, 9, 82).

В одном из исследований атеросклероза, CXCR3 экспрессия была обнаружена в Т клетках в очагах атеросклеротического поражения у человека. CXCR3 лиганды CXCL9, CXCL10 и CXCL11 все были обнаружены в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, ассоциированных с этими очагами, свидетельствуя о том, что они вовлечены в рекрутинг и удерживание CXCR3 положительных клеток, в особенности активированных Т лимфоцитов, наблюдаемых в пределах пораженных участков стенок сосудов при атерогенезе (Mach, F. и др. J. Clin Invest 1999, 104, 1041).

Доклинические исследования дополнительно подтвердили роль CXCR3 в развитии атеросклероза. CXCR3 генетическая делеция у мышей с отсутствующим ApoE приводит к существенному уменьшению развития атеросклеротических очагов в пределах нормальных аорт (Veillard, N. R. и др. Circulation 2005, 112, 870).

Ключевая роль для CXCR3 оси также была подвержена в реакциях отторжения после токсичности, связанной с трансплантацией органов и трансплантацией костного мозга (Groom, J. R. & Luster, A. D. Exp Cell Res 2011, 317, 620). Доклинически, CXCR3 дефицитные мыши проявляют существенную резистентность к отторжению аллотрансплантата (Hancock, W. W. и др. J. Exp Med 2000, 192, 1515).

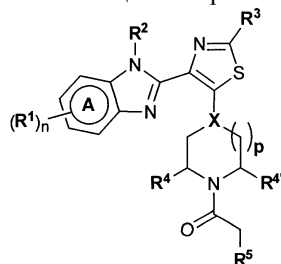
Концентрация CXCR3 лиганда в плазме также положительно коррелирует с различными патологиями печени, включая цирроз печени и фиброз у людей (Tacke, F., и др. Liver Int 2011, 31, 840).

В области онкологии предлагается, что блокирование CXCR3 оси помогает ограничить метастатическое распространение злокачественных клеток. Например, введение небольшой молекулы антагониста CXCR3 рецептора AMG487 может ограничить метастазирование опухолевых клеток в легкие (Pradelli, E. и др. Int J. Cancer 2009, 125, 2586). Функциональное подтверждение роли CXCR3 в регуляции В-клеточного хронического лимфолейкоза (CLL) описано Trentin и соавторами (Trentin, L. и др. J. Clin Invest 1999, 104, 115).

В центральной нервной системе блокирование CXCR3 оси может оказывать благоприятное влияние и предотвращать нейродегенерацию. Повышенная экспрессия CXCL10 в ЦНС показана при ишемии, болезни Альцгеймера, рассеянном склерозе (MS) и энцефалите, вызванного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Например, в экспериментах ex vivo было показано, что в ткани, имеющей происхождение из CXCR3 или CXCL10 дефектных мышей, гибель клеток нейронов уменьшается после нейротоксического NMDA-лечения по сравнению с тканью, имеющей происхождение из мышей дикого типа (van Weering, H. R. и др. Hippocampus 2011, 21, 220). В исследовании, направленном на идентификацию молекул лекарственных средств, которые обеспечивают нейропротективное действие при индуцированной НТТ фрагментом нейродегенерации на модели болезни Хантингтона, было идентифицировано два антагониста CXCR3 рецептора (Reinhart, P. H. и др. Neurobiol Dis 2011, 43, 248).

Сейчас неожиданно было обнаружено, что специфические тиазольные производные, замещенные в 4-ом положении бензоимидазол-2-ильной группой, являются эффективными CXCR3 модуляторами, которые могут быть полезными для лечения заболеваний, которые опосредуются или поддерживаются через CXCR3 ось, включая аутоиммунные нарушения (например, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, интерстициальный цистит, глютеновая болезнь), воспалительные нарушения (например, астма, COPD, атеросклероз, миокардит, саркоидоз), отторжение трансплантата, фиброз (например, цирроз печени), нейродегенерацию и состояния, вовлекающие гибель нейронов (например, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона), и злокачественное новообразование.

1) В первом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



Формула (I)

где X представляет собой CH или (в особенности) N;

кольцо A представляет собой бензольное, пиридиновое или пиримидиновое кольцо;

(R¹)_n представляет собой один или два необязательных заместителя, каждый независимо выбран из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; (C₁₋₃)фторалкокси; галоген; циано; (C₃₋₆)циклоалкил, необязательно монозамещенный с помощью гидроксигруппы; (C₁₋₃)алкокси(C₁₋₄)алкил;

(C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкокси; гидрокси(C₁₋₄)алкил; гидрокси(C₂₋₄)алкокси; гидрокси; (C₁₋₄)алкилсульфонил; фенил; 5-членный гетероарил, необязательно замещенный с помощью (C₁₋₄)алкила; -CO-(C₁₋₄)алкил; -CO-(C₁₋₄)алкокси; -(CH₂)_q-NR⁶R⁷, где R⁶ и R⁷ независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил, и q представляет собой целое число 0, 1 или 2; и -L-гетероцикл, где -L- представляет собой -O- или -(CH₂)_r-, где r представляет собой целое число 0, 1 или 2, и гетероцикл независимо представляет собой 4-7-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, где указанный гетероцикл необязательно замещен одним заместителем, независимо выбранным из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси и оксо;

R² представляет собой водород, (C₁₋₄)алкил, (C₁₋₃)фторалкил; (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкил или гидрокси(C₂₋₄)алкил;

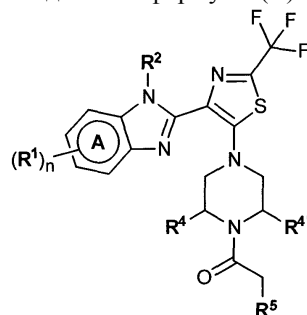
R³ представляет собой водород, (C₁₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; галоген; (C₃₋₆)циклоалкил, где необязательно один кольцевой атом углерода может быть заменен кислородом; (C₁₋₃)алкокси(C₁₋₄)алкил; гидрокси(C₁₋₄)алкил; -(C₁₋₄)алкилен-COOH; -(C₁₋₃)алкилен-NR⁸R⁹, где R⁸ и R⁹ независимо представляют собой (C₁₋₃)алкил; или 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или фенил, где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или фенил независимо незамещен, моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; (C₁₋₄)фторалкокси; галоген и циано;

R⁴ и R^{4'} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, (C₁₋₃)алкокси(C₁₋₄)алкил; R¹²R¹³N-(CH₂)-, где R¹² и R¹³ независимо представляют собой (C₁₋₃)алкил; или R⁴ и R^{4'} вместе образуют мостик -(CH₂)_m-, где m представляет собой целое число 1 или 2; p представляет собой целое число 1 или 2; и

R⁵ представляет собой арил или 5-10-членный гетероарил, где указанный арил или гетероарил независимо незамещен или моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; (C₁₋₃)фторалкокси; галоген; циано; (C₁₋₃)алкокси(C₁₋₄)алкил; (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкокси; гидрокси; -CO-(C₁₋₄)алкокси; гидрокси(C₁₋₄)алкил; -(C₁₋₃)алкилен-NR¹⁰R¹¹, где R¹⁰ и R¹¹ независимо представляют собой (C₁₋₃)алкил; фенил; 5-членный гетероарил; и гетероцикл, где гетероцикл представляет собой 5-7-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее один или два атома азота, где указанный гетероцикл необязательно замещен на азоте, имеющем свободную валентность, с помощью (C₁₋₄)алкила;

или R⁵ представляет собой 9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл; где указанный гетероцикл состоит из фенила или 5- или 6-членного гетероарильного кольца (в особенности фенильного, пиридинового, пиразольного или имидазольного кольца), которое сопряжено с 5- или 6-членным насыщенным или частично ненасыщенным неароматическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей кислород, серу и азот; где указанный гетероцикл независимо незамещен или моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена и оксо.

2) Во втором варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), которые также представляют собой соединения формулы (II)



Формула (II)

где кольцо A представляет собой бензольное, пиридиновое или пиримидиновое кольцо;

(R¹)_n представляет собой один или два необязательных заместителя, каждый независимо выбран из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₄)фторалкил; (C₁₋₃)фторалкокси; галоген; циано; (C₃₋₆)циклоалкил, необязательно монозамещенный с помощью гидрокси; (C₁₋₃)алкокси(C₁₋₄)алкил; (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкокси; гидрокси(C₁₋₄)алкил; гидрокси(C₂₋₄)алкокси; гидрокси; (C₁₋₄)алкилсульфонил; фенил; 5-членный гетероарил, необязательно замещенный с помощью (C₁₋₄)алкила; -CO-(C₁₋₄)алкил; -CO-(C₁₋₄)алкокси; -(CH₂)_q-NR⁶R⁷, где R⁶ и R⁷ независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил; q представляет собой целое число 0, 1 или 2; и -L-гетероцикл, где -L- представляет собой -O- или -(CH₂)_r-, где r представляет собой целое число 0, 1 или 2; и гетероцикл независимо представляет собой 4-7-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, где указанный гетероцикл необязательно замещен одним заместителем, независимо выбранным из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси и оксо;

R² представляет собой водород, (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкил;

R^4 представляет собой водород и R^4 представляет собой метил; где атом углерода, к которому присоединен R^4 , предпочтительно находится в абсолютной (R)-конфигурации; или

R^4 и R^4 , оба, представляют собой водород; и

R^5 представляет собой

арил, где указанный арил незамещен или моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C_{1-4}) алкил; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкил; (C_{1-3}) фторалкокси; галоген; циано; (C_{1-3}) алкокси (C_{1-4}) алкил; (C_{1-3}) алкокси (C_{2-4}) алкокси; гидрокси; гидрокси (C_{1-4}) алкил; 5-членный гетероарил; и гетероцикл, где гетероцикл представляет собой 5-7-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее один или два атома азота, где указанный гетероцикл необязательно замещен на азоте, имеющем свободную валентность, с помощью (C_{1-4}) алкила; или

5- или 6-членный гетероарил, где указанный гетероарил независимо незамещен или моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C_{1-4}) алкил; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкил; (C_{1-3}) фторалкокси; галоген; циано; (C_{1-3}) алкокси (C_{1-4}) алкил; (C_{1-3}) алкокси (C_{2-4}) алкокси; гидрокси; $-CO-(C_{1-4})$ алкокси; гидрокси (C_{1-4}) алкил; $-(C_{1-3})$ алкилен- $NR^{10}R^{11}$, где R^{10} и R^{11} независимо представляют собой (C_{1-3}) алкил; фенил и гетероцикл, где гетероцикл представляет собой 5-7-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее один или два атома азота, где указанный гетероцикл необязательно замещен на азоте, имеющем свободную валентность, с помощью (C_{1-4}) алкила; или

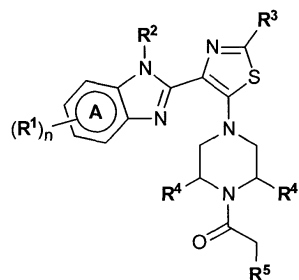
9- или 10-членный гетероарил, где указанный гетероарил независимо незамещен или моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C_{1-4}) алкил; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкил; (C_{1-3}) фторалкокси; галоген; циано; (C_{1-4}) алкокси (C_{1-4}) алкил; (C_{1-3}) алкокси (C_{2-4}) алкокси; гидрокси; и гидрокси (C_{1-4}) алкил; или

9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл; где указанный гетероцикл состоит из фенильного или 6-членного гетероарильного кольца (в особенности фенильного или пиридинового кольца), которое сопряжено с 5- или 6-членным насыщенным или частично ненасыщенным неароматическим кольцом, содержащим один атом азота, и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей кислород и азот; где указанный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы с помощью указанного неароматического атома азота; где указанная гетероциклическая группа незамещена или моно-, ди- или тризамещена, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила, (C_{1-4}) алкокси, галогена и оксо; или

9-членный частично ароматический бициклический гетероцикл; где указанный гетероцикл состоит из пиразольного или имидазольного кольца, которое сопряжено с 6-членным насыщенным или частично ненасыщенным неароматическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей кислород и азот; где указанный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы с помощью ароматического атома азота указанного пиразольного или имидазольного кольца; где указанная гетероциклическая группа незамещена или моно- или дизамещена, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила и оксо; или

9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл; где указанный гетероцикл состоит из фенильного или 6-членного гетероарильного кольца (в особенности фенильного, или пиридинового кольца), которое сопряжено с 5- или 6-членным насыщенным или частично ненасыщенным неароматическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей кислород, серу и азот; где указанный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы с помощью ароматического атома углерода; где указанная гетероциклическая группа незамещена или моно- или дизамещена, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила, (C_{1-4}) алкокси, галогена и оксо.

3) В третьем варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), которые также представляют собой соединения формулы (III)



Формула (III)

где кольцо А представляет собой бензольное, пиридиновое или пиримидиновое кольцо;

$(R^1)_n$ представляет собой один или два необязательных заместителя, каждый независимо выбран из группы, включающей (C_{1-4}) алкил; метокси; трифторметил; трифторметокси; галоген; циано; циклопропил, необязательно монозамещенный с помощью гидрокси; метоксиэтокси; гидрокси (C_{1-2}) алкил; гидро-

ксиэтокси; гидрокси; метилсульфонил; фенил; 5-членный гетероарил, выбранный из триазиолила, и оксадиазиолила, который необязательно замещен с помощью метила; -CO-метил; -CO-метокси; $-(CH_2)_q-NR^6R^7$, где R^6 и R^7 независимо представляют собой водород или метил; и q представляет собой целое число 0, 1 или 2; -O-(азетидин-3-ил); и $-(CH_2)_r$ -гетероцикллил, где r представляет собой целое число 0, 1 или 2, и где гетероцикллил независимо выбирают из пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, и тетрагидропиранила, и где указанный гетероцикллил необязательно замещен одним заместителем, независимо выбранным из метила, метокси и оксо;

R^2 представляет собой водород, метил, или 2-метоксиэтил;

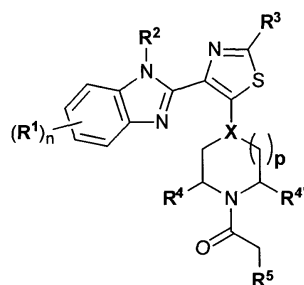
R^3 представляет собой водород, метил, этил, трифторметил; хлор; бром; циклопропил; оксетанил; гидрокси (C_{1-2}) алкил; $-(CH_2)-N(CH_3)_2$; или фенил, который незамещен или монозамещен, где заместитель выбран из группы, включающей метил; метокси; и фтор; (в особенности R^3 представляет собой водород или трифторметил; в особенности трифторметил);

R^4 представляет собой водород; и R^4 представляет собой водород, метил, этил, метоксиметил или диметиламинометил; или оба R^4 и R^4 представляют собой метил; и

R^5 представляет собой арил или 5-, 6-, 9- или 10-членный гетероарил, где указанный арил или гетероарил независимо незамещен или моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей незамещенные или моно-, ди- или тризамещенные, где заместители независимо выбирают из группы, включающей метил; метокси; трифторметил; галоген; циано; гидроксиметил; $-CH_2-N(CH_3)_2$; фенил и пиперидин-4-ил, необязательно замещенный на азоте с помощью метила;

или R^5 представляет собой 9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикллил; где указанный гетероцикллил состоит из фенильного, пиридинового, пиразольного или имидазольного кольца, которое сопряжено с 5- или 6-членным насыщенным или частично ненасыщенным неароматическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей кислород и азот; где указанный гетероцикллил незамещен или моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбирают из метила, галогена и оксо.

4) В четвертом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), которые также представляют собой соединения формулы (IV)



Формула (IV)

где X представляет собой CH или (в особенности) N;

$(R^1)_n$ представляет собой один или два необязательных заместителя, каждый независимо выбран из группы, включающей (C_{1-4}) алкил; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкил; (C_{1-3}) фторалкокси; галоген; циано; (C_{3-6}) циклоалкил; (C_{1-3}) алкокси (C_{1-4}) алкил; (C_{1-3}) алкокси (C_{2-4}) алкокси; гидрокси (C_{1-4}) алкил; гидрокси (C_{2-4}) алкокси; гидрокси; (C_{1-4}) алкилсульфонил и фенил;

R^2 представляет собой водород, (C_{1-4}) алкил, (C_{1-3}) фторалкил; (C_{1-3}) алкокси (C_{2-4}) алкил или гидрокси (C_{2-4}) алкил;

R^3 представляет собой водород, (C_{1-4}) алкил, (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкил; галоген; (C_{3-6}) циклоалкил, где необязательно один кольцевой атом углерода может быть заменен кислородом; (C_{1-3}) алкокси (C_{1-4}) алкил; гидрокси (C_{1-4}) алкил; или 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или фенил, где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или фенил независимо незамещен, моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C_{1-4}) алкил; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкил; (C_{1-3}) фторалкокси; галоген; и циано;

R^4 и R^4 независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил, (C_{1-3}) алкокси (C_{1-4}) алкил; или R^4 и R^4 вместе образуют мостик $-(CH_2)_m-$, где m представляет собой целое число 1 или 2;

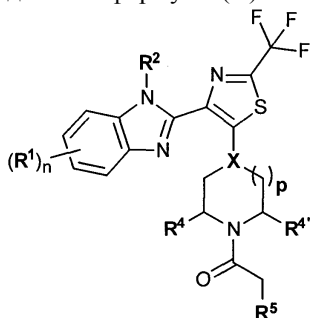
p представляет собой целое число 1 или 2;

R^5 представляет собой арил или 5-10-членный гетероарил, где указанный арил или гетероарил независимо незамещен или моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C_{1-4}) алкил; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкил; (C_{1-3}) фторалкокси; галоген; циано; (C_{1-3}) алкокси (C_{1-4}) алкил; (C_{1-3}) алкокси (C_{2-4}) алкокси; гидрокси; или

R^5 представляет собой 9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикллил; где указанный гетероцикллил представляет собой фенильное или 6-членное гетероарильное кольцо (в особенности фенильное или пиридиновое кольца), которое сопряжено с 5- или 6-членным насыщенным или частично ненасыщенным неароматическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, незави-

симо выбранных из группы, включающей кислород, серу и азот; где указанный гетероцикл является незамещенным или моно- или дизамещенным, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена и оксо.

5) В пятом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), которые также представляют собой соединения формулы (V)



Формула (V)

где X представляет собой N и R⁴ и R⁴, оба, представляют собой водород; или

X представляет собой N и R⁴ и R⁴, оба, представляют собой метил; или

X представляет собой N; R⁴ представляет собой водород и R⁴ представляет собой метил;

(R¹)_n представляет собой один или два необязательных заместителя, каждый независимо выбран из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; (C₁₋₃)фторалкокси; галоген; циано; (C₃₋₆)циклоалкил; (C₁₋₃)алкокси(C₁₋₄)алкил; (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкокси; гидроксид(C₁₋₄)алкил; гидроксид(C₂₋₄)алкокси; гидроксид; (C₁₋₄)алкилсульфонил и фенил;

R² представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил; и

R⁵ представляет собой 5-10-членный гетероарил, где указанный гетероарил независимо незамещен или моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; (C₁₋₃)фторалкокси; галоген; циано; (C₁₋₃)алкокси(C₁₋₄)алкил; (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкокси и гидроксид; или

R⁵ представляет собой 9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл; где указанный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы с помощью неароматического атома азота; где указанная гетероциклическая группа незамещена или моно- или дизамещена, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена и оксо; или

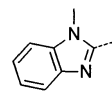
R⁵ представляет собой 9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл; где указанный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы с помощью ароматического атома углерода; где указанная гетероциклическая группа незамещена или моно- или дизамещена, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена и оксо.

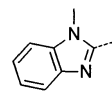
Определения, представленные в настоящем изобретении, предназначены для придания однообразности соединениям формул (I), (II), (III) (IV) и (V), как определено в любом из вариантов осуществления 1)-47), и, *mutatis mutandis*, для всего описания и пунктов формулы изобретения, если специально не указано иначе, представленное определение обеспечивает более широкое или более узкое определение. Очевидно, что определение или предпочтительное определение термина характеризует и может быть заменено соответствующим термином независимо от (и в комбинации с) любым определением или предпочтительным определением любого одного или всех других терминов, как указано в настоящем изобретении.

Соединения формулы (I), как определено в любом из вариантов осуществления 1)-47), могут содержать один или несколько стереогенных или асимметричных центров, таких как один или несколько асимметричных атомов углерода. Следовательно, соединения формулы (I), как определено в любом из вариантов осуществления 1)-47), могут быть представлены в виде смеси стереоизомеров или в стереоизомерно обогащенной форме, предпочтительно в виде чистых стереоизомеров. Смеси стереоизомеров могут быть разделены с помощью способа, известного специалисту в данной области техники.

Термин "обогащенный", например, если используется в контексте энантиомеров в контексте настоящего изобретения обозначает, в особенности, что соответствующий энантиомер присутствует в соотношении (*mutatis mutandis*: чистота) по меньшей мере 70:30, и в особенности по меньшей мере 90:10 (*mutatis mutandis*: чистота 70%/90%) по отношению к соответствующему другому энантиомеру. Предпочтительно термин относится к соответствующему по существу чистому энантиомеру. Термин "по существу", например, при использовании в таком термине, как "по существу чистый" в контексте настоящего изобретения обозначает, в особенности, что соответствующий стереоизомер/композиция/соединение и т.д. состоит из количества по меньшей мере 90, в особенности по меньшей мере 95, и в особенности по меньшей мере 99 процентов по весу (вес.%) соответствующего чистого стереоизомера/композиции/соединения и т.д.

В настоящем патенте связь, нарисованная в виде пунктирной линии, обозначает точку присоеди-



ния нарисованного радикала. Например, радикал, нарисованный как , представляет собой 1-метил-1Н-бензоимидазол-2-ильную группу.

В некоторых случаях соединения формул (I), (II), (III) и (IV) могут содержать таутомерные формы. Такие таутомерные формы охватываются объемом настоящего изобретения. Например, в случае, если соединения согласно настоящему изобретению содержат гетероароматические ароматические кольца, содержащие незамещенные кольцевые атомы азота, имеющие свободную валентность, такие как имидазолил, бензоимидазолил или [1,2,4]триазолил, такие кольца могут быть представлены в таутомерных формах. Например, группа бензоимидазол-2-ил представляет собой таутомерные формы 1Н-бензоимидазол-2-ил и 3Н-бензоимидазол-2-ил.

Для избежания какой-либо неопределенности, термин " $(R^1)_n$ ", представляющий один или два необязательных заместителя" обозначает, что n представляет собой целое число 0 (т.е. $(R^1)_n$ отсутствует), 1 (т.е. один R^1 присутствует) или 2 (т.е. два R^1 присутствуют). Заместитель R^1 может быть присоединен к кольцу А в орто- или мета-положении к одному из атомов в голове моста. В случае, если заместитель R^1 относится к расположенному в орто-положении к одному из атомов в голове моста, то это обозначает, что указанный заместитель присоединен в положении 4 или 7, например, бензоимидазольного компонента. Аналогичным образом, если заместитель R^1 относится к расположенному в мета-положении к одному из атомов в голове моста, то это обозначает, что указанный заместитель присоединен в положении 5 или 6 бензоимидазольного компонента. Подразумевается, что, в случае, если R^2 представляет собой водород, например, то бензоимидазол-2-ильный компонент соединений согласно настоящему изобретению может присутствовать в таутомерных формах 1Н-бензоимидазол-2-ил и 3Н-бензоимидазол-2-ил. Таким образом, орто-положения 4 и 7, соответственно два мета-положения 5 и 6, такого бензоимидазол-2-ильного компонента рассматриваются как идентичные. Например, группа 4-метил-1Н-бензоимидазол-2-ил подразумевается как такая же, что и 7-метил-1Н-бензоимидазол-2-ил и 4-метил-3Н-бензоимидазол-2-ил и 7-метил-3Н-бензоимидазол-2-ил. Аналогичным образом 1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил является таутомерным к 3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-илу; 1Н-имидазо[4,5-*c*]пиридин-2-ил является таутомерным к 3Н-имидазо[4,5-*c*]пиридин-2-илу; и 7Н-пурин-8-ил является таутомерным к 9Н-пурин-8-илу.

Термин "галоген" обозначает фтор, хлор, или бром, предпочтительно фтор или хлор.

Термин "алкил", который используется отдельно или в комбинации, относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи, содержащей один-шесть атомов углерода. Термин " (C_{x-y}) алкил" (x и y , каждый, представляют собой целое число), относится к алкильной группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C_{1-4}) алкильная группа содержит от одного до четырех атомов углерода. Примерами (C_{1-4}) алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. Предпочтительными являются метил и этил. Наиболее предпочтительная представляет собой метил. Для заместителей R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} термин " (C_{1-4}) алкил" предпочтительно обозначает метил. Для заместителей арильных, гетероарильных или гетероциклических групп, термин " (C_{1-4}) алкил" предпочтительно обозначает метил.

Термин " (C_{1-3}) алкилен", который используется отдельно или в комбинации, относится к двухвалентной неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи, содержащей один-три атома углерода. Примерами являются двухвалентные метилен ($-CH_2-$), этилен ($-CH_2-CH_2-$) или пропилен ($-CH_2-CH_2-CH_2-$) группы.

Термин " $-(CH_2)_m-$ ", где m представляет собой целое число 1 или 2" относится к двухвалентной метилен ($-CH_2-$) или этилен ($-CH_2-CH_2-$) группе.

Термин "алкокси", который используется отдельно или в комбинации, относится к алкил-О- группе, где алкильная группа имеет значения, как определено выше. Термин " (C_{x-y}) алкокси" (x и y , каждый, представляют собой целое число) относится к алкоксигруппе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C_{1-4}) алкоксигруппа обозначает группу формулы (C_{1-4}) алкил-О-, в которой термин " (C_{1-4}) алкил" имеет ранее указанное значение. Примерами (C_{1-4}) алкоксигрупп являются метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси. Предпочтительной является метокси. Для заместителей арильных, гетероарильных, или гетероциклических групп, термин " (C_{1-4}) алкокси" предпочтительно обозначает метокси. Термин " (C_{1-3}) фторалкил" относится к алкильной группе, как определено выше, содержащей один-три атома углерода, в которой один или больше (и возможно все) атомы водорода заменены фтором. Термин " (C_{x-y}) фторалкил" (x и y , каждый, представляют собой целое число) относится к фторалкильной группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C_{1-3}) фторалкильная группа содержит от одного до трех атомов углерода, в которой один-семь атомов водорода заменены фтором. Репрезентативные примеры (C_{1-3}) фторалкильных групп включают трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил и дифторметил. Предпочтительными являются (C_{1-4}) фторалкильные группы, такие как трифторметил или дифторметил.

Термин " (C_{1-3}) фторалкокси" относится к алкоксигруппе, как определено выше, содержащей один-три атома углерода, в которой один или больше (и возможно все) атомы водорода заменены фтором.

Термин "(C_{x-y})фторалкокси" (x и y, каждый, представляют собой целое число) относится к фторалкокси-группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C₁₋₃)фторалкоксигруппа содержит от одного до трех атомов углерода, в которой один - семь атомов водорода заменены фтором. Репрезентативные примеры (C₁₋₃)фторалкоксигрупп включают трифторметокси, дифторметокси и 2,2,2-трифторэтокси.

Предпочтительными являются (C₁₋₄)фторалкоксигруппы, такие как трифторметокси и дифторметокси. Наиболее предпочтительная представляет собой трифторметокси.

Термин "циклоалкил", который используется отдельно или в комбинации, относится к насыщенному карбоциклическому кольцу, содержащему три-семь атомов углерода. Термин "(C_{x-y})циклоалкил" (x и y, каждый, представляют собой целое число), относится к циклоалкильной группе, как определено выше, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C₃₋₇)циклоалкильная группа содержит от трех до семи атомов углерода. Примерами циклоалкильных групп являются циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и циклогептил. Предпочтительными являются циклопропил, цикlopентил и циклогексил.

Термин "циклоалкил, где необязательно один кольцевой атом углерода может быть заменен кислородом", относится к циклоалкильной группе, как определено выше. Дополнительно, один кольцевой атом углерода указанного циклоалкила может быть заменен атомом кислорода, такой как в оксетан-3-ильной группе.

Термин "циклоалкил, необязательно монозамещен гидроксильной", относится к циклоалкильной группе, как определено выше. Дополнительно, один кольцевой атом углерода указанного циклоалкила может быть замещен гидроксигруппой. Примером является 1-гидроксициклопропил-1-ил.

Термин "арил", который используется отдельно или в комбинации, обозначает фенил или нафтил. Вышеуказанные арильные группы являются незамещенными или замещенными, как точно определено.

Для заместителя "R⁵" представляющего арил, термин в особенности обозначает фенил. Такая арильная группа незамещена или моно-, ди- или тризамещена гидроксильной, как точно определено. В особенности такая арильная группа незамещена или моно-, ди- или тризамещена, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; (C₁₋₃)фторалкокси; галоген; циано; (C₁₋₃)алкокси(C₁₋₄)алкил; (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкокси; гидроксильной; -CO-(C₁₋₄)алкокси; гидроксильной(C₁₋₄)алкил; 5-членный гетероарил; и гетероцикл, где гетероцикл представляет собой 5-7-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее один или два атома азота, где указанный гетероцикл необязательно замещен на азоте, имеющем свободную валентность, с помощью (C₁₋₄)алкила (в особенности она незамещена или моно- или дизамещена, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; и галоген). Примерами "R⁵", представляющего арил, являются 2-фтор-4-метоксифенил, нафталин-2-ил, нафталин-1-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил, 2-([1,2,3]триазол-2-ил)фенил, 3-([1,2,3]триазол-2-ил)фенил и 2-(пиразол-1-ил)фенил.

Примерами "R³", представляющего "фенил, который незамещен, моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; (C₁₋₃)фторалкокси; галоген; и циано" являются в особенности фенильные группы, которые незамещены или монозамещены, где заместители выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; (C₁₋₃)фторалкокси и галоген (в особенности (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси). Примерами являются фенил, 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, 2-фторфенил и 2-метоксифенил.

Термин "гетероарил", который используется отдельно или в комбинации, обозначает 5-10-членный моноциклический или бициклический ароматический кольцо, содержащий один до максимально четырех гетероатомов, каждый независимо выбран из кислорода, азота и серы. Примерами таких гетероарильных групп являются фуранил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиофенил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, пиридилил, пиримидинил, пиридазинил, пирозинил, индолил, изоиндолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиафенил, индазолил, бензоимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензотриазолил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, хинолинил, изохинолинил, нафтиридинил, хинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, пиразолопиримидинил, пирролопирозинил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил и имидазотиазолил. Вышеуказанные гетероарильные группы являются незамещенными или замещенными, как точно определено.

В случае, если заместитель "R¹" представляет собой "5-членный гетероарил, необязательно замещенный с помощью (C₁₋₄)алкила", термин "гетероарил" обозначает вышеуказанные 5-членные группы. Примерами таких 5-членных гетероарильных групп, как используется для R¹, являются особенности азотсодержащие 5-членные гетероарильные группы, такие как, например, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пирролил, имидазолил, пиразолил и триазолил; где указанные группы необязательно замещены с помощью (C₁₋₄)алкила (в особенности метил). В особенности такие группы представляют собой оксадиазолил, необязательно замещенный с помощью (C₁₋₄)алкила (в особенности [1,2,4]оксадиазол-3-ил, необязательно замещенный с помощью метила, в частности 5-метил[1,2,4]оксадиазол-3-ил), и триазолил, необязательно замещенный с помощью (C₁₋₄)алкила (в частности [1H-[1,2,4]триазол-1-ил).

В случае, если "R⁵" представляет собой "гетероарил", термин обозначает вышеуказанные группы. В

одном варианте осуществления термин в особенности относится к пиразолилу (в особенности пиразол-1-илу), триазолилу (в особенности [1,2,4]триазол-1-илу, [1,2,3]триазол-1-илу, [1,2,3]триазол-2-илу), индазолилу (в особенности индазол-1-илу, индазол-3-илу), пирролопиридинилу (в особенности пирроло[2,3-с]пиридин-1-илу, пирроло[2,3-б]пиридин-1-илу), индолилу (в особенности индол-1-илу, 1Н-индол-3-илу, 1Н-индол-4-илу), имидазопиридинилу (в особенности имидазо[4,5-с]пиридин-1-илу, имидазо[4,5-с]пиридин-3-илу, имидазо[4,5-б]пиридин-3-илу, имидазо[1,2-а]пиридин-3-илу), бензоимидазолилу (в особенности бензоимидазол-1-илу, бензоимидазол-2-илу), имидазопиридазинилу (в особенности имидазо[1,2-б]пиридазин-2-илу), пиразолопиридинилу (в особенности пиразоло[3,4-б]пиридин-1-илу, пиразоло[3,4-б]пиридин-2-илу), пирролопиазинилу (в особенности пирроло[2,3-б]пиазин-5-илу); и дополнительно, термин относится к тиазолилу (в особенности тиазол-4-илу, тиазол-5-илу), пиридинилу (в особенности пиридин-3-илу, пиридин-2-илу, пиридин-4-илу), бензотиофенилу (в особенности бензо[б]тиофен-3-илу), бензофуранилу (в особенности бензофуран-3-илу), бензоизоксазолилу (в особенности бензо[д]изоксазол-3-илу), хинолиниллу (в особенности хинолин-7-илу, хинолин-8-илу), хиноксалиниллу (в особенности хиноксалин-6-илу); и дополнительно оксадиазолилу (в особенности [1,3,4]оксадиазол-3-илу).

В дальнейшем подварианте осуществления "R⁵", представляющего "гетероарил", термин предпочтительно обозначает 5-членное моноциклическое или 9-членное бициклическое ароматическое кольцо, содержащее от одного до (максимально) трех (в особенности 1 или 2) гетероатомов, где один из указанных гетероатомов представляет собой азот, а оставшиеся гетероатомы, если присутствуют, независимо выбирают из кислорода, азота и серы. В дальнейшем подварианте осуществления такой гетероарил, как используется для заместителя "R⁵", предпочтительно присоединен к остальной молекуле на указанном атоме азота. Примерами таких конкретных гетероарильных групп являются пиразол-1-ил, [1,2,4]триазол-1-ил, индазол-1-ил, пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил, пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил, индол-1-ил, имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил, имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил, имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил, бензоимидазол-1-ил, пиразоло[3,4-б]пиридин-1-ил, пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил и пирроло[2,3-б]пиазин-5-ил. Вышеуказанные гетероарильные группы, как используется для заместителя "R⁵", являются незамещенными или замещенными, как точно определено. В частности, вышеуказанные гетероарильные группы являются незамещенными или моно-, ди- или тризамещенными (в особенности незамещенными или моно- или дизамещенными), где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; (C₁₋₃)фторалкокси; галоген; циано; (C₁₋₃)алкокси(C₁₋₄)алкил; (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкокси и гидроксид. В подварианте осуществления, заместители выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; галоген и циано. В другом варианте осуществления заместители выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил и галоген.

Предпочтительными примерами гетероарильных групп, как используется для заместителя "R⁵", являются 3-метилпиразол-1-ил, 3,5-диметилпиразол-1-ил, 3-трифторметилпиразол-1-ил, 3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил, индазол-1-ил, пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил, пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил, 6-хлорпирроло[2,3-б]пиридин-1-ил, 7-хлорпирроло[2,3-с]пиридин-1-ил, 3-хлорпирроло[2,3-б]пиридин-1-ил, 2-метилпирроло[2,3-б]пиридин-1-ил, 3-метилпирроло[2,3-б]пиридин-1-ил, 6-метилпирроло[2,3-б]пиридин-1-ил, 6-метокси-пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил, индол-1-ил, 5-фториндол-1-ил, 6-фториндол-1-ил, 7-фториндол-1-ил, 4-хлориндол-1-ил, 2-метилиндол-1-ил, 7-метилиндол-1-ил, 3-цианоиндол-1-ил, 7-цианоиндол-1-ил, 5-фтор-3-метилиндол-1-ил, 5,6-дихлориндол-1-ил, 4-метоксииндол-1-ил, 5-хлор-6-метоксииндол-1-ил, 6-трифторметилиндол-1-ил, имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил, имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил, имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил, пиразоло[3,4-б]пиридин-1-ил, пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил, 3-хлорпирроло[2,3-б]пиазин-5-ил, бензоимидазол-1-ил, 2-метилбензоимидазол-1-ил и 2-трифторметилбензоимидазол-1-ил; и, дополнительно, 2-метилтиазол-4-ил, 2,4-диметилтиазол-5-ил, 1Н-индазол-3-ил, индол-3-ил, индол-4-ил, 5-хлор-1Н-индол-3-ил, 5-фтор-1Н-индол-3-ил, 1-метил-1Н-индол-3-ил, 5-метокси-1Н-индол-3-ил, 5-хлор-1Н-бензоимидазол-2-ил, пиридин-3-ил, 6-метоксибензофуран-3-ил, бензо[б]тиофен-3-ил, 5-хлор-бензо[б]тиофен-3-ил, бензо[д]изоксазол-3-ил, 5-метоксибензо[д]изоксазол-3-ил, 5-метилбензо[д]изоксазол-3-ил, хиноксалин-6-ил, хинолин-7-ил, хинолин-8-ил, 2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил, и 6-хлор-имидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил. Дальнейшими предпочтительными примерами являются пиразол-1-ил, 4-хлорпиразол-1-ил, 5-метилпиразол-1-ил, 4-метилпиразол-1-ил, 3-метоксикарбонилпиразол-1-ил, 4-диметиламинометил-3-метилпиразол-1-ил, 4-диметиламинометил-3,5-диметилпиразол-1-ил, 3-фенилпиразол-1-ил, 5-фенилпиразол-1-ил, 4-пиперидин-4-ил-пиразол-1-ил, 4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиразол-1-ил, [1,2,4]триазол-1-ил, 3-бром-[1,2,4]триазол-1-ил, 3-метил[1,2,4]триазол-1-ил, 5-метил[1,2,4]триазол-1-ил, 3-диметиламинометил-5-метил[1,2,4]триазол-1-ил, [1,2,3]триазол-2-ил, 4-фенил[1,2,3]триазол-1-ил, и 2-гидроксиметилпирроло[2,3-б]пиридин-1-ил; и, дополнительно, 5-метил[1,3,4]оксадиазол-3-ил, 5-фенил[1,3,4]оксадиазол-3-ил, 2-метилпиридин-5-ил, 2,6-диметилпиридин-4-ил, и 4,6-диметилпиридин-2-ил.

Термин "гетероцикл", где "гетероцикл" независимо представляет собой 4-7-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода", как используется для заместителей R¹, обозначает, например, азетидинильные, пирролиди-

нильные, пиперидинильные, пиперазинильные, морфолинильные и тетрагидропиран-4-ильные группы; где указанный гетероцикл замещен одним заместителем, независимо выбранным из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси и оксо. Предпочтительными примерами являются азетидин-3-ил, пирролидин-1-ил, 3-метоксипирролидин-1-ил, 2-оксо-пирролидин-1-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, пиперидин-1-ил, 4-метилпиперазин-1-ил, морфолин-4-ил и тетрагидропиран-4-ил.

Термин "гетероцикл", где "гетероцикл" представляет собой 5-7-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее один или два атома азота", как используется для заместителей ароматических групп R⁵, обозначает например, пирролидинильные, пиперидинильные, и пиперазинильные группы; где указанный гетероцикл замещен на азоте, имеющем свободную валентность, с помощью (C₁₋₄)алкила (в особенности метила). Предпочтительными примерами являются пирролидин-1-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, и в особенности 6-членные гетероциклические группы пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, пиперидин-1-ил, и 4-метилпиперазин-1-ил.

Термин "гетероцикл", где "гетероцикл" представляет собой "9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл", как используется для заместителя R⁵, обозначает фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо (в особенности содержащее один или два атома азота) как определено выше (в особенности фенильное, пиридиновое, пиразольное или имидазольное кольцо), которое сопряжено с 5- или 6-членным насыщенным или частично ненасыщенным неароматическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей кислород, серу и азот (в особенности кислород и азот). Примерами таких групп, содержащих фенил или 6-членное гетероарильное кольцо, являются 2,3-дигидробензофуранил, 4Н-бензо[1,3]диоксинил, бензо[1,3]диоксолил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, 2Н-хроменил, хроманил, и в особенности азотсодержащие группы 1,3-дигидроиндол-1-ил, 1,3-дигидробензоимидазол-1-ил, 3Н-бензооксазол-3-ил, 3,4-дигидро-1Н-хинолин-1-ил, 2,3-дигидро-4Н-бензо[1,4]оксазин-4-ил, 1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил, и 3Н-оксазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил. Дополнительно, примерами такого гетероцикла, содержащего 5-членное гетероарильное кольцо, являются 1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-*c*]пиридинильные и 4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-*c*]пиридинильные группы, такие как в особенности 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-*c*]пиридин-2-ил, 4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-*c*]пиридин-3-ил, и 4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-*c*]пиридин-1-ил. Для избежания какой-либо неопределенности, в случае, если насыщенное 5- или 6-членное неароматическое кольцо сопряжено с указанным фенилом или 5- или 6-членным гетероарильным кольцом, подразумевается, что такое кольцо содержит ароматическую связь между атомами в голове моста, но не дополнительную ненасыщенную связь; в то время как, в случае, если частично ненасыщенное 5- или 6-членное неароматическое кольцо сопряжено с указанным фенилом или 5- или 6-членным гетероарильным кольцом, подразумевается, что такое кольцо содержит ароматическую связь между атомами в голове моста и по меньшей мере одну дополнительную ненасыщенную связь. Предпочтительными являются те группы, где в пределах вышеуказанного значения сопряженное кольцо является насыщенным.

Предпочтительными примерами фрагментов, образующих насыщенное или частично ненасыщенное неароматическое 5- или 6-членное кольцо, сопряженное с фенилом или 6-членным гетероарильным кольцом, являются -(CH₂)_s-O-, где *s* представляет собой целое число 2 или 3; -CH=CH-CH₂-O-; -O-(CH₂)_t-O-, где *t* представляет собой целое число 1 или 2; -O-CH=CH-O-; и в особенности азот-содержащие фрагменты -(CH₂)_u-N-, где *u* представляет собой целое число 2 или 3; -(CH₂)_v-(CO)-N-, где *v* представляет собой целое число 1 или 2; -(CO)-(CH₂)₂-N-; -O-(CH₂)₂-N-; -N-(CO)-N-; -O-(CO)-N-; -O-(CH₂)-(CO)-N-. Дополнительно, предпочтительным примером фрагмента, образующего насыщенное или частично ненасыщенное неароматическое 6-членное кольцо, сопряженное с 5-членным гетероарильным кольцом, является -(CH₂)₂-N-(CH₂)-. В особенности, фрагментами, образующими насыщенное или частично ненасыщенное неароматическое 5- или 6-членное кольцо, являются -(CH₂)_u-N-, где *u* представляет собой целое число 2 или 3; -(CH₂)_v-(CO)-N-, где *v* представляет собой целое число 1 или 2; -(CO)-(CH₂)₂-N-; -O-(CH₂)₂-N-; -N-(CO)-N-; -O-(CO)-N-; -O-(CH₂)-(CO)-N-, и, дополнительно, -(CH₂)₂-N-(CH₂)-. Очевидно, что в вышеуказанных фрагментах, если присутствует, атом азота, имеющий свободную валентность, может быть присоединен к остальной молекуле, или может быть незамещенным (т.е. он представляет собой NH) или замещенным (в особенности с помощью (C₁₋₄)алкила), как точно определено. Предпочтительно, гетероциклическая группа, как определено выше, может быть присоединена к остальной молекуле либо посредством ароматического атома углерода части фенила или 6-членного гетероарильного кольца, или посредством ароматического атома азота части 5-членного гетероарильного кольца, или посредством неароматического атома азота части указанного 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного неароматического кольца.

В дальнейшем предпочтительном варианте осуществления термин "9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл", как используется для заместителя R⁵, относится к 9- или 10-членному частично ароматическому бициклическому гетероциклу; где указанный гетероцикл присоединен к остальной молекуле либо посредством ароматического атома азота части 5-членного гетероарильного кольца (т.е. указанная 5-членная гетероарильная группа, которая сопряжена с 6-членным

насыщенным или частично ненасыщенным неароматическим кольцом, содержит по меньшей мере один ароматический атом азота, имеющий свободную валентность, где указанный атом азота присоединен посредством $-\text{CH}_2$ -группы к остальной молекуле); или посредством неароматического атома азота (т.е. указанное сопряженное 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное неароматическое кольцо содержит по меньшей мере один атом азота, где указанный атом азота присоединен посредством $-\text{CH}_2$ -группы к остальной молекуле; где в подварианте осуществления указанный азот предпочтительно находится в альфа-положении к ароматическому кольцу; в дальнейшем подварианте осуществления ароматический компонент, присоединенный посредством неароматического атома азота к остальной молекуле, предпочтительно представляет собой фенил или пиридин, в особенности фенил). Примеры первого сорта таких групп представляют собой 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил, 4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-3-ил, и 4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-1-ил; примерами последней являются 1,3-дигидроиндол-1-ил, 1,3-дигидробензоимидазол-1-ил, 3Н-бензооксазол-3-ил, 3,4-дигидрохинолин-1-ил, 2,3-дигидробензо[1,4]оксазин-4-ил, 1,3-дигидроимидазо[4,5-б]пиридин-3-ил и 3Н-оксазоло[4,5-б]пиридин-3-ил. Вышеуказанные гетероциклические группы являются незамещенными или моно-, ди- или тризамещенными, как точно определено.

В случае, если присутствует оксо-заместитель, то такой заместитель предпочтительно находится в альфа-положении к неароматическому гетероатому, в особенности в альфа-положении к неароматическому атому азота, который присоединен к остальной части молекулы. В случае, если указанное сопряженное 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное неароматическое кольцо содержит два гетероатома, которые разделены одним атомом углерода (например, 1,3-дигидробензоимидазол-1-ил, 3Н-бензооксазол-3-ил или 1,3-дигидроимидазо[4,5-б]пиридин-3-ил), предпочтительно оксо-заместитель присутствует на указанном разделяющем атоме углерода, где оставшиеся заместители, если они присутствуют, выбирают из (C_{1-4}) алкила, (C_{1-4}) алкокси и галогена (в особенности (C_{1-4}) алкила).

В особенности, вышеуказанные гетероциклические группы являются незамещенными или монозамещенными с помощью оксо в альфа-положении к неароматическому азоту, который присоединен к остальной части молекулы, или, в случае, если присутствует кольцевой атом азота, имеющий свободную валентность, монозамещены с помощью (C_{1-4}) алкила на указанном атоме азота, или дизамещены, где один заместитель представляет собой оксо в альфа-положении к неароматическому азоту, который присоединен к остальной части молекулы, и оставшийся заместитель выбирают из (C_{1-4}) алкила, (C_{1-4}) алкокси, и галогена (в особенности (C_{1-4}) алкила, в особенности на атоме азота, имеющий свободную валентность) или тризамещены, где один заместитель представляет собой оксо в альфа-положении к неароматическому азоту, который присоединен к остальной части молекулы, и оставшиеся заместители оба представляют собой метил или оба фтор в альфа-положении к указанному оксо заместителю. В случае, если указанный гетероцикл содержит 5-членное гетероарильное кольцо, то такие группы предпочтительно замещены с помощью (C_{1-4}) алкила на неароматическом атоме азота.

Предпочтительными примерами таких гетероциклических групп являются 3Н-бензооксазол-2-он-3-ил, 2,3-дигидропиразоло[2,3-б]пиридин-1-ил, 1,3-дигидроимидазо[4,5-б]пиридин-2-он-3-ил, 1,3-дигидробензоимидазол-2-он-1-ил, 3-метил-1,3-дигидробензоимидазол-2-он-1-ил, 2,3-дигидроиндол-1-ил, 1,3-дигидроиндол-2-он-1-ил, 2,3-дигидробензо[1,4]оксазин-4-ил, 4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он-4-ил, 3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-ил, 3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он-1-ил, и 2,3-дигидро-1Н-хинолин-4-он-1-ил; и, дополнительно, 2,3-дигидробензофуран-5-ил, 4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он-6-ил.

Дальнейшими предпочтительными примерами являются 5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил, 5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил, 5-метил-4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-3-ил, 5-метил-4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-1-ил, 2-оксо-3Н-оксазоло[4,5-б]пиридин-3-ил, 4-фтор-2-оксо-3Н-бензооксазол-3-ил, 2,3-диоксо-1Н-индол-1-ил, 4-метил-2-оксо-3Н-бензооксазол-3-ил, 3,3-дифтор-2-оксо-1,3-дигидроиндол-1-ил и 3,3-диметил-2-оксо-1,3-дигидроиндол-1-ил.

Термин "циано" относится к группе $-\text{CN}$.

Термин "оксо" относится к группе $=\text{O}$, т.е. атом углерода, замещенный с помощью оксо, представляет собой карбонильную группу $-(\text{C}=\text{O})-$.

Термин " (C_{x-y}) алкокси $(\text{C}_{x'-y'})$ алкил" относится к (C_{x-y}) алкил-О- $(\text{C}_{x'-y'})$ алкильной группе, где алкильные группы имеют значения, как определено выше. Примером является 2-метоксиэтил.

Термин " (C_{x-y}) алкокси $(\text{C}_{x'-y'})$ алкокси" относится к (C_{x-y}) алкил-О- $(\text{C}_{x'-y'})$ алкил-О- группе, где алкильные группы имеют значения, как определено выше. Примером является 2-метоксиэтоксид.

Примером $-\text{CO}-(\text{C}_{1-4})$ алкильной группы является $-\text{CO}-\text{CH}_3$; аналогичным образом, примером $-\text{CO}-(\text{C}_{1-4})$ алкоксигруппы является $-\text{CO}-\text{OCH}_3$.

Дальнейшие варианты осуществления изобретения описаны в настоящем изобретении ниже.

6) Дальнейший вариант осуществления изобретения относится к соединениям формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1) или 4), где X представляет собой N.

7) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-6), где $(\text{R}^1)_n$ представляет собой один или два необязательных заместителя, каждый

независимо выбран из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; (C₁₋₃)фторалкокси; галоген; циано; гидроксид; (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкокси; гидроксид(C₁₋₄)алкил; гидроксид(C₂₋₄)алкокси; (C₁₋₄)алкилсульфонил и фенил.

8) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-6), где (R¹)_n представляет собой один или два необязательных заместителя (в особенности один необязательный заместитель), каждый независимо выбран из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; (C₁₋₃)фторалкокси; галоген; циано; гидроксид и гидроксид(C₁₋₄)алкил (в особенности метил, хлор, гидроксид и гидроксиметил).

9) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-6), где (R¹)_n представляет собой один или два необязательных заместителя (в особенности один необязательный заместитель), каждый независимо выбран из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; галоген; гидроксид и гидроксид(C₁₋₄)алкил (в особенности метил, хлор, гидроксид и гидроксиметил).

10) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-3) или 6), где

A) (R¹)_n отсутствует, или

B) (R¹)_n представляет собой один или два заместителя; где

один из указанных заместителей присоединен в мета-положении к одному из атомов в голове моста кольца А, где такой мета-заместитель независимо выбран из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; (C₁₋₃)фторалкокси; галоген; циано; (C₃₋₆)циклоалкил, необязательно монозамещенный с помощью гидроксид; (C₁₋₃)алкокси(C₁₋₄)алкил; (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкокси; гидроксид(C₁₋₄)алкил; гидроксид(C₂₋₄)алкокси; гидроксид; (C₁₋₄)алкилсульфонил; фенил; 5-членный гетероарил, необязательно замещенный с помощью (C₁₋₄)алкила; -CO-(C₁₋₄)алкил; -CO-(C₁₋₄)алкокси; -(CH₂)_q-NR⁶R⁷, где R⁶ и R⁷ независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил; и q представляет собой целое число 0, 1 или 2; и -L-гетероцикл, где -L- представляет собой -O- или -(CH₂)_r-, где r представляет собой целое число 0, 1 или 2; и гетероцикл независимо представляет собой 4-7-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, где указанный гетероцикл необязательно замещен одним заместителем, независимо выбранным из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси и оксо; и

другой из указанных заместителей, если присутствует, присоединен в другом мета- или в орто-положении к атому в голове моста кольца А, где такой заместитель в мета- или орто-положении независимо выбран из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; галоген; и циано; или

C) (R¹)_n представляет собой один заместитель; где указанный заместитель присоединен в орто-положении к одному из атомов в голове моста кольца А, где указанный орто-заместитель выбран из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; галоген и гидроксид.

11) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-3) или 6), где

A) (R¹)_n отсутствует, или

B) (R¹)_n представляет собой один или два заместителя; где

один из указанных заместителей присоединен в мета-положении к одному из атомов в голове моста кольца А, где такой мета-заместитель независимо выбран из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; метокси; трифторметил; трифторметокси; галоген; циано; циклопропил, необязательно монозамещенный с помощью гидроксид; метоксиэтокси; гидроксид(C₁₋₂)алкил; гидроксидэтокси; гидроксид; метилсульфонил; фенил; 5-членный гетероарил, выбранный из триазиолила, и оксадиазолила, который необязательно замещен с помощью метила; -CO-метил; -CO-метокси; -(CH₂)_q-NR⁶R⁷, где R⁶ и R⁷ независимо представляют собой водород или метил; и q представляет собой целое число 0, 1 или 2; -O-(азетидин-3-ил); и -(CH₂)_r-гетероцикл, где r представляет собой целое число 0, 1 или 2, и где гетероцикл независимо выбирают из пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, и тетрагидропиранила, и где указанный гетероцикл необязательно замещен одним заместителем, независимо выбранным из метила, метокси и оксо; и

другой из указанных заместителей, если присутствует, присоединен в другом мета- или в орто-положении к одному из атомов в голове моста кольца А, где такой заместитель в мета- или орто-положении независимо выбран из группы, включающей метил; метокси; трифторметил и галоген; или

C) (R¹)_n представляет собой один заместитель; где указанный заместитель присоединен в орто-положении к одному из атомов в голове моста кольца А, где указанный орто-заместитель выбран из группы, включающей метил; метокси; трифторметил; фтор; хлор; и гидроксид.

12) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-3) или 6), где

A) (R¹)_n отсутствует, или

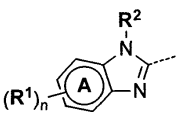
B) (R¹)_n представляет собой один заместитель; где указанный заместитель присоединен в мета-положении к одному из атомов в голове моста кольца А; где указанный мета-заместитель независимо выбран из группы, включающей (C₁₋₃)фторалкил; (C₁₋₃)фторалкокси; галоген; (C₃₋₆)циклоалкил, обяза-

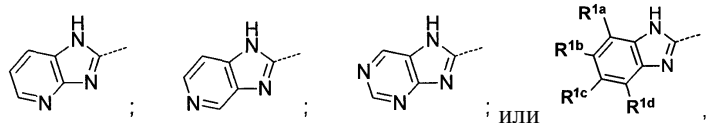
тельно монозамещенный с помощью гидрокси; (C_{1-3}) алкокси (C_{2-4}) алкокси; гидрокси (C_{1-4}) алкил; гидрокси (C_{2-4}) алкокси; 5-членный гетероарил, необязательно замещенный с помощью (C_{1-4}) алкила; $-(CH_2)_q-NR^6R^7$, где R^6 и R^7 независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил; и q представляет собой целое число 0, 1 или 2; и -L-гетероциклил, где -L- представляет собой -O- или $-(CH_2)_r-$, где r представляет собой целое число 0, 1 или 2; и гетероциклил независимо представляет собой 4-7-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, где указанный гетероциклил необязательно замещен одним заместителем, независимо выбранным из (C_{1-4}) алкила, (C_{1-4}) алкокси и оксо; или

C) $(R^1)_n$ представляет собой два галогеновых заместителя; или

D) $(R^1)_n$ представляет собой один заместитель; где указанный заместитель присоединен в орто-положении к одному из атомов в голове моста кольца А, где указанный орто-заместитель выбран из группы, включающей (C_{1-4}) алкил; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкил; галоген и гидроксиль.

13) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов

осуществления 1)-3) или 6), где группа  представляет собой



где R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} , все, представляют собой водород; или

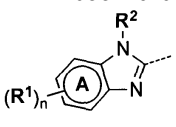
R^{1a} и R^{1d} , оба, представляют собой водород;

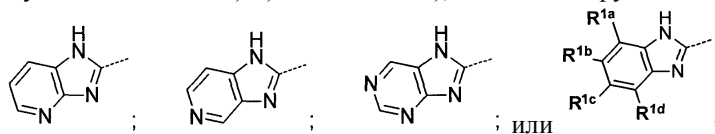
один из R^{1b} и R^{1c} выбран из группы, включающей (C_{1-4}) алкил; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкил; (C_{1-4}) фторалкокси; галоген; циано; (C_{3-6}) циклоалкил, необязательно монозамещенный с помощью гидрокси; (C_{1-3}) алкокси (C_{1-4}) алкил; (C_{1-3}) алкокси (C_{2-4}) алкокси; гидрокси (C_{1-4}) алкил; гидрокси (C_{2-4}) алкокси; гидрокси; (C_{1-4}) алкилсульфонил; фенил; 5-членный гетероарил, необязательно замещенный с помощью (C_{1-4}) алкила; $-CO-(C_{1-4})$ алкил; $-CO-(C_{1-4})$ алкокси; $-(CH_2)_q-NR^6R^7$, где R^6 и R^7 независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил; и q представляет собой целое число 0, 1 или 2; и -L-гетероциклил, где -L- представляет собой -O- или $-(CH_2)_r-$, где r представляет собой целое число 0, 1 или 2; и гетероциклил независимо представляет собой 4-7-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, где указанный гетероциклил необязательно замещен одним заместителем, независимо выбранным из (C_{1-4}) алкил, (C_{1-4}) алкокси и оксо;

и другой из R^{1b} и R^{1c} выбран из группы, включающей водород, (C_{1-4}) алкил; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкил и галоген; или

один из R^{1a} и R^{1d} представляет собой галоген; и остальные R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} , все, представляют собой водород.

14) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов

осуществления 1)-3) или 6), где группа  представляет собой



где R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} , все, представляют собой водород; или

один из R^{1b} и R^{1c} выбран из группы, включающей (C_{1-4}) алкил; метокси; трифторметил; трифторметокси; галоген; циано; циклопропил, необязательно монозамещенный с помощью гидрокси; метоксиэтокси; гидрокси (C_{1-2}) алкил; гидроксиэтокси; гидрокси; метилсульфонил; фенил; 5-членный гетероарил, выбранный из триазиола, и оксадиазола, который необязательно замещен с помощью метила; $-CO$ -метил; $-CO$ -метокси; $-(CH_2)_q-NR^6R^7$, где R^6 и R^7 независимо представляют собой водород или метил; и q представляет собой целое число 0, 1 или 2; $-O$ -(азетидин-3-ил); и $-(CH_2)_r$ -гетероциклил, где r представляет собой целое число 0, 1 или 2, и где гетероциклил независимо выбирают из пирролидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, и тетрагидропиранила, и где указанный гетероциклил необязательно замещен одним заместителем, независимо выбранным из метила, метокси и оксо; и

остальные R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} , все, представляют собой водород или

один из R^{1b} и R^{1c} выбран из группы, включающей метил; метокси и галоген;

один из R^{1a} и R^{1d} или другой из R^{1b} и R^{1c} выбран из группы, включающей метил; метокси и галоген;

и

остальные R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} , все, представляют собой водород; или

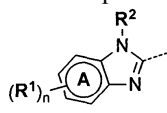
один из R^{1a} и R^{1d} выбран из группы, включающей метил; метокси; трифторметил; галоген и гидрокси; и

остальные R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} , все, представляют собой водород.

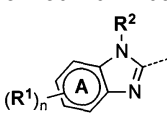
15) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-14), где R^2 представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил.

16) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-14), где R^2 представляет собой водород.

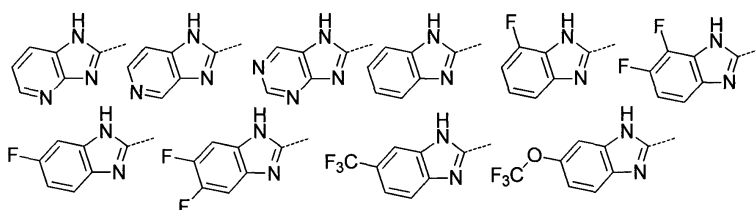
17) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-3) или 6)-15), где кольцо А выбирают из бензольного, пиридинового или пиримидино-

вого кольца таким образом, что группа $(R^1)_n$  представляет собой бензоимидазол-2-ильную, имидазо[4,5-b]пиридин-2-ильную, имидазо[4,5-c]пиридин-2-ильную или пурин-8-ильную группу; где указанные группы независимо являются незамещенными или замещенными с помощью R^2 и/или $(R^1)_n$, как точно определено (где, в подварианте осуществления, имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил, имидазо[4,5-c]пиридин-2-ил и пурин-8-ильные группы являются в особенности незамещенными).

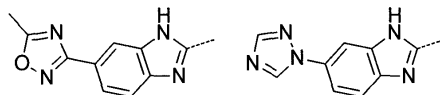
18) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов

осуществления 1)-3) или 6), где группа $(R^1)_n$  представляет собой группу, независимо выбранную из любой из следующих групп А, В, С и D:

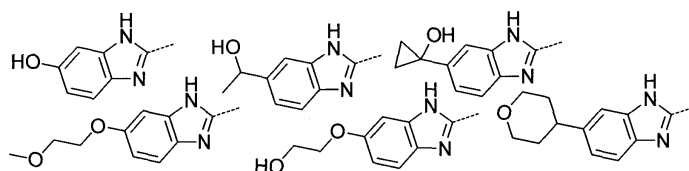
A)



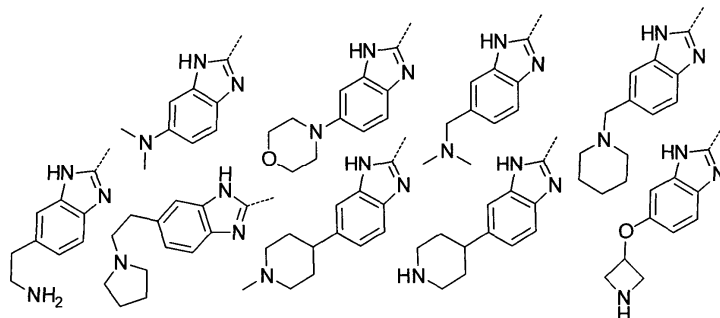
B)



C)

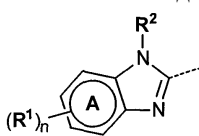


D)

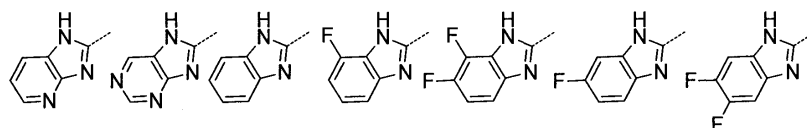


где подразумевается, что вышеперечисленные бензоимидазольные, имидазо[4,5-b]пиридиновые, имидазо[4,5-c]пиридиновые и пуриновые компоненты могут быть представлены в таутомерных формах.

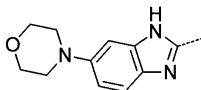
19) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов

осуществления 1)-3) или 6), где группа $(R^1)_n$  представляет собой группу, независимо выбранную из любой из следующих групп А, В и С:

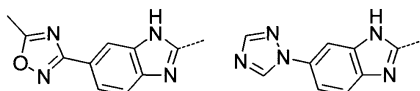
A)



B)

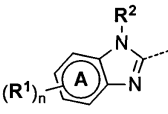
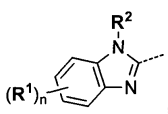


C)



где подразумевается, что вышеперечисленные бензоимидазольные, имидазо[4,5-*b*]пиридиновые и пуриновые компоненты могут быть представлены в таутомерных формах.

20) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов

осуществления 1)-6), где группа , соответственно группа , представляет собой группу, выбранную из группы, включающей бензоимидазол-2-ил, 4-фтор-1Н-бензоимидазол-2-ил, 5-фтор-1Н-бензоимидазол-2-ил, 4,5-дифтор-1Н-бензоимидазол-2-ил, 5,6-дифтор-1Н-бензоимидазол-2-ил, 5-хлор-1Н-бензоимидазол-2-ил, 5,6-дихлор-1Н-бензоимидазол-2-ил, 5-хлор-6-фтор-1Н-бензоимидазол-2-ил, 5-хлор-6-метил-1Н-бензоимидазол-2-ил, 5-хлор-4-метил-1Н-бензоимидазол-2-ил, 5-хлор-6-трифторметил-1Н-бензоимидазол-2-ил, 5-метокси-1Н-бензоимидазол-2-ил, 7-метокси-1Н-бензоимидазол-2-ил, 5,6-диметокси-1Н-бензоимидазол-2-ил, 1-метил-1Н-бензоимидазол-2-ил, 4-метил-1Н-бензоимидазол-2-ил, 5-метил-1Н-бензоимидазол-2-ил, 5-этил-1Н-бензоимидазол-2-ил, 5-изопропил-1Н-бензоимидазол-2-ил, 5-трет-бутил-1Н-бензоимидазол-2-ил, 4-трифторметил-1Н-бензоимидазол-2-ил, 5-трифторметил-1Н-бензоимидазол-2-ил, 5-трифторметокси-1Н-бензоимидазол-2-ил, 4-гидрокси-1Н-бензоимидазол-2-ил, 5-циано-1Н-бензоимидазол-2-ил, 5-метансульфонил-1Н-бензоимидазол-2-ил, 5-(2-гидроксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-ил, 5-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-ил, 5-(гидроксиметил)-1Н-бензоимидазол-2-ил, и 5-фенил-1Н-бензоимидазол-2-ил.

21) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-20), где R^3 представляет собой водород, (C_{1-4}) алкил, (C_{1-3}) фторалкил; галоген; (C_{3-6}) циклоалкил, где необязательно один кольцевой атом углерода может быть заменен кислородом; гидрокси (C_{1-4}) алкил; или фенил, который незамещен или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C_{1-4}) алкил, (C_{1-4}) алкокси, (C_{1-3}) фторалкил, (C_{1-3}) фторалкокси, галоген, и циано (в особенности незамещен или монозамещен с помощью (C_{1-4}) алкила или (C_{1-4}) алкокси).

22) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-20), где R^3 представляет собой водород, (C_{1-4}) алкил, (C_{1-3}) фторалкил; галоген; или (C_{3-6}) циклоалкил, где необязательно один кольцевой атом углерода может быть заменен кислородом.

23) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-20), где R^3 представляет собой водород, метил, этил, хлор, бром, фенил, 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 1-гидроксиэтил, изопропил, трифторметил, циклопропил, или оксетан-3-ил (в особенности водород или трифторметил).

24) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-20), где R^3 представляет собой трифторметил.

25) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-24), где R^4 и R^4 независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил, (C_{1-3}) алкокси (C_{1-4}) алкил; $R^{12}R^{13}N-(CH_2)-$, где R^{12} и R^{13} независимо представляют собой (C_{1-3}) алкил; или R^4 и R^4 вместе образуют этиленовый мостик.

26) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-24), где

X представляет собой CH или (в особенности) N; p представляет собой целое число 1 или 2 (в особенности p представляет собой 1); и R^4 и R^4 , оба, представляют собой водород; или

X представляет собой N; p представляет собой целое число 1; и R^4 и R^4 , оба, представляют собой (C_{1-4}) алкил; или

X представляет собой N; p представляет собой целое число 1 или 2 (в особенности p представляет собой 1); R^4 представляет собой водород; R^4 представляет собой (C_{1-3}) алкокси (C_{1-4}) алкил; $R^{12}R^{13}N-(CH_2)-$, где R^{12} и R^{13} независимо представляют собой (C_{1-3}) алкил; или (в особенности) (C_{1-4}) алкил; или

X представляет собой N; p представляет собой целое число 1; и R⁴ и R^{4'} вместе образуют этиленовый мостик.

27) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-24), где p представляет собой целое число 1;

X представляет собой СН или (в особенности) N; R⁴ и R^{4'}, оба, представляют собой водород; или

X представляет собой N; R⁴ и R^{4'}, оба, представляют собой метил; или

X представляет собой N; R⁴ представляет собой водород и R^{4'} представляет собой метил.

28) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-24), где p представляет собой целое число 1; и

R⁴ и R^{4'}, оба, представляют собой водород; или

R⁴ представляет собой водород и R^{4'} представляет собой метил; где атом углерода, к которому присоединен R^{4'}, предпочтительно находится в абсолютной (R)-конфигурации.

29) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-24), где p представляет собой целое число 1; и

R⁴ представляет собой водород и R^{4'} представляет собой метил; где атом углерода, к которому присоединен R^{4'}, предпочтительно находится в абсолютной (R)-конфигурации.

30) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1), 2) или 4)-29), где

R⁵ представляет собой арил, где указанный арил незамещен или моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; (C₁₋₃)фторалкокси; галоген; циано; (C₁₋₃)алкокси(C₁₋₄)алкил; (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкокси и гидроксид; или

R⁵ представляет собой 5-10-членный гетероарил, где указанный гетероарил независимо незамещен или моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; (C₁₋₃)фторалкокси; галоген; циано; (C₁₋₃)алкокси(C₁₋₄)алкил; (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкокси и гидроксид; или

R⁵ представляет собой 9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл; где указанная гетероциклическая группа незамещена или моно-, или ди-, или тризамещена (в особенности незамещена или моно- или дизамещена), где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена и оксо.

31) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1), 2) или 4)-29), где

R⁵ представляет собой 5-10-членный гетероарил, где указанный гетероарил независимо незамещен или моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; (C₁₋₃)фторалкокси; галоген; циано; (C₁₋₃)алкокси(C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси(C₂₋₄)алкокси; гидроксид; или

R⁵ представляет собой 9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл; где указанный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы с помощью неароматического атома азота; где указанная гетероциклическая группа незамещена или моно-, или ди-, или тризамещена (в особенности незамещена или моно- или дизамещена), где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена и оксо; или

R⁵ представляет собой 9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл; где указанный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы с помощью ароматического атома углерода; где указанная гетероциклическая группа незамещена или моно- или дизамещена, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена и оксо.

32) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1), 2) или 4)-29), где

R⁵ представляет собой 5-10-членный гетероарил, где указанный гетероарил незамещен или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; галоген и циано; или

R⁵ представляет собой 9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл; где указанный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы с помощью неароматического атома азота; где указанная гетероциклическая группа незамещена или моно-, или ди-, или тризамещена (в особенности незамещена или моно- или дизамещена), где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галоген и оксо (в особенности незамещена или монозамещена с помощью (C₁₋₄)алкила или оксо).

33) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1), 2) или 4)-29), где

R⁵ представляет собой 5- или 9-членный гетероарил, где указанный гетероарил представляет собой 5-членное моноциклическое или 9-членное бициклическое ароматическое кольцо, каждое независимо содержащее один-три гетероатома, где один из указанных гетероатомов представляет собой азот, а оставшиеся гетероатома, если присутствуют, независимо выбирают из кислорода, азота и серы; где указанный гетероарил присоединен к остальной части молекулы на указанном атоме азота; где указанный

гетероарил незамещен или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; галоген; и циано; или

R⁵ представляет собой 9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл, где указанный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы с помощью неароматического атома азота, которое находится в альфа-положении к ароматическому кольцу; где указанная гетероциклическая группа незамещена или моно-, или ди-, или тризамещена (в особенности незамещена или моно- или дизамещена), где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галоген и оксо (в особенности незамещена или монозамещена с помощью (C₁₋₄)алкила или оксо).

34) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1), 2) или 6)-29), где

R⁵ представляет собой арил, где указанный арил незамещен или моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; (C₁₋₃)фторалкокси; галоген; циано; (C₁₋₃)алкокси(C₁₋₄)алкил; (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкокси; гидрокси; гидрокси(C₁₋₄)алкил; 5-членный гетероарил; и гетероцикл, где гетероцикл представляет собой 5-7-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее один или два атома азота, где указанный гетероцикл необязательно замещен на азоте, имеющем свободную валентность, с помощью (C₁₋₄)алкила; или

R⁵ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где указанный гетероарил независимо незамещен или моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; (C₁₋₃)фторалкокси; галоген; циано; (C₁₋₃)алкокси(C₁₋₄)алкил; (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкокси; гидрокси; -CO-(C₁₋₄)алкокси; гидрокси(C₁₋₄)алкил; -(C₁₋₃)алкилен-NR¹⁰R¹¹, где R¹⁰ и R¹¹ независимо представляют собой (C₁₋₃)алкил; фенил и гетероцикл, где гетероцикл представляет собой 5-7-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее один или два атома азота, где указанный гетероцикл необязательно замещен на азоте, имеющем свободную валентность, с помощью (C₁₋₄)алкила; или

R⁵ представляет собой 9- или 10-членный гетероарил, где указанный гетероарил независимо незамещен или моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; (C₁₋₃)фторалкокси; галоген; циано; (C₁₋₃)алкокси(C₁₋₄)алкил; (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкокси; гидрокси; и гидрокси(C₁₋₄)алкил; или

R⁵ представляет собой 9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл; где указанный гетероцикл состоит из фенильного или 6-членного гетероарильного кольца (в особенности фенильного или пиридинового кольца), которое сопряжено с 5- или 6-членным насыщенным или частично ненасыщенным неароматическим кольцом, содержащим один атом азота, и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей кислород и азот; где указанный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы с помощью указанного неароматического атома азота; где указанная гетероциклическая группа незамещена или моно-, ди- или тризамещена, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена и оксо; или

R⁵ представляет собой 9-членный частично ароматический бициклический гетероцикл; где указанный гетероцикл состоит из пиразольного или имидазольного кольца, которое сопряжено с 6-членным насыщенным или частично ненасыщенным неароматическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей кислород и азот; где указанный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы с помощью ароматического атома азота указанного пиразольного или имидазольного кольца; где указанная гетероциклическая группа незамещена или моно- или дизамещена, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила и оксо; или

R⁵ представляет собой 9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл; где указанный гетероцикл состоит из фенильного или 6-членного гетероарильного кольца (в особенности фенильного, или пиридинового кольца), которое сопряжено с 5- или 6-членным насыщенным или частично ненасыщенным неароматическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей кислород, серу и азот; где указанный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы с помощью ароматического атома углерода; где указанная гетероциклическая группа незамещена или моно- или дизамещена, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена и оксо.

35) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1), 2) или 6)-29), где

R⁵ представляет собой 5-членный гетероарил, где указанный гетероарил содержит один-три атома азота; где указанный гетероарил присоединен к остальной части молекулы на одном из указанных атомов азота; где указанный гетероарил независимо незамещен или моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; (C₁₋₃)фторалкокси; галоген; циано; (C₁₋₃)алкокси(C₁₋₄)алкил; (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкокси; гидрокси; -CO-(C₁₋₄)алкокси; гидрокси(C₁₋₄)алкил; -(C₁₋₃)алкилен-NR¹⁰R¹¹, где R¹⁰ и R¹¹ независимо представляют собой (C₁₋₃)алкил; фенил и гетероцикл, где гетероцикл представляет собой 5-7-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее один или два атома азота, где указанный гетероцикл необязательно

замещен на азоте, имеющем свободную валентность, с помощью (C₁₋₄)алкила; или

R⁵ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где указанный гетероарил содержит один-три гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота; где указанный гетероарил присоединен к остальной части молекулы на кольцевом атоме углерода; где указанный гетероарил независимо незамещен или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; галоген; и фенил; или

R⁵ представляет собой 9- или 10-членный гетероарил, где указанный гетероарил содержит один-три гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота; где указанный гетероарил присоединен к остальной части молекулы на кольцевом атоме углерода; где указанный гетероарил независимо незамещен или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил и галоген; или

R⁵ представляет собой 9-членный гетероарил, где указанный гетероарил представляет собой бициклическое ароматическое кольцо, содержащее один-три атома азота, где указанный гетероарил присоединен к остальной части молекулы на одном из указанных атомов азота; где указанный гетероарил независимо незамещен или моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; (C₁₋₃)фторалкокси; галоген; циано; (C₁₋₃)алкокси(C₁₋₄)алкил; (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкокси; гидроксид и гидроксид(C₁₋₄)алкил; или

R⁵ представляет собой 9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл; где указанный гетероцикл состоит из фенильного или 6-членного гетероарильного кольца (в особенности фенильного или пиридинового кольца), которое сопряжено с 5- или 6-членным насыщенным или частично ненасыщенным неароматическим кольцом, содержащим один атом азота и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей кислород и азот; где указанный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы с помощью указанного неароматического атома азота; где указанная гетероциклическая группа незамещена или моно-, ди- или тризамещена, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена и оксо; или

R⁵ представляет собой 9-членный частично ароматический бициклический гетероцикл; где указанный гетероцикл состоит из пиразольного или имидазольного кольца, которое сопряжено с 6-членным насыщенным или частично ненасыщенным неароматическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей кислород и азот; где указанный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы с помощью ароматического атома азота указанного пиразольного или имидазольного кольца; где указанная гетероциклическая группа незамещена или моно- или дизамещена, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила и оксо.

36) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-29), где

R⁵ представляет собой 5-членный гетероарил, выбранный из пиразолила и триазолила; где указанный гетероарил присоединен к остальной части молекулы на одном из ароматических атомов азота; где указанный гетероарил независимо незамещен или моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей метил; трифторметил; галоген; -CH₂-N(CH₃)₂; фенил и пиперидин-4-ил, необязательно замещенный на азоте с помощью метила [в особенности метила, галогена и трифторметила]; или

R⁵ представляет собой 9-членный гетероарил, выбранный из индазолила, пирролопиридина, индолила, имидазопиридина, бензоимидазолила, и имидазопиридазина; где указанный гетероарил присоединен к остальной части молекулы на одном из ароматических атомов азота; где указанный гетероарил независимо незамещен или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей метил; метокси; трифторметил; галоген; циано и гидроксиметил; [в особенности такой 9-членный гетероарил незамещен]; или

R⁵ представляет собой 9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл; где указанный гетероцикл состоит из фенильного или пиридинового кольца, которое сопряжено с 5-членным насыщенным или частично ненасыщенным неароматическим кольцом, содержащим один атом азота и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей кислород и азот; где указанный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы с помощью указанного неароматического атома азота; где указанная гетероциклическая группа незамещена или моно-, ди- или тризамещена, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена и оксо; или

R⁵ представляет собой 9-членный частично ароматический бициклический гетероцикл; где указанный гетероцикл состоит из пиразольного или имидазольного кольца, которое сопряжено с 6-членным насыщенным или частично ненасыщенным неароматическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей кислород и азот; где указанный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы с помощью ароматического атома азота указанного пиразольного или имидазольного кольца; где указанная гетероциклическая группа незамещена или моно- или дизамещена, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила и оксо.

37) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36), где в случае, если R⁵ представляет собой 5-10-членный гетероарил, то указанный

гетероарил выбран из группы, включающей пиразолил, триазолил, индазолил, пирролопиридинил, индолил, имидазопиридинил, бензоимидазолил, и имидазопиридазинил; где указанный гетероарил незамещен или замещен, как точно определено (в особенности он незамещен или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; галоген; и циано).

38) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36), где в случае, если R⁵ представляет собой 5-10-членный гетероарил, то указанный гетероарил выбран из группы, включающей пиразолил (в особенности пиразол-1-ил), триазолил (в особенности [1,2,4]триазол-1-ил, [1,2,3]триазол-1-ил, [1,2,3]триазол-2-ил), оксадиазолил (в особенности [1,3,4]оксадиазол-3-ил), индазолил (в особенности индазол-1-ил, индазол-3-ил), пирролопиридинил (в особенности пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил, пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил), индолил (в особенности индол-1-ил, 1Н-индол-3-ил, 1Н-индол-4-ил), имидазопиридинил (в особенности имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил, имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил, имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил, имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил), бензоимидазолил (в особенности бензоимидазол-1-ил, бензоимидазол-2-ил), имидазопиридазинил (в особенности имидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил), пиразолопиридинил (в особенности пиразоло[3,4-б]пиридин-1-ил, пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил), пирролопипразинил (в особенности пирроло[2,3-б]пипразин-5-ил); и дополнительно, термин относится к тиазолилу (в особенности тиазол-4-илу, тиазол-5-илу), пиридинилу (в особенности пиридин-3-илу, пиридин-2-илу, пиридин-4-илу), бензотиофенилу (в особенности бензо[б]тиофен-3-илу), бензофуранилу (в особенности бензофуран-3-илу), бензоизоксазолилу (в особенности бензо[д]изоксазол-3-илу), хиолинилу (в особенности хиолин-7-илу, хиолин-8-илу), и хиноксалинилу (в особенности хиноксалин-6-илу); где указанный гетероарил незамещен или замещен, как точно определено (в особенности он незамещен или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; галоген и циано).

39) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-36), где в случае, если R⁵ представляет собой 5-10-членный гетероарил, указанный гетероарил независимо выбирают из любой из следующих групп А, В, С и D:

А) 3-метилпиразол-1-ил, 3,5-диметилпиразол-1-ил, 3-трифторметилпиразол-1-ил, 3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил, индазол-1-ил, пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил, пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил, 6-хлорпирроло[2,3-б]пиридин-1-ил, 7-хлорпирроло[2,3-с]пиридин-1-ил, 3-хлорпирроло[2,3-б]пиридин-1-ил, 2-метилпирроло[2,3-б]пиридин-1-ил, 3-метилпирроло[2,3-б]пиридин-1-ил, 6-метилпирроло[2,3-б]пиридин-1-ил, 6-метокси-пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил, индол-1-ил, 5-фториндол-1-ил, 6-фториндол-1-ил, 7-фториндол-1-ил, 4-хлориндол-1-ил, 2-метилиндол-1-ил, 7-метилиндол-1-ил, 3-цианоиндол-1-ил, 7-цианоиндол-1-ил, 5-фтор-3-метилиндол-1-ил, 5,6-дихлориндол-1-ил, 4-метоксииндол-1-ил, 5-хлор-6-метоксииндол-1-ил, 6-трифторметилиндол-1-ил, имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил, имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил, имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил, пиразоло[3,4-б]пиридин-1-ил, пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил, 3-хлорпирроло[2,3-б]пипразин-5-ил, бензоимидазол-1-ил, 2-метилбензоимидазол-1-ил, 2-трифторметилбензоимидазол-1-ил;

В) пиразол-1-ил, 4-хлор-пиразол-1-ил, 5-метилпиразол-1-ил, 4-метилпиразол-1-ил, 3-метоксикарбонилпиразол-1-ил, 4-диметиламинометил-3-метилпиразол-1-ил, 4-диметиламинометил-3,5-диметилпиразол-1-ил, 3-фенилпиразол-1-ил, 5-фенилпиразол-1-ил, 4-пиперидин-4-ил-пиразол-1-ил, 4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиразол-1-ил, [1,2,4]триазол-1-ил, 3-бром[1,2,4]триазол-1-ил, 3-метил[1,2,4]триазол-1-ил, 5-метил[1,2,4]триазол-1-ил, 3-диметиламинометил-5-метил[1,2,4]триазол-1-ил, [1,2,3]триазол-2-ил, 4-фенил[1,2,3]триазол-1-ил, 2-гидроксиметилпирроло[2,3-б]пиридин-1-ил;

С) 5-метил[1,3,4]оксадиазол-3-ил, 5-фенил[1,3,4]оксадиазол-3-ил, 2-метилпиридин-5-ил, 2,6-диметилпиридин-4-ил, 4,6-диметилпиридин-2-ил;

Д) 2-метилтиазол-4-ил, 2,4-диметилтиазол-5-ил, 1Н-индазол-3-ил, индол-3-ил, индол-4-ил, 5-хлор-1Н-индол-3-ил, 5-фтор-1Н-индол-3-ил, 1-метил-1Н-индол-3-ил, 5-метокси-1Н-индол-3-ил, 5-хлор-1Н-бензоимидазол-2-ил, пиридин-3-ил, 6-метоксибензофуран-3-ил, бензо[б]тиофен-3-ил, 5-хлор-бензо[б]тиофен-3-ил, бензо[д]изоксазол-3-ил, 5-метоксибензо[д]изоксазол-3-ил, 5-метилбензо[д]изоксазол-3-ил, хиноксалин-6-ил, хиолин-7-ил, хиолин-8-ил, 2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил, 6-хлор-имидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил.

40) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-39), где в случае, если R⁵ представляет собой 9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл, то указанный гетероцикл выбирают из группы, включающей 1,3-дигидроиндол-1-ил, 1,3-дигидробензоимидазол-1-ил, 3Н-бензооксазол-3-ил, 3,4-дигидро-1Н-хиолин-1-ил, 3,4-дигидро-4Н-бензо[1,4]оксазин-4-ил, и 1,3-дигидроимидазо[4,5-б]пиридин-3-ил; где указанный гетероарил незамещен или замещен, как точно определено [в особенности он незамещен или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена и оксо (в особенности незамещен или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкил и оксо; где оксо заместитель, если присутствует, находится в альфа-положении к азоту, который присоединен к остальной части молекулы)].

41) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов

осуществления 1)-39), где в случае, если R^5 представляет собой 9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл, указанный гетероцикл выбирают из группы, включающей 1,3-дигидроиндол-1-ил, 1,3-дигидробензоимидазол-1-ил, 3Н-бензооксазол-3-ил, 3,4-дигидро-1Н-хинолин-1-ил, 3,4-дигидро-4Н-бензо[1,4]оксазин-4-ил и 1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил; где указанный гетероарил незамещен или замещен, как точно определено [в особенности он незамещен или монозамещен с помощью оксо в альфа-положении к азоту, который присоединен к остальной части молекулы, или дизамещен, где один заместитель представляет собой оксо в альфа-положении к азоту, который присоединен к остальной части молекулы, и оставшийся заместитель выбирают из (C_{1-4})алкила, (C_{1-4})алкокси и галогена (в особенности (C_{1-4})алкила)].

42) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-39), где в случае, если R^5 представляет собой 9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл, то указанный гетероцикл выбирают из группы, включающей 3Н-бензооксазол-2-он-3-ил, 2,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил, 1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он-3-ил, 1,3-дигидробензоимидазол-2-он-1-ил, 3-метил-1,3-дигидробензоимидазол-2-он-1-ил, 2,3-дигидроиндол-1-ил, 1,3-дигидроиндол-2-он-1-ил, 2,3-дигидробензо[1,4]оксазин-4-ил, 4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он-4-ил, 3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-ил, 3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он-1-ил, 2,3-дигидро-1Н-хинолин-4-он-1-ил, 2,3-дигидробензофуран-5-ил и 4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он-6-ил.

43) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-39), где в случае, если R^5 представляет собой 9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл, то указанный гетероцикл выбирают из группы, включающей 1,3-дигидроиндол-1-ил, 1,3-дигидробензоимидазол-1-ил, 3Н-бензооксазол-3-ил, 3,4-дигидро-1Н-хинолин-1-ил, 3,4-дигидро-4Н-бензо[1,4]оксазин-4-ил, 1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-*c*]пиридин-2-ил, 4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-*c*]пиридин-3-ил и 4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-*c*]пиридин-1-ил; где указанный гетероарил незамещен или замещен, как точно определено [в особенности он незамещен или монозамещен с помощью оксо в альфа-положении к азоту, который присоединен к остальной части молекулы, или дизамещен, где один заместитель представляет собой оксо в альфа-положении к азоту, который присоединен к остальной части молекулы, и оставшийся заместитель выбирают из (C_{1-4})алкила, (C_{1-4})алкокси, и галогена (в особенности (C_{1-4})алкила)].

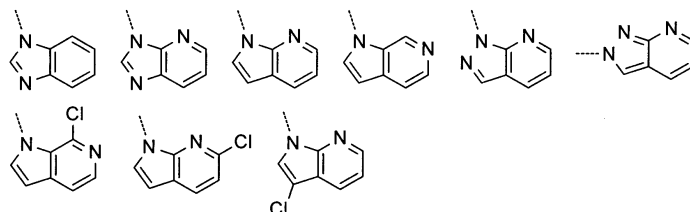
44) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-39), где в случае, если R^5 представляет собой 9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл, то указанный гетероцикл независимо выбирают из любой из следующих групп А и В:

А) 3Н-бензооксазол-2-он-3-ил, 2,3-дигидропирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил, 1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он-3-ил, 1,3-дигидробензоимидазол-2-он-1-ил, 3-метил-1,3-дигидробензоимидазол-2-он-1-ил, 2,3-дигидроиндол-1-ил, 1,3-дигидроиндол-2-он-1-ил, 2,3-дигидробензо[1,4]оксазин-4-ил, 4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он-4-ил, 3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-ил, 3,4-дигидро-1Н-хинолин-2-он-1-ил, 2,3-дигидро-1Н-хинолин-4-он-1-ил, 2,3-дигидробензофуран-5-ил, 4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он-6-ил;

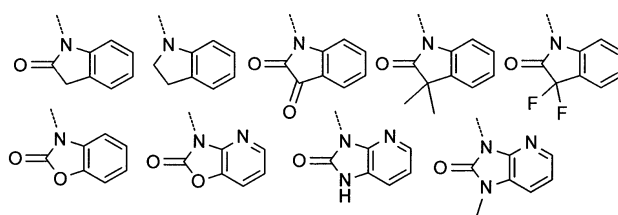
В) 5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-*c*]пиридин-1-ил, 5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-*c*]пиридин-2-ил, 5-метил-4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-*c*]пиридин-3-ил, и 5-метил-4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-*c*]пиридин-1-ил, 2-оксо-3Н-оксазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил, 4-фтор-2-оксо-3Н-бензооксазол-3-ил, 2,3-диоксо-1Н-индол-1-ил, 4-метил-2-оксо-3Н-бензооксазол-3-ил, 3,3-дифтор-2-оксо-1,3-дигидроиндол-1-ил, 3,3-диметил-2-оксо-1,3-дигидроиндол-1-ил.

45) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-29), где R^5 представляет собой группу, независимо выбранную из любой из следующих групп А, В, С и D:

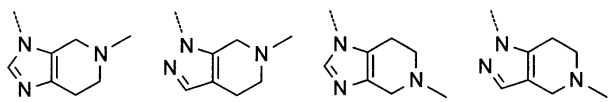
А)



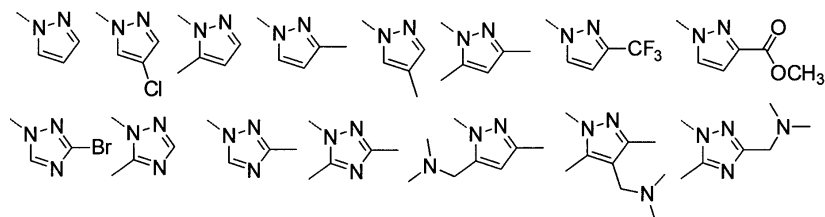
В)



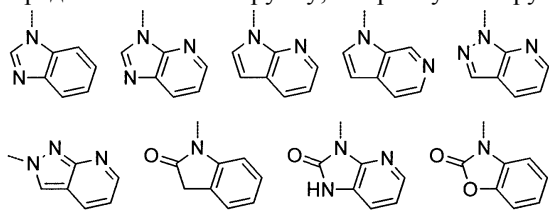
C)



D)



46) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-29), где R^5 представляет собой группу, выбранную из группы, включающей:



где каждая из вышеуказанных групп (и из них, в особенности гетероарильные группы) необязательно может быть монозамещена хлором.

47) Таким образом, изобретение относится к соединениям формулы (I), как определено в варианте осуществления 1), соединениям формулы (II), как определено в варианте осуществления 2), соединениям формулы (III), как определено в варианте осуществления 3), соединениям формулы (IV), как определено в варианте осуществления 4); соединениям формулы (V), как определено в варианте осуществления 5), и к таким соединениям, дополнительно ограниченным характеристиками в соответствии с любым из вариантов осуществления 6)-46), при рассмотрении и их соответствующих зависимостей; к их фармацевтически приемлемым солям; и к применению таких соединений в качестве лекарственных средств в особенности для лечения нарушений, связанных с нарушением функции CXCR3 рецептора или нарушениям функции лигандов при передаче сигналов посредством CXCR3, таких как, в особенности, аутоиммунные нарушения, воспалительные заболевания, инфекционные заболевания, отторжение трансплантата, фиброз, нейродегенеративные нарушения и злокачественное новообразование. В особенности следующие варианты осуществления относятся к соединениям формул (I), (II), (III), (IV) и (V), следовательно, возможны и предназначены и таким образом специфически раскрываются в индивидуализированной форме:

1, 6+1, 13+1, 13+6+1, 16+1, 16+6+1, 16+13+1, 16+13+6+1, 17+1, 17+6+1,
 17+13+1, 17+13+6+1, 17+16+1, 17+16+6+1, 17+16+13+1, 17+16+13+6+1,
 18+1, 18+6+1, 28+1, 28+6+1, 28+13+1, 28+13+6+1, 28+16+1, 28+16+6+1,
 28+16+13+1, 28+16+13+6+1, 28+17+1, 28+17+6+1, 28+17+13+1,
 28+17+13+6+1, 28+17+16+1, 28+17+16+6+1, 28+17+16+13+1,

28+17+16+13+6+1, 28+18+1, 28+18+6+1, 35+1, 35+6+1, 35+13+1,
 35+13+6+1, 35+16+1, 35+16+6+1, 35+16+13+1, 35+16+13+6+1, 35+17+1,
 35+17+6+1, 35+17+13+1, 35+17+13+6+1, 35+17+16+1, 35+17+16+6+1,
 35+17+16+13+1, 35+17+16+13+6+1, 35+18+1, 35+18+6+1, 35+28+1,
 35+28+6+1, 35+28+13+1, 35+28+13+6+1, 35+28+16+1, 35+28+16+6+1,
 35+28+16+13+1, 35+28+16+13+6+1, 35+28+17+1, 35+28+17+6+1,
 35+28+17+13+1, 35+28+17+13+6+1, 35+28+17+16+1, 35+28+17+16+6+1,
 35+28+17+16+13+1, 35+28+17+16+13+6+1, 35+28+18+1, 35+28+18+6+1,
 39+1, 39+6+1, 39+13+1, 39+13+6+1, 39+16+1, 39+16+6+1, 39+16+13+1,
 39+16+13+6+1, 39+17+1, 39+17+6+1, 39+17+13+1, 39+17+13+6+1,
 39+17+16+1, 39+17+16+6+1, 39+17+16+13+1, 39+17+16+13+6+1, 39+18+1,
 39+18+6+1, 39+28+1, 39+28+6+1, 39+28+13+1, 39+28+13+6+1, 39+28+16+1,
 39+28+16+6+1, 39+28+16+13+1, 39+28+16+13+6+1, 39+28+17+1,
 39+28+17+6+1, 39+28+17+13+1, 39+28+17+13+6+1, 39+28+17+16+1,
 39+28+17+16+6+1, 39+28+17+16+13+1, 39+28+17+16+13+6+1, 39+28+18+1,
 39+28+18+6+1, 39+35+1, 39+35+6+1, 39+35+13+1, 39+35+13+6+1,
 39+35+16+1, 39+35+16+6+1, 39+35+16+13+1, 39+35+16+13+6+1,
 39+35+17+1, 39+35+17+6+1, 39+35+17+13+1, 39+35+17+13+6+1,
 39+35+17+16+1, 39+35+17+16+6+1, 39+35+17+16+13+1,
 39+35+17+16+13+6+1, 39+35+18+1, 39+35+18+6+1, 39+35+28+1,
 39+35+28+6+1, 39+35+28+13+1, 39+35+28+13+6+1, 39+35+28+16+1,
 39+35+28+16+6+1, 39+35+28+16+13+1, 39+35+28+16+13+6+1,
 39+35+28+17+1, 39+35+28+17+6+1, 39+35+28+17+13+1,
 39+35+28+17+13+6+1, 39+35+28+17+16+1, 39+35+28+17+16+6+1,
 39+35+28+17+16+13+1, 39+35+28+17+16+13+6+1, 39+35+28+18+1,
 39+35+28+18+6+1, 44+1, 44+6+1, 44+13+1, 44+13+6+1, 44+16+1,
 44+16+6+1, 44+16+13+1, 44+16+13+6+1, 44+17+1, 44+17+6+1, 44+17+13+1,
 44+17+13+6+1, 44+17+16+1, 44+17+16+6+1, 44+17+16+13+1,
 44+17+16+13+6+1, 44+18+1, 44+18+6+1, 44+28+1, 44+28+6+1, 44+28+13+1,
 44+28+13+6+1, 44+28+16+1, 44+28+16+6+1, 44+28+16+13+1,
 44+28+16+13+6+1, 44+28+17+1, 44+28+17+6+1, 44+28+17+13+1,
 44+28+17+13+6+1, 44+28+17+16+1, 44+28+17+16+6+1, 44+28+17+16+13+1,
 44+28+17+16+13+6+1, 44+28+18+1, 44+28+18+6+1, 44+35+1, 44+35+6+1,
 44+35+13+1, 44+35+13+6+1, 44+35+16+1, 44+35+16+6+1, 44+35+16+13+1,

44+35+16+13+6+1, 44+35+17+1, 44+35+17+6+1, 44+35+17+13+1,
 44+35+17+13+6+1, 44+35+17+16+1, 44+35+17+16+6+1, 44+35+17+16+13+1,
 44+35+17+16+13+6+1, 44+35+18+1, 44+35+18+6+1, 44+35+28+1,
 44+35+28+6+1, 44+35+28+13+1, 44+35+28+13+6+1, 44+35+28+16+1,
 44+35+28+16+6+1, 44+35+28+16+13+1, 44+35+28+16+13+6+1,
 44+35+28+17+1, 44+35+28+17+6+1, 44+35+28+17+13+1,
 44+35+28+17+13+6+1, 44+35+28+17+16+1, 44+35+28+17+16+6+1,
 44+35+28+17+16+13+1, 44+35+28+17+16+13+6+1, 44+35+28+18+1,
 44+35+28+18+6+1, 44+39+1, 44+39+6+1, 44+39+13+1, 44+39+13+6+1,
 44+39+16+1, 44+39+16+6+1, 44+39+16+13+1, 44+39+16+13+6+1,
 44+39+17+1, 44+39+17+6+1, 44+39+17+13+1, 44+39+17+13+6+1,
 44+39+17+16+1, 44+39+17+16+6+1, 44+39+17+16+13+1,
 44+39+17+16+13+6+1, 44+39+18+1, 44+39+18+6+1, 44+39+28+1,
 44+39+28+6+1, 44+39+28+13+1, 44+39+28+13+6+1, 44+39+28+16+1,
 44+39+28+16+6+1, 44+39+28+16+13+1, 44+39+28+16+13+6+1,
 44+39+28+17+1, 44+39+28+17+6+1, 44+39+28+17+13+1,
 44+39+28+17+13+6+1, 44+39+28+17+16+1, 44+39+28+17+16+6+1,
 44+39+28+17+16+13+1, 44+39+28+17+16+13+6+1, 44+39+28+18+1,
 44+39+28+18+6+1, 44+39+35+1, 44+39+35+6+1, 44+39+35+13+1,
 44+39+35+13+6+1, 44+39+35+16+1, 44+39+35+16+6+1, 44+39+35+16+13+1,
 44+39+35+16+13+6+1, 44+39+35+17+1, 44+39+35+17+6+1,
 44+39+35+17+13+1, 44+39+35+17+13+6+1, 44+39+35+17+16+1,
 44+39+35+17+16+6+1, 44+39+35+17+16+13+1, 44+39+35+17+16+13+6+1,
 44+39+35+18+1, 44+39+35+18+6+1, 44+39+35+28+1, 44+39+35+28+6+1,
 44+39+35+28+13+1, 44+39+35+28+13+6+1, 44+39+35+28+16+1,
 44+39+35+28+16+6+1, 44+39+35+28+16+13+1, 44+39+35+28+16+13+6+1,
 44+39+35+28+17+1, 44+39+35+28+17+6+1, 44+39+35+28+17+13+1,
 44+39+35+28+17+13+6+1, 44+39+35+28+17+16+1,
 44+39+35+28+17+16+6+1, 44+39+35+28+17+16+13+1,
 44+39+35+28+17+16+13+6+1, 44+39+35+28+18+1, 44+39+35+28+18+6+1,
 45+1, 45+6+1, 45+13+1, 45+13+6+1, 45+16+1, 45+16+6+1, 45+16+13+1,
 45+16+13+6+1, 45+17+1, 45+17+6+1, 45+17+13+1, 45+17+13+6+1,
 45+17+16+1, 45+17+16+6+1, 45+17+16+13+1, 45+17+16+13+6+1, 45+18+1,
 45+18+6+1, 45+28+1, 45+28+6+1, 45+28+13+1, 45+28+13+6+1, 45+28+16+1,

45+28+16+6+1, 45+28+16+13+1, 45+28+16+13+6+1, 45+28+17+1,
 45+28+17+6+1, 45+28+17+13+1, 45+28+17+13+6+1, 45+28+17+16+1,
 45+28+17+16+6+1, 45+28+17+16+13+1, 45+28+17+16+13+6+1, 45+28+18+1,
 45+28+18+6+1;

2, 13+2, 16+2, 16+13+2, 17+2, 17+13+2, 17+16+2, 17+16+13+2, 18+2, 35+2,
 35+13+2, 35+16+2, 35+16+13+2, 35+17+2, 35+17+13+2, 35+17+16+2,
 35+17+16+13+2, 35+18+2, 36+2, 36+13+2, 36+16+2, 36+16+13+2, 36+17+2,
 36+17+13+2, 36+17+16+2, 36+17+16+13+2, 36+18+2, 39+2, 39+13+2,
 39+16+2, 39+16+13+2, 39+17+2, 39+17+13+2, 39+17+16+2, 39+17+16+13+2,
 39+18+2, 39+35+2, 39+35+13+2, 39+35+16+2, 39+35+16+13+2, 39+35+17+2,
 39+35+17+13+2, 39+35+17+16+2, 39+35+17+16+13+2, 39+35+18+2,
 39+36+2, 39+36+13+2, 39+36+16+2, 39+36+16+13+2, 39+36+17+2,
 39+36+17+13+2, 39+36+17+16+2, 39+36+17+16+13+2, 39+36+18+2, 44+2,
 44+13+2, 44+16+2, 44+16+13+2, 44+17+2, 44+17+13+2, 44+17+16+2,
 44+17+16+13+2, 44+18+2, 44+35+2, 44+35+13+2, 44+35+16+2,
 44+35+16+13+2, 44+35+17+2, 44+35+17+13+2, 44+35+17+16+2,
 44+35+17+16+13+2, 44+35+18+2, 44+36+2, 44+36+13+2, 44+36+16+2,
 44+36+16+13+2, 44+36+17+2, 44+36+17+13+2, 44+36+17+16+2,
 44+36+17+16+13+2, 44+36+18+2, 44+39+2, 44+39+13+2, 44+39+16+2,
 44+39+16+13+2, 44+39+17+2, 44+39+17+13+2, 44+39+17+16+2,
 44+39+17+16+13+2, 44+39+18+2, 44+39+35+2, 44+39+35+13+2,
 44+39+35+16+2, 44+39+35+16+13+2, 44+39+35+17+2, 44+39+35+17+13+2,
 44+39+35+17+16+2, 44+39+35+17+16+13+2, 44+39+35+18+2, 44+39+36+2,
 44+39+36+13+2, 44+39+36+16+2, 44+39+36+16+13+2, 44+39+36+17+2,
 44+39+36+17+13+2, 44+39+36+17+16+2, 44+39+36+17+16+13+2,
 44+39+36+18+2, 45+2, 45+13+2, 45+16+2, 45+16+13+2, 45+17+2,
 45+17+13+2, 45+17+16+2, 45+17+16+13+2, 45+18+2;

3, 18+3, 24+3, 24+18+3, 28+3, 28+18+3, 28+24+3, 28+24+18+3, 45+3,
 45+18+3, 45+24+3, 45+24+18+3, 45+28+3, 45+28+18+3, 45+28+24+3,
 45+28+24+18+3;

4, 6+4, 7+4, 7+6+4, 16+7+4, 16+7+6+4, 20+4, 20+6+4, 24+16+7+4,
 24+16+7+6+4, 24+20+4, 24+20+6+4, 26+6+4, 26+16+7+4, 26+16+7+6+4,
 26+20+4, 26+20+6+4, 26+24+16+7+4, 26+24+16+7+6+4, 26+24+20+4,

26+24+20+6+4, 32+4, 32+6+4, 32+7+4, 32+7+6+4, 32+16+7+4, 32+16+7+6+4,
 32+20+4, 32+20+6+4, 32+24+16+7+4, 32+24+16+7+6+4, 32+24+20+4,
 32+24+20+6+4, 32+26+6+4, 32+26+16+7+4, 32+26+16+7+6+4, 32+26+20+4,
 32+26+20+6+4, 32+26+24+16+7+4, 32+26+24+16+7+6+4, 32+26+24+20+4,
 32+26+24+20+6+4, 37+32+4, 37+32+6+4, 37+32+7+4, 37+32+7+6+4,
 37+32+16+7+4, 37+32+16+7+6+4, 37+32+20+4, 37+32+20+6+4,
 37+32+24+16+7+4, 37+32+24+16+7+6+4, 37+32+24+20+4,
 37+32+24+20+6+4, 37+32+26+6+4, 37+32+26+16+7+4, 37+32+26+16+7+6+4,
 37+32+26+20+4, 37+32+26+20+6+4, 37+32+26+24+16+7+4,
 37+32+26+24+16+7+6+4, 37+32+26+24+20+4, 37+32+26+24+20+6+4,
 42+32+4, 42+32+6+4, 42+32+7+4, 42+32+7+6+4, 42+32+16+7+4,
 42+32+16+7+6+4, 42+32+20+4, 42+32+20+6+4, 42+32+24+16+7+4,
 42+32+24+16+7+6+4, 42+32+24+20+4, 42+32+24+20+6+4, 42+32+26+6+4,
 42+32+26+16+7+4, 42+32+26+16+7+6+4, 42+32+26+20+4,
 42+32+26+20+6+4, 42+32+26+24+16+7+4, 42+32+26+24+16+7+6+4,
 42+32+26+24+20+4, 42+32+26+24+20+6+4, 42+37+32+4, 42+37+32+6+4,
 42+37+32+7+4, 42+37+32+7+6+4, 42+37+32+16+7+4, 42+37+32+16+7+6+4,
 42+37+32+20+4, 42+37+32+20+6+4, 42+37+32+24+16+7+4,
 42+37+32+24+16+7+6+4, 42+37+32+24+20+4, 42+37+32+24+20+6+4,
 42+37+32+26+6+4, 42+37+32+26+16+7+4, 42+37+32+26+16+7+6+4,
 42+37+32+26+20+4, 42+37+32+26+20+6+4, 42+37+32+26+24+16+7+4,
 42+37+32+26+24+16+7+6+4, 42+37+32+26+24+20+4,
 42+37+32+26+24+20+6+4, 46+4, 46+6+4, 46+7+4, 46+7+6+4, 46+16+7+4,
 46+16+7+6+4, 46+20+4, 46+20+6+4, 46+24+16+7+4, 46+24+16+7+6+4,
 46+24+20+4, 46+24+20+6+4, 46+26+6+4, 46+26+16+7+4, 46+26+16+7+6+4,
 46+26+20+4, 46+26+20+6+4, 46+26+24+16+7+4, 46+26+24+16+7+6+4,
 46+26+24+20+4, 46+26+24+20+6+4;
 5, 20+5, 46+5, 46+20+5.

В перечне выше цифры относятся к вариантам осуществления в соответствии с их нумерацией, представленной выше, в то время как "+" указывает на зависимость от другого варианта осуществления. Различные индивидуализированные варианты осуществления разделены запятыми. Другими словами, "45+18+1", например, относится к варианту осуществления 45), зависимому от варианта осуществления 18), зависимому от варианта осуществления 1), т.е. вариант осуществления "45+18+1" соответствует соединениям из варианта осуществления 1), дополнительно ограниченными характерными особенностями вариантов осуществления 18) и 45).

48) Примеры соединений формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1) выбирают из группы, включающей:

2-Бензоимидазол-1-ил-1-{4-[4-(1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-этанон;
1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(2-метил-бензоимидазол-1-ил)-этанон;
1-(2-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-оксо-этил)-3-метил-1,3-дигидро-бензоимидазол-2-он;
1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-индол-1-ил-этанон;
1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(3-трифторметил-пиразол-1-ил)-этанон;
1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(3-метил-пиразол-1-ил)-этанон;
1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(2-метил-тиазол-4-ил)-этанон;
1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)-этанон;
1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(2-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-этанон;
1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(3,5-диметил-[1,2,4]триазол-1-ил)-этанон;
1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(2,4-диметил-тиазол-5-ил)-этанон;
1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(5-метокси-бензо[d]изоксазол-3-ил)-этанон;
1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(3,5-диметил-пиразол-1-ил)-этанон;

1-{4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-{4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-этил-пиперазин-1-ил)-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метоксиметил-пиперазин-1-ил)-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метоксиметил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(4-фтор-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон;

1-((R)-2-метил-4-[4-(4-метил-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил)-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(6-хлор-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(6-трет-бутил-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(5-метансульфонил-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(5-хлор-6-фтор-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(5-хлор-6-метил-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(4,5-дифтор-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон;

1-(2-{4-[4-(4-хлор-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-оксо-этил)-3-метил-1,3-дигидро-бензоимидазол-2-он;

1-(2-{4-[4-(7-метокси-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-оксо-этил)-3-метил-1,3-дигидро-бензоимидазол-2-он;

1-Метил-3-(2-{4-[4-(5-метил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-оксо-этил)-1,3-дигидро-бензоимидазол-2-он;
 1-Метил-3-(2-оксо-2-{4-[4-(5-трифторметил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-этил)-1,3-дигидро-бензоимидазол-2-он;
 1-(2-{4-[4-(5-Метокси-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-оксо-этил)-3-метил-1,3-дигидро-бензоимидазол-2-он;
 1-(2-{4-[4-(6-Фтор-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-оксо-этил)-3-метил-1,3-дигидро-бензоимидазол-2-он;
 1-(2-{4-[4-(5,6-Дихлор-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-оксо-этил)-3-метил-1,3-дигидро-бензоимидазол-2-он;
 1-(2-{4-[4-(5,6-Диметокси-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-оксо-этил)-3-метил-1,3-дигидро-бензоимидазол-2-он;
 1-(2-{4-[4-(6-Хлор-7-метил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-оксо-этил)-3-метил-1,3-дигидро-бензоимидазол-2-он;
 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-бром-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил-этанон;
 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-этил-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил-этанон;
 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-метил-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил-этанон;
 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-фенил-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил-этанон;
 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-хлор-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил-этанон;
 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-(1-гидрокси-этил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил-этанон;
 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-[1,4]дiazепан-1-ил}-2-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил-этанон;
 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-[1,4]дiazепан-1-ил}-2-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил-этанон;
 1-{(S)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил-этанон;
 1-{(S)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил-этанон;

1-[4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперидин-1-ил]-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;
1-[(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-этил-пиперазин-1-ил]-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;
1-[(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-изопропил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;
1-[(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;
1-[4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил]-2-(4-метокси-индол-1-ил)-этанон;
1-[4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил]-2-(5,6-дихлор-индол-1-ил)-этанон;
1-[4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил]-2-(6-трифторметил-индол-1-ил)-этанон;
1-[4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил]-2-(5-фтор-индол-1-ил)-этанон;
1-[4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил]-2-(6-фтор-индол-1-ил)-этанон;
1-[4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил]-2-(7-метил-индол-1-ил)-этанон;
1-[4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил]-2-(2-метил-индол-1-ил)-этанон;
1-(2-[4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил]-2-оксо-этил)-1H-индол-3-карбонитрил;
1-[4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил]-2-(4-хлор-индол-1-ил)-этанон;
1-(2-[4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил]-2-оксо-этил)-1H-индол-7-карбонитрил;
1-[4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил]-2-(5-хлор-6-метокси-индол-1-ил)-этанон;
1-[4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил]-2-(5-фтор-3-метил-индол-1-ил)-этанон;
1-[4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил]-2-(2-трифторметил-бензоимидазол-1-ил)-этанон;

1-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(6-хлор-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)-этанон;

1-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(2-метил-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)-этанон;

1-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(3-метил-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)-этанон;

1-(2-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-оксо-этил)-1,3-дигидро-индол-2-он;

1-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(6-метокси-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)-этанон;

1-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(6-метил-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)-этанон;

3-(2-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-оксо-этил)-1,3-дигидро-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он;

1-((2S,6R)-4-[4-(5-Хлор-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2,6-диметил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-циклопропил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-Метил-3-(2-оксо-2-{4-[4-(6-трифторметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-этил)-1,3-дигидро-бензоимидазол-2-он;

2-(5-{4-[2-(3-Метил-2-оксо-2,3-дигидро-бензоимидазол-1-ил)-ацетил]-пиперазин-1-ил}-тиазол-4-ил)-1H-бензоимидазол-5-карбонитрил;

1-(2-{4-[4-(6-Гидроксиметил-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-оксо-этил)-3-метил-1,3-дигидро-бензоимидазол-2-он;

1-(2-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-оксо-этил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он;

4-(2-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-оксо-этил)-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он;

1-((1S*,5R*)-3-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-3,8-диаза-бицикло[3.2.1]окт-8-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-бром-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-о-толил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-(2-метокси-фенил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(6-Хлор-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

3-(2-((R)-4-[4-(5-Хлор-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-оксо-этил)-3H-бензооксазол-2-он;

2-Имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-1-((R)-2-метил-4-[4-(5-метил-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(5-*трет*-Бутил-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(5-Хлор-6-метил-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

2-Имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-1-((R)-4-[4-(6-изопропил-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(5-Хлор-6-фтор-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(4,5-Дифтор-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(5,6-Дифтор-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

2-Имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-1-((R)-2-метил-4-[4-(5-трифторметил-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(5-Хлор-6-трифторметил-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(5-Хлор-4-метил-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

2-Имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-1-((R)-2-метил-4-[4-(4-трифторметил-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(5-Фтор-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(4-Фтор-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

2-Имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-1-((R)-2-метил-4-[4-(1-метил-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(6-Этил-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;
 2-Имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-1-((R)-2-метил-4-[4-(6-фенил-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил)-этанон;
 1-[2-(4-[4-[5-(2-Гидрокси-этокс)-1H-бензоимидазол-2-ил]-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил)-2-оксо-этил]-3-метил-1,3-дигидро-бензоимидазол-2-он;
 1-[2-(4-[4-[5-(2-Метокси-этокс)-1H-бензоимидазол-2-ил]-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил)-2-оксо-этил]-3-метил-1,3-дигидро-бензоимидазол-2-он;
 1-(2-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-оксо-этил)-1,3-дигидро-индол-2-он;
 3-(2-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-оксо-этил)-1,3-дигидро-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он;
 1-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(3,4-дигидро-2H-хинолин-1-ил)-этанон;
 1-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(2,3-дигидро-бензо[1,4]оксазин-4-ил)-этанон;
 1-(2-[4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил]-2-оксо-этил)-2,3-дигидро-1H-хинолин-4-он;
 1-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(7-фтор-индол-1-ил)-этанон;
 1-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-индазол-1-ил-этанон;
 1-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-пиридин-3-ил-этанон;
 1-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(2-фтор-4-метокси-фенил)-этанон;
 1-(2-[4-[4-(4-Гидрокси-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил]-2-оксо-этил)-3-метил-1,3-дигидро-бензоимидазол-2-он; и
 1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-оксетан-3-ил]-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

49) Дополнительно к вышеперечисленным соединениям, дальнейшие примеры соединений формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1) выбирают из группы, включающей:

1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-этил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(5-Хлор-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-(2-фтор-фенил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-м-толил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-л-толил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-(2-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-оксо-этил)-3,3-диметил-1,3-дигидро-индол-2-он;

3-(2-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-оксо-этил)-4-метил-3H-бензооксазол-2-он;

3-(2-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-оксо-этил)-4-фтор-3H-бензооксазол-2-он;

1-((R)-4-[4-(5,6-Диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(2-гидроксиметил-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(6-Гидроксиметил-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(5,6-Диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-[4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил]-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

3-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-((R)-3-метил-4-(2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-ацетил)-пиперазин-1-ил)-тиазол-2-ил]-пропионовую кислоту;

3-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-оксо-этил)-3H-оксазоло[4,5-b]пиридин-2-он;

4-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-оксо-этил)-4H-оксазоло[4,5-b]пиридин-2-он;

1-((R)-4-[4-(6-Циклопропил-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(4-фенил-[1,2,3]триазол-1-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(6-Гидроксиметил-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(2-[1,2,3]триазол-2-ил-фенил)-этанон;

1-(2-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-оксо-этил)-1H-индол-2,3-дион;

2-бензоимидазол-1-ил-1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-пиразол-1-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(3-метил-пиразол-1-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(4-хлор-пиразол-1-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(5-метил-пиразол-1-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(3-фенил-пиразол-1-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(3,5-диметил-[1,2,4]триазол-1-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(2-[1,2,3]триазол-2-ил-фенил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(3-[1,2,3]триазол-2-ил-фенил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-гидроксиметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(5-Ацетил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-хинолин-8-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-[5-(1-Гидрокси-этил)-1Н-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(4-фенил-[1,2,3]триазол-1-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-диметиламинометил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(2-пиразол-1-ил-фенил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(5-фенил-пиразол-1-ил)-этанон;

1-(2-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-оксо-этил)-3,3-дифтор-1,3-дигидро-индол-2-он;

метилловый эфир 2-[5-((R)-4-(2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-ацетил)-3-метил-пиперазин-1-ил)-2-трифторметил-тиазол-4-ил]-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты;

1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-c]пиридин-1-ил-этанон;

2-Имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-1-((R)-4-[4-[5-(2-метокси-этокси)-1Н-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-[5-(2-Гидрокси-этокси)-1Н-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-[5-(1-Гидрокси-циклопропил)-1Н-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-(2-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-оксо-этил)-3,3-дифтор-1,3-дигидро-индол-2-он;
 1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(3-бром-[1,2,4]триазол-1-ил)-этанон;
 1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(4-метил-пиразол-1-ил)-этанон;
 1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(3,5-диметил-пиразол-1-ил)-этанон;
 1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(3-трифторметил-пиразол-1-ил)-этанон;
 1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-[1,2,4]триазол-1-ил-этанон;
 1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-[2-(4-метил-пиперазин-1-ил)-фенил]-этанон;
 1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-этанон;
 1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(5-фенил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-этанон;
 1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-[1,2,3]триазол-2-ил-этанон;
 метиловый эфир 1-(2-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-оксо-этил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты;
 1-((R)-2-Метил-4-[4-[6-(4-метил-пиперазин-1-ил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил)-2-пиразол-1-ил-этанон;
 1-((R)-4-[4-(6-Диметиламино-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-пиразол-1-ил-этанон;
 2-Имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-1-((R)-4-[4-(3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-этанон;
 1-((R)-2-Метил-4-[4-(1-метил-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил)-2-пиразол-1-ил-этанон;
 1-((R)-4-[4-[1-(2-Метокси-этил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-пиразол-1-ил-этанон;

2-Имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-1-((R)-4-[4-(3H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-этанон;

2-Имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-1-((R)-2-метил-4-[4-(9H-пурин-8-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(6-метил-пиридин-3-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(2,6-диметил-пиридин-4-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-имидазо[4,5-c]пиридин-1-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(4-диметиламинометил-3-метил-пиразол-1-ил)-этанон;

1-((R)-2-Метил-4-[4-(6-пиперидин-1-илметил-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил)-2-пиразол-1-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(5-метил-[1,2,4]триазол-1-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(3-метил-[1,2,4]триазол-1-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(6-Диметиламинометил-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-пиразол-1-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(6-(3-Метокси-пирролидин-1-илметил)-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-пиразол-1-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(4,6-диметил-пиридин-2-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-диметиламинометил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

2-(3,5-Диметил-[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-[4-[6-(1-метил-пиперидин-4-ил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил)-этанон;

2-(3,5-Диметил-[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-{4-[6-(тетрагидро-
пиран-4-ил)-1Н-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметил-тиазол-5-ил}-
пиперазин-1-ил)-этанон;

1-((R)-4-{4-[5-(2-Амино-этил)-1Н-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметил-
тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил}-2-(3,5-диметил-[1,2,4]триазол-1-ил)-
этанон;

1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-
пиперазин-1-ил]-2-(4-пиперидин-4-ил-пиразол-1-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-
пиперазин-1-ил]-2-[4-(1-метил-пиперидин-4-ил)-пиразол-1-ил]-этанон;

1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-
пиперазин-1-ил]-2-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-имидазо[4,5-с]пиридин-3-
ил)-этанон;

2-(3,5-Диметил-[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-{4-[6-(2-пирролидин-1-
ил-этил)-1Н-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметил-тиазол-5-ил}-пиперазин-
1-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-
пиперазин-1-ил]-2-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-
ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-
пиперазин-1-ил]-2-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-
ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-
пиперазин-1-ил]-2-(1,4,6,7-тетрагидро-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)-
этанон;

1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-
диметиламинометил-пиперазин-1-ил]-2-(3,5-диметил-[1,2,4]триазол-1-ил)-
этанон;

1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-
пиперазин-1-ил]-2-(4-диметиламинометил-3,5-диметил-пиразол-1-ил)-
этанон;

1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-
диметиламинометил-пиперазин-1-ил]-2-имидазо[4,5-в]пиридин-3-ил-
этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(3-диметиламинометил-5-метил-[1,2,4]триазол-1-ил)-этанон;

2-(3,5-Диметил-[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-[4-(5-трифторметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил)-этанон;

2-(3,5-Диметил-[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-[4-(6-морфолин-4-ил)-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-[6-(Азетидин-3-илокси)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(3,5-диметил-[1,2,4]триазол-1-ил)-этанон;

2-(3,5-Диметил-[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-[4-(6-пиперидин-4-ил)-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил)-этанон;

2-(3,5-Диметил-[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-[4-(6-[1,2,4]триазол-1-ил)-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил)-этанон;

1-[2-(5-((R)-4-[2-(3,5-Диметил-[1,2,4]триазол-1-ил)-ацетил]-3-метил-пиперазин-1-ил)-2-трифторметил-тиазол-4-ил)-3H-бензоимидазол-5-ил]-пирролидин-2-он;

1-((S)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(3,5-диметил-[1,2,4]триазол-1-ил)-этанон;

2-(3,5-Диметил-[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-[4-[6-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил)-этанон;

2-(3,5-Диметил-[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-4-[4-(4-фтор-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-этанон;

1-((R)-4-[4-(4,5-Дифтор-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(3,5-диметил-[1,2,4]триазол-1-ил)-этанон; и

2-(3,5-Диметил-[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-[2-трифторметил-4-(4-трифторметил-1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил)-этанон.

Если используется форма множественного числа для соединений, солей, фармацевтических композиций, заболеваний или т.д., то подразумевается, что она также охватывает единственное соединение, соль, заболевание или т.д.

Любая ссылка на соединение формул (I), как определено в любом из вариантов осуществления 1)-49), подразумевается как относящаяся также к солям (и в особенности фармацевтически приемлемым солям) таких соединений, если это является подходящим и целесообразным.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к нетоксичным солям присоединения неорганической или органической кислоты и/или основания. Можно привести ссылку на "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

Настоящее изобретение также включает изотопно меченные, в особенности ^2H (дейтерий) меченые соединения формулы (I), эти соединения идентичны соединениям формулы (I), за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим такое же атомное число, но атомную массу, отличающуюся от атомной массы, обычно обнаруживаемой в природе. Изотопно меченные, в особенности ^2H (дейтерий) меченые соединения формулы (I) и их соли охватываются объемом настоящего изобретения. Замещение водорода более тяжелыми изотопами ^2H (дейтерий) может приводить к большей метаболической стабильности, что приводит, например, к повышенному периоду полураспада in-vivo или уменьшенным схемам дозирования, или может приводить к уменьшенному ингибированию ферментов цитохром P450, что приводит, например, к улучшенному профилю безопасности. В одном варианте осуществления изобретения соединения формулы (I) не являются изотопно мечеными, или они мечены только одним или несколькими атомами дейтерия. В подварианте осуществления соединения формулы

(I) не являются полностью изотопно меченными. Изотопно меченные соединения формулы (I) могут быть приготовлены аналогично методам, описанным в настоящем изобретении ранее, но используя подходящие изотопные вариации пригодных реагентов или исходных веществ.

Всякий раз, когда слово "в диапазоне" используется для описания числового интервала, подразумевается, что конечные точки указанного диапазона явно включены в диапазон. Например, если температурный интервал описан в диапазоне между 40 и 80°C, то это означает, что конечные точки 40 и 80°C включены в интервал; или если переменная определяется как целое число в диапазоне 1 и 4, то это обозначает, что переменная представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

Кроме того, термин "комнатная температура", как используется в настоящем изобретении, относится к температуре 25°C.

Если не используется относительно температур, термин "приблизительно", указанный перед числовым значением "X" относится в настоящем изобретении к интервалу, распространяющемуся от X минус 10% от X до X плюс 10% от X, и предпочтительно к интервалу, распространяющемуся от X минус 5% от X до X плюс 5% от X. В конкретных случаях температур, термин "приблизительно", указанный перед температурой "Y", относится в настоящем изобретении к интервалу, распространяющемуся от температуры Y минус 10°C до Y плюс 10°C, и предпочтительно к интервалу, распространяющемуся от Y минус 5°C до Y плюс 5°C.

Соединения формулы (I), как определено в любом из вариантов осуществления 1)-49), и их фармацевтически приемлемые соли могут использоваться в качестве лекарственных средств, например, в форме фармацевтических композиций для энтерального (такого как, в особенности перорального) или парентерального введения (включая местное введение или ингаляцию).

Получение фармацевтических композиций можно осуществить способом, который известен любому специалисту в данной области техники (см., например, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21-ое изд. (2005), часть 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубликованное Lippincott Williams & Wilkins]) путем превращения описанных соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, необязательно в комбинации с другими терапевтически ценными веществами, в галенно вводимую форму совместно с подходящими, нетоксичными, инертными, терапевтически совместимыми твердыми или жидкими носителями и, если это является желательным, пригодными фармацевтическими адъювантами.

Настоящее изобретение также относится к способу предотвращения или лечения заболевания или нарушения, указанного в настоящем изобретении, включающего введение субъекту фармацевтически активного количества соединения формулы (I), как определено в любом из вариантов осуществления 1)-49).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, вводимое количество находится в диапазоне от 1 до 1000 мг в сутки, предпочтительно в диапазоне от 5 до 500 мг в сутки, более предпочтительно в диапазоне от 25 до 400 мг в сутки, в особенности в диапазоне от 50 до 200 мг в сутки.

Для избежания какой-либо неопределенности, если соединения описываются как пригодные для предотвращения или лечения определенных заболеваний, то такие соединения также пригодны для применения для приготовления лекарственного средства для предотвращения или лечения указанных заболеваний.

Другой аспект изобретения охватывает способ предотвращения или лечения заболевания или нарушения, как указано выше, у пациента, включающего введение указанному пациенту фармацевтически активного количества соединения формулы (I), как определено в любом из вариантов осуществления 1)-49) или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединения в соответствии с формула (I), как определено в любом из вариантов осуществления 1)-49) [и в особенности те, которые содержат характеристики, определенные в варианте осуществления 24)], пригодны для предотвращения или лечения нарушений, связанных с дисфункцией CXCR3 рецептора или дисфункций лигандов передачи сигналов посредством CXCR3.

Такие нарушения, относящиеся к дисфункции CXCR3 рецептора или его лигандов, представляют собой заболевания или нарушения, где требуется модуляция CXCR3 рецептора человека. Вышеуказанные нарушения, в частности, могут быть определены как включающие аутоиммунные нарушения, воспалительные заболевания, инфекционные заболевания, отторжение трансплантата, фиброз, нейродегенеративные нарушения и злокачественное новообразование.

Аутоиммунные нарушения могут быть определены как включающие ревматоидный артрит (RA); рассеянный склероз (MS); воспалительное заболевание кишечника (IBD; включающее болезнь Крона и неспецифический язвенный колит); системную красную волчанку (SLE); псориаз; псориатический артрит; волчаночный нефрит; интерстициальный цистит; глютенную болезнь; антифосфолипидный синдром; тиреоидит, такой как тиреоидит Хашимото; лимфоцитарный тиреоидит; миастению гравис; диабет I типа; увеит; эписклерит; склерит; болезнь Kawasaki, увео-ретинит; задний увеит; увеит, связанный с болезнью Бехчета; увеоменингитный синдром; аллергический энцефаломиелит; атопические заболевания, такие как ринит, конъюнктивит, дерматит; и постинфекционные аутоиммунные заболевания, включая ревматическую атаку и пост-инфекционные гломерулонефрит. В подварианте осуществления ауто-

иммунные нарушения включают ревматоидный артрит (RA); рассеянный склероз (MS); воспалительное заболевание кишечника, включая болезнь Крона и неспецифический язвенный колит; системную красную волчанку (SLE); волчаночный нефрит; интерстициальный цистит; глютенную болезнь; и диабет I типа.

Воспалительные заболевания могут быть определены как включающие астму; COPD, атеросклероз; миокардит; сухость глаз; воспалительные миопатии; саркоидоз; гипертонию легочной артерии, в особенности связанные с саркоидозом; и ожирение.

Инфекционные заболевания могут быть определены как включающие заболевания, опосредованные различными инфекционными агентами, и осложнения, развивающиеся вследствие их, такие как малярия, церебральная малярия, проказа, туберкулез, грипп, токсоплазма, денге, гепатит В и С, простой герпес, лейшмания, хламидия трахоматис, болезнь Лайма, вирус Западного Нила.

Отторжение трансплантата может быть определено как включающее отторжение трансплантированных органов, такие как почки, печень, сердце, легкие, поджелудочная железа, роговица, и кожа; реакция "трансплантат против хозяина" обусловленные трансплантацией стволовых клеток; и хроническая аллотрансплантатная васкулопатия.

Фиброз может быть определен как включающий цирроз печени, идиопатический легочный фиброз, почечный фиброз, эндомиокардиальный фиброз, системный склероз, и артрофиброз.

Нейродегенеративные нарушения могут быть определены как включающие нейродегенерацию и состояния, вовлекающие гибель нейронов, такие как рассеянный склероз (включая возвратно ремитирующий рассеянный склероз и прогрессирующий рассеянный склероз), болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона, деменция, связанная с ВИЧ, опосредованная прионами нейродегенерация, эпилепсия, удар, церебральная ишемия, центральный паралич, нейромиеелит зрительного нерва, клинически выделенный синдром, болезнь Альперса, боковой амиотрофический склероз (ALS), старческое слабоумие, деменция с тельцами Леви, синдром Rett, травма спинного мозга, травматические повреждение головного мозга, невралгия тройничного нерва, хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, болезнь Гийена-Барре, глоссофарингеальная невралгия, легкое снижение познавательных способностей, снижение познавательных способностей, атрофия спинных мышц, и церебральная малярия.

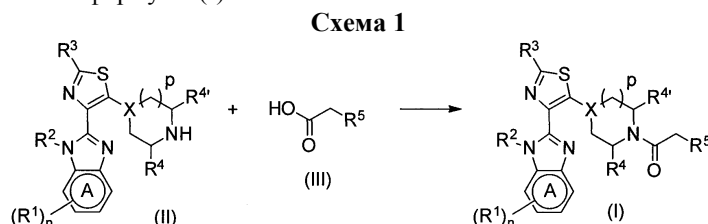
Злокачественное новообразование может быть определено как включающие все виды злокачественных новообразований, такие как рак толстого кишечника, рак прямой кишки, рак молочной железы, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак предстательной железы, рак пищевода, рак желудка, рак печени, рак желчных протоков, рак селезенки, рак почки, рак мочевого пузыря, рак матки, рак яичников, рак шейки матки, рак яичка, рак щитовидной железы, рак поджелудочной железы, рак головного мозга, кровяная опухоль, базофильная аденома, пролактинома, гиперпролактинемия, аденомы, рак эндометрия, рак ободочной кишки; хронический лимфолейкоз (CLL); и в особенности метастатическое распространение этих злокачественных новообразований.

Приготовление соединений формулы (I)

Дальнейший аспект изобретения представляет собой способ получения соединений формулы (I). Соединения в соответствии с формулой (I) согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены из коммерчески доступных или хорошо известных исходных веществ в соответствии с методами, описанными в экспериментальной части, с помощью аналогичных методов; или в соответствии с общей последовательностью реакций, представленной ниже, где кольцо A, X, $(R^1)_n$, R^2 , R^3 , R^4 , R^4 , R^5 , m, n и p имеют значения, указанные для формулы (I). Другие сокращения, используемые в настоящем изобретении, явно определены, или имеют значения, как определено в экспериментальном разделе. В некоторых случаях основные группы $(R^1)_n$, R^2 , R^3 , R^4 , R^4 и R^5 могут быть несовместными со сборкой, проиллюстрированной на схемах ниже, и потому для них необходимо использовать защитные группы (PG). Использование защитных групп хорошо известно в данной области техники (см., например, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Для целей настоящего обсуждения, предполагается, что такие защитные группы, если необходимо, находятся на месте. Полученные соединения также могут быть превращены в соли, в особенности их фармацевтически приемлемые соли с помощью способа, известного per se.

Общие пути получения.

Получение соединений формулы (I)

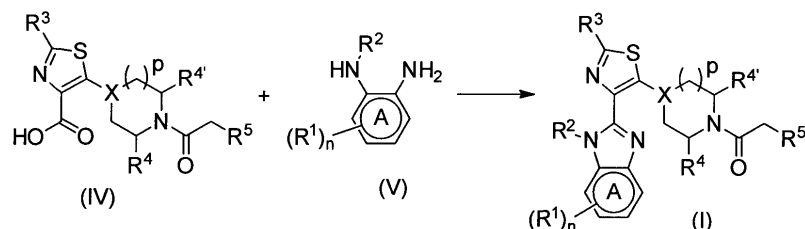


Соединения формулы (I) могут быть получены (схема 1) путем сочетания соединения структуры II

с соединением структуры III, используя стандартные методы сочетания пептидов, такие как HOBt, EDCI, DCC, NATU, PyBOP, TBTU, HOAT, или их комбинацию, или их форму на полимерной подложке, необязательно в присутствии подходящего основания, такого как TEA, DIPEA или N-метилморфолин и в подходящем растворителе, таком как DCM, ТГФ, ДМФА или их смеси, предпочтительно при температуре около КТ.

Альтернативно, соединения формулы (I) могут быть получены, как показано на схеме 2.

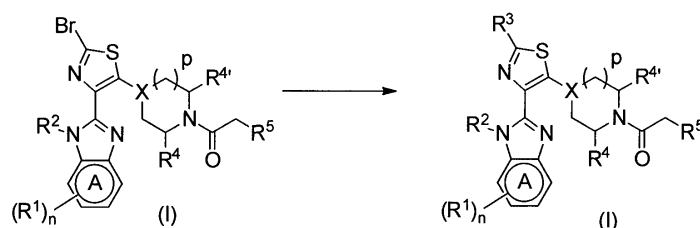
Схема 2



Соединение структуры IV может быть связано с соединением структуры V, используя стандартные методы для амидного сочетания, такие как те, которые были описаны ранее для синтеза соединения формулы (I) (схема 1). Полученное промежуточное соединение может быть сразу использовано на следующей стадии циклизации путем нагревания в кислотной среде, предпочтительно нагревания в колбе с обратным холодильником в уксусной кислоте, POCl₃ или водной HCl, получая соединения формулы (I). Промежуточное соединение также может быть обработано перед циклизацией, с NaHSO₄ и/или NaHCO₃ или его формой на полимерной подложке, или очищено с помощью препаративной ЖХ-МС.

Другой возможный путь получения соединений формулы (I), где R³ представляет собой метил, этил или фенил, представлен на схеме 3. Соединение формулы (I), где R³ представляет собой бром, может быть превращено в соединение формулы (I), где R³ представляет собой фенил, используя реагент формулы R³-B-(OR)₂, R представляет собой водород или алкил, используя условия Сузуки, такие как K₃PO₄, Pd(OAc)₂, в присутствии лиганда, такого как трициклогексилфосфин, в воде/толуоле и нагревания при температуре приблизительно 100°C.

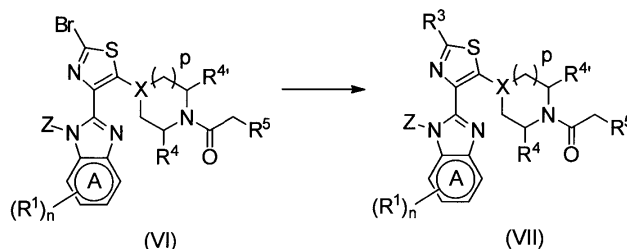
Схема 3



Кроме того, соединение формулы (I), где R³ представляет собой бром, может быть превращено в соединение формулы (I), где R³ представляет собой метил или этил, используя реагент формулы Zn-(R³)₂, используя стандартные условия для реакции Негиши, в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как 1,1'-бис-(дифенилфосфин)ферроцен дихлорпалладий-(II)-хлорид комплекс, в подходящем растворителе, таком как диоксан, и предпочтительно нагревания в диапазоне от 90 до 110°C.

Альтернативно, соединения формулы (I), где R³ представляет собой арил или 1-гидроксиэтил, могут быть получены с помощью пути синтеза, представленного на схеме 4.

Схема 4

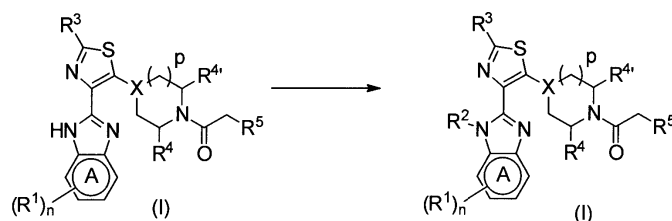


Промежуточное соединение структуры VI, где Z представляет собой подходящую защитную группу для бензимидазольного кольца, такую как SEM, может быть превращено в промежуточное соединение структуры VII, где R³ представляет собой арил, используя реагент формулы R³-B-(OR)₂, R представляет собой водород или алкил, используя стандартные условия для реакции Сузуки, в присутствии подходящего основания, такого как водн. Na₂CO₃ или K₂CO₃, в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как Pd(PPh₃)₄ или Pd(PPh₃)₂Cl₂, в подходящем растворителе, таком как MeCN, и предпочтительно нагревания в диапазоне 80 и 100°C. SEM защитная группа может быть впоследствии отщеплена, используя TBAF, что приводит к получению соединений формулы (I), где R³ представляет собой арил.

Кроме того, промежуточное соединение структуры VI также может быть превращено в промежуточное соединение структуры VII, где R^3 представляет собой 1-гидроксиэтил, используя стандартные условия для реакции Стилла, используя трибутил(1-этоксивинил)олово и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ в толуоле и нагревания при приблизительно 95°C . Полученное ацетокси производное может быть восстановлено, используя NaBH_4 в MeOH при температуре около КТ. Последующее отщепление группы Z приводит к получению соединений формулы (I), где R^3 представляет собой 1-гидроксиэтил.

Альтернативно, соединения формулы (I), где R^2 не представляет собой водород, могут быть получены (см. схему 5) путем реакции алкилирования соединения формулы I, где R^2 представляет собой водород, используя реагент, такой как R^2X , X представляет собой йод, бром или хлор, используя основание, такое как NaNH , в подходящем растворителе, таком как ТГФ или ДМФА и при температуре от КТ до флегмы.

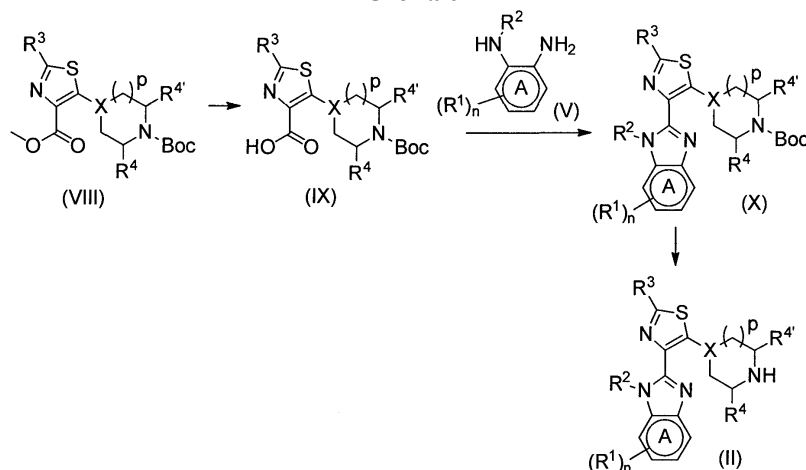
Схема 5



Получение соединений структуры II.

Соединения структуры II могут быть получены, используя путь, представленный на схеме 6.

Схема 6

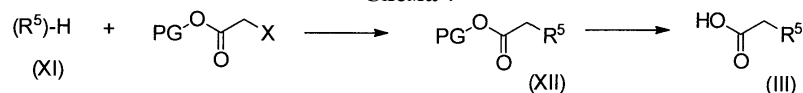


Функциональная группа метилового эфира соединения структуры VIII может быть отщеплена, используя стандартные щелочные условия, предпочтительно используя NaOH или LiOH , в подходящем растворителе, таком как EtOH , MeOH , ТГФ, воде или их смеси и при температуре от КТ до 60°C . Промежуточное соединение структуры IX может быть связано с диаминовым соединением структуры V с последующей циклизацией в соответствии с процедурой, описанной для синтеза соединения формулы (I) на схеме 2. Вос защитную группу промежуточного соединения структуры X впоследствии может быть отщеплена, используя стандартные кислотные условия, предпочтительно используя HCl в подходящем растворителе, таком как ЕА, диоксан, Et_2O , EtOH или их смеси, или используя TFA в DCM , и при температуре приблизительно КТ, получая соединение структуры II.

Получение соединений структуры III.

Соединения структуры III являются либо коммерчески доступными, или, для R^5 , представляющего азотсвязанное гетероциклическое кольцо, могут быть синтезированы согласно пути, представленного ниже (схема 7).

Схема 7



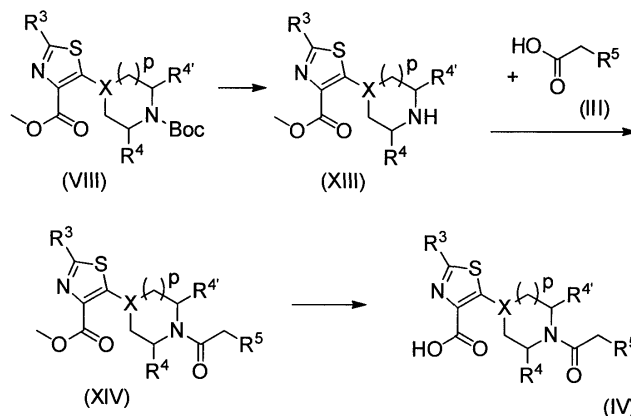
Соединение структуры XI, $(\text{R}^5)\text{-H}$, представляющее гетероциклическое кольцо, несущее свободную NH , может быть алкилировано, используя производное уксусной кислоты формулы $\text{X-CH}_2\text{-COO}(\text{PG})$, где X представляет собой Cl или Br и PG представляет собой защитную группу, подходящую для кислотной функциональной группы, в присутствии основания, такого как Cs_2CO_3 , K_2CO_3 или NaNH , в подходящем растворителе, таком как ТГФ или ДМФА, и при температуре от КТ до 120°C . Снятие защиты с промежуточного соединения структуры XII приводит к получению соединения структуры III. Подходящие защитные группы для кислотных функциональных групп и методы защиты и снятия защиты хорошо из-

вестны специалисту в данной области техники (см., в частности, "Protective groups in organic synthesis", Greene T. W. и Wuts P. G. M., Wiley-Interscience, 1999).

Получение соединений структуры IV.

Соединения структуры IV могут быть получены в соответствии с путем, описанным на схеме 8 ниже, используя условия реакции, описанные ранее.

Схема 8



Используя в качестве исходного вещества соединение структуры VIII, отщепление Boc можно осуществлять, с последующим амидным сочетанием с соединением структуры III. В завершение, отщепление метилового эфира приводит к получению соединения структуры IV.

Получение соединений структуры V.

Соединения структуры V являются либо коммерчески доступными, или могут быть получены в соответствии с процедурами, известными из литературы, или аналогичными. Коммерчески недоступные 1,2-диамины, замещенные один раз в положении 4, могут быть получены путем нитрирования соответствующего паразамещенного амина, используя уксусный ангидрид и азотную кислоту при температуре от 10°C до КТ с последующим нагреванием в диоксане и 6 М HCl при температуре приблизительно 70°C. Используя в качестве исходного вещества паразамещенный ацетамид, можно осуществлять нитрирование, используя смесь азотной кислоты и серной кислоты при 0°C, с последующим отщеплением ацетата в кислотных или щелочных условиях в соответствии с методами, известными специалисту в данной области техники. Полученное 1-амино-2-нитро производное может быть восстановлено до 1,2-диамино соединения структуры V, используя стандартные условия, такие как формиат аммония или водород и Pd/C в подходящем растворителе, таком как EtOH или MeOH необязательно в присутствии воды при температуре около КТ. Альтернативно, нитро группа может быть восстановлена в присутствии цинка и хлорид аммония в MeOH при температуре около КТ.

Альтернативно, 1,2-диамины, замещенные один раз в положении 4, могут быть получены путем осуществления реакции Сузуки с подходящей бороновой кислотой или сложным эфиром и 4-бром-2-нитроанилином, в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия, используя подходящий лиганд, такой как трициклогексилфосфин, в присутствии подходящего основания, такого как K₃PO₄, в толуоле/воде и нагревания при приблизительно 100°C. Или реакцию Сузуки можно осуществлять с пинаколовым эфиром 3,4-диаминофенилбороновой кислоты и соответствующим реагентом в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как дихлор(1,1'-бис-(дифенилфосфино) ферроцен) палладий (II) дихлорметан аддукт, в присутствии подходящего основания, такого как K₃PO₄, в ДМФА и нагревали при приблизительно 85°C.

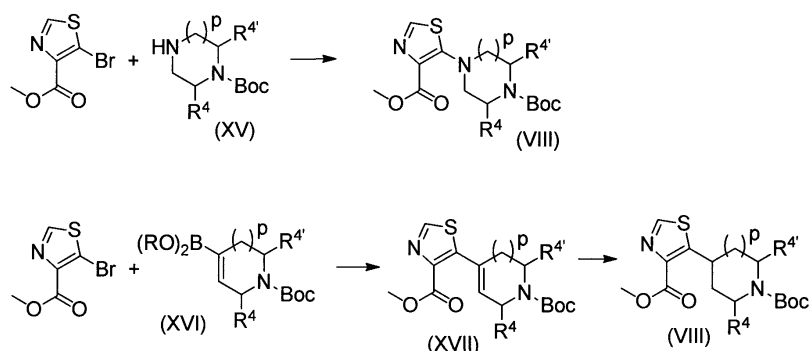
Альтернативные пути для получения 1,2-диаминов, замещенных один раз в положении 4, состоят в осуществлении реакции восстановительного аминирования с 4-ацетамидобензальдегидом, используя стандартные условия, такие как триацетоксиборогидрид натрия в DCM в присутствии DIPEA приблизительно при КТ.

1,2-Диамины, замещенные один раз в положении 4, могут быть получены путем осуществления нуклеофильного ароматического замещения с подходящим аминовым или спиртовым производным и 5-хлор-2-нитроанилином или 5-фтор-2-нитроанилином, в присутствии основания, такого как TEA или NaNH, в подходящем растворителе, таком как ДМФА и при температуре от 100 до 120°C.

Получение соединений структуры VIII.

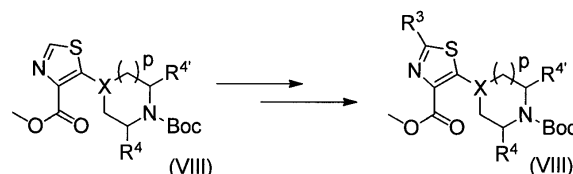
Метил 5-бром-1,3-тиазол-4-карбоксилат можно подвергать реакции с производным структуры XV, в реакции типа ароматического нуклеофильного замещения, в присутствии подходящего основания, такого как K₂CO₃, DIPEA или DBU, в подходящем растворителе, таком как MeCN, ДМСО или NMP, и при температуре от 80 и 120°C (см. схему 9 далее).

Схема 9



Альтернативно, метил 5-бром-1,3-тиазол-4-карбоксилат можно подвергать реакции с производным бороновой кислоты формулы XVI, где R представляет собой водород или алкил, в реакции типа Сузуки, в присутствии подходящего основания, такого как водн. K_2CO_3 , в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как $Pd(PPh_3)_4$, в подходящем растворителе, таком как диоксан, и предпочтительно нагревания при приблизительно $100^\circ C$. Полученное промежуточное соединение структуры XVII в дальнейшем может быть превращено в соединение структуры VIII, используя стандартные условия для восстановления алкеновой части, такие как Pd/C в $EtOH/AcOH$ в атмосфере водорода и нагревания при приблизительно $50^\circ C$.

Схема 10



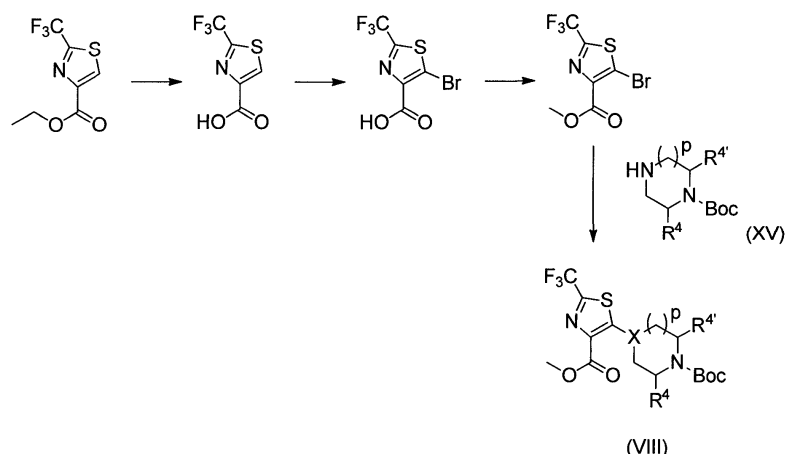
Соединение структуры VIII, где R^3 представляет собой водород, в дальнейшем может быть превращено в соединение структуры VIII, где R^3 представляет собой бром или хлорид, используя NBS или NCS соответственно, в подходящем растворителе, таком как MeCN, предпочтительно при температуре приблизительно $50^\circ C$ (см. схему 10). Соединение структуры VIII, где R^3 представляет собой $-CH_2-N(Me)_2$, может быть синтезировано путем взаимодействия соединения структуры VIII, где R^3 представляет собой H, с солью Eschenmoser в смеси MeCN и ДМФА при температуре около $90^\circ C$.

Соединение структуры VIII, где R^3 представляет собой $-CH_2-OH$ может быть получено путем взаимодействия соединения структуры VIII, где R^3 представляет собой H, с ДМФА, в присутствии основания, такого как диизопропиламид лития, в подходящем растворителе, таком как ТГФ и при температуре около $-78^\circ C$. Полученное производное альдегида впоследствии может быть восстановлено, используя стандартные восстановители, такие как $NaBH_4$.

Соединение структуры VIII, где R^3 представляет собой трифторметил, может быть получено путем обработки соединения структуры VIII, где R^3 представляет собой бром, с метил 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетатом, в присутствии CuI , $AsPh_3$ и трис-(дибензилиденацетон)дипалладий-(0)-хлороформ аддукта в ДМФА, нагревания при температуре приблизительно $100^\circ C$.

Другой путь получения соединений структуры VIII, где R^3 представляет собой трифторметил, описан на схеме 11 ниже.

Схема 11



Этиловый эфир этил 2-(трифторметил)тиазол-4-карбоксилата отщепляли, используя стандартные

условия в щелочной среде, и полученное кислотное производное обрабатывали с помощью *n*-бутил лития и брома в ТГФ при температуре около -78°C . Полученное бромированное соединение может быть эстерифицировано, используя серную кислоту в MeOH, и нагрето при температуре около 70°C . Нуклеофильное ароматическое замещение, используя условия, уже описанные с соединением структуры XV, приводит к получению соединений структуры VIII, где R^3 представляет собой трифторметил.

Дополнительно, соединение структуры VIII, где R^3 представляет собой циклопропил, может быть получено путем обработки соединения структуры VIII, где R^3 представляет собой бром, в реакции типа Сузуки, используя условия, уже описанные на схеме 3.

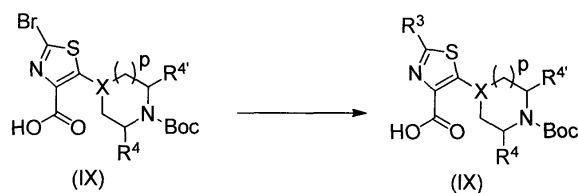
Кроме того, соединение структуры VIII, где R^3 представляет собой изопропил, может быть получено путем реакции Сузуки, обрабатывая соединение структуры VIII, где R^3 представляет собой бром, с помощью пинаколового эфира изопропенилбороновой кислоты, Na_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ в смеси воды и MeCN, нагревания при температуре приблизительно 80°C . Затем изопропенильная группа может быть восстановлена, получая соединение структуры VIII, где R^3 представляет собой изопропил, используя стандартные условия для восстановления алкеновой части, такие как Pd/C в MeOH в атмосфере водорода.

Альтернативно, соединение структуры VIII, где R^3 представляет собой водород, может быть превращено в соединение структуры VIII, где R^3 представляет собой оксетан, с помощью реакции Minisci, используя 3-йод-оксетан в качестве реагента, в присутствии $\text{Fe}(\text{II})\text{SO}_4$, H_2SO_4 и H_2O_2 , в подходящем растворителе, таком как ДМСО, и предпочтительно при температуре около КТ.

Получение соединений структуры IX.

Соединение структуры IX, где R^3 представляет собой бром, может быть превращено в соединение структуры IX, где R^3 представляет собой арил, используя реагент формулы $\text{R}^3\text{-B}(\text{OR})_2$, R представляет собой водород или алкил, используя стандартные условия для реакции Сузуки, такие как те, которые описаны на схеме 4 (см. схему 12).

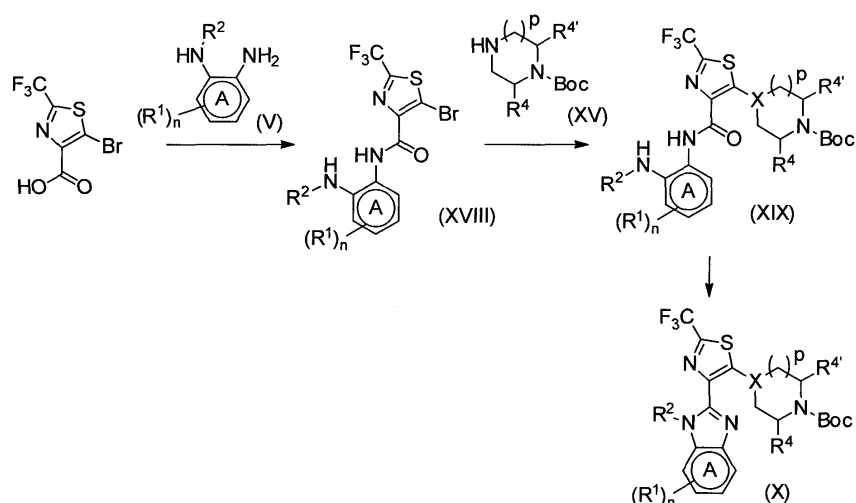
Схема 12



Получение соединений структуры X.

В том случае, если R^3 представляет собой трифторметил, то соединения структуры X могут быть получены, используя путь, представленный на схеме 13. 5-Бром-2-трифторметилтиазол-4-карбоновую кислоту подвергают реакции с соединением структуры V в соответствии со стандартным протоколом для реакции амидного сочетания. Полученный амид структуры XVIII впоследствии подвергают реакции нуклеофильного ароматического замещения с соединением структуры XV, получая соединение структуры XIX. При реакции циклизации получают бензимидазольное производное структуры X, используя условия, описанные ранее.

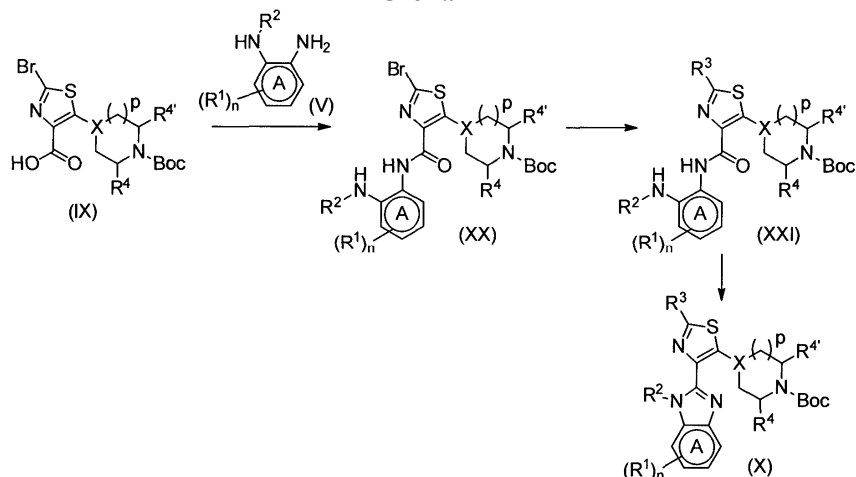
Схема 13



Соединение структуры X, где R^3 представляет собой $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$, может быть получено, как показано на схеме 14, путем взаимодействия соединения структуры IX, где R^3 представляет собой Br, с соединением структуры V, получая амидное производное структуры XX, используя стандартные условия для реакции амидного сочетания. Соединение структуры XX может быть подвергнуто условиям для реакции Сузуки, используя пинаколовый эфир 2-этоксикарбонилвинилбороновой кислоты, в присутствии

палладиевого катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, в смеси водного карбоната натрия и ДМФА и нагревания при температуре около 100°C . При последующем восстановлении двойной связи (водород, палладий на угле в EtOH), затем реакции циклизации получали бензимидазольное производное структуры X, где R^3 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$, используя условия, описанные ранее.

Схема 14



Получение соединений структуры XI, XV и XVI.

Соединения структуры XI, XV и XVI являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены в соответствии с процедурами, известными из литературы, или аналогичными.

Всякий раз, когда соединения формулы (I) получают в форме смеси энантиомеров, энантиомеры могут быть разделены, используя методы, хорошо известные специалисту в данной области техники: например, путем образования и разделения диастереомерных солей или путем ВЭЖХ через хиральную неподвижную фазу, такую как Regis Whelk-O1 (R,R) (10 мкм) колонка, Daicel ChiralCel OD-H (5-10 мкм) колонка либо Daicel ChiralPak IA (10 мкм) или AD-H (5 мкм) колонка. Типичными условиями хиральной ВЭЖХ являются изократическая смесь элюента A (EtOH или iPrOH, в присутствии или отсутствии аммиака, такого как TEA, диэтиламин) и элюент B (гексан), при скорости потока 0,8-150 мл/мин.

Экспериментальный раздел

Сокращения (как используются в настоящем изобретении и в описании выше).

Ac	ацетил
водн.	водный
Boc	<i>tert</i> -бутилоксикарбонил
Bz	широкий
Солевой	
раствор	насыщенный водный раствор NaCl
BSA	бычий сывороточный альбумин
Bu	бутил (такой как в <i>t</i> BuLi = <i>tert</i> -BuLi = третичный бутил
литий)	
Cbz	бензилоксикарбонил
CC	колоночная хроматография на силикагеле
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
CHO	яичники китайского хомячка
конц.	концентрированный
CV	объем колонки
d	дублет
DBa	дибензилиденацетон
DBU	1,8-Диазабисцикло[5,4,0]ундец-7-ен
DCC	1,3-дициклогексилкарбодиимид
DCM	дихлорметан
DEA	диэтиламин
DETA	диэтилентриамин
DIPEA	<i>N</i> -этилдиизопропиламин

DMAP	4-диметиламинопиридин
DME	1,2-диметоксиэтан
ДМФА	диметилформамид
DMP	перйодинан Десса-Мартина
DMCO	диметилсульфоксид
Dppf	1,1'- бис(дифенилфосфанил) ферроцен
EA	этил ацетат
EDCI	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> -этилкарбодиимид (в виде HCl соли)
Экв	эквивалент
Et	этил
EtOH	этанол
FBS	фетальная бычья сыворотка
FLIPR	флуоресцентный визуализирующий планшет-ридер
Fluo-4-AM	2-{{2-(2-{5-[бис(карбоксиметил)амино]-2-метилфенокси}этокси)-4-(2,7-дифтор-6-гидрокси-3-оксо-3 <i>H</i> -ксантен-9-ил)фенил}(карбоксиметил)амино}уксусная кислота
G418	(2R,3S,4R,5R,6S)-5-амино-6-[(1R,2S,3S,4R,6S)-4,6-диамино-3-[(2R,3R,4R,5R)-3,5-дигидрокси-5-метил-4-метиламинооксан-2-ил]окси-2-гидроксициклогексил]окси-2-(1-гидроксиэтил)оксан-3,4-диол
ч	час(ы)
HATU	гексафторфосфат 2-(7-аза-1 <i>H</i> -бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония
HBSS	сбалансированный солевой раствор Хенкса
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)-пиперазин-1-этансульфоновая кислота
Гепт	гептан
Hex	гексан
HOAT	7-аза-1-гидроксибензотриазол
HOBT	1-гидроксибензотриазол, гидрат
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
iPr	изопропил
iPrOH	изо-пропанол
ЖХ	жидкостная хроматография
М	молярность [моль L ⁻¹]
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
MS	масс-спектроскопия
мин.	минута(ы)
н.	нормальность

NaOtBu	<i>трет.</i> (третичный) бутилат натрия
NBS	<i>N</i> -бром-сукцинимид
NCS	<i>N</i> -хлор-сукцинимид
NMP	1-метил-2-пирролидон
орг.	органический
Pd/C	палладий на угле
PG	защитная группа
Ph	фенил
PL-	на полимерной подложке
PL-HCO ₃	StratoSpheres™ картриджи для твердофазной экстракции, содержащие HCO ₃ ⁻ четвертичную аминую соль
PyBOP	гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-окси-трис-пирролидино-фосфония
q	квадруплет
КТ	комнатная температура
S	синглет
Нас.	насыщенный
<i>втор</i>	вторичный
SEMCI	(2-хлорметоксиэтил)-триметилсилан
Si-DCC	Silicabond DCC
t	триплет
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TBTU	тетрафторборат О-бензотриазол-1-ил-N,N',N'-тетраметилурия
tBu	<i>трет</i> -бутил
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
t _R	время удерживания

I. Химия

Следующие примеры иллюстрируют приготовление биологически активных соединений в соответствии с изобретением, но не ограничивают его объем.

Общие положения: все температуры указаны в градусах Цельсия (°C). Если специально не указано иначе, то реакции осуществляли при КТ в атмосфере азота и проводили в высушенной пламенем круглодонной колбе, оборудованной магнитной мешалкой.

Характеристика используемых методов.

ЖХ-МС время удерживаний получали, используя следующие условия элюирования.

А) ЖХ-МС (А).

Использовали Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм 2,1×50 мм ID колонку от Waters, термостатированную в Acquity UPLC Column Manager (60°C). Два элюирующих растворителя были следующими: растворитель А = вода + 0,05% TFA; растворитель В = ацетонитрил + 0,045% TFA. Скорость потока элюента составляла 1,2 мл/мин и характеристики пропорции элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования обобщены в таблице ниже (линейный градиент использовали между двумя последовательными временными точками).

t (мин)	0	1,4	1,9	2,0
Растворитель А (%)	98	2	2	98
Растворитель В (%)	2	98	98	2

В) ЖХ-МС (В).

Zorbax SB-Aq, 3,5 мкм, 4,6×50 мм колонка, термостатированная при 40°C. Два элюирующих растворителя были следующими: растворитель А = вода + 0,04%TFA; растворитель В = ацетонитрил. Скорость потока элюента составляла 4,5 мл/мин и характеристики пропорции элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования обобщены в таблице ниже (линейный градиент использовали

между двумя последовательными временными точками).

t (мин)	0	1,0	1,45	1,55
Растворитель	95	5	5	95
A (%)				
Растворитель	5	95	95	5
B (%)				

C) ЖХ-МС (C).

Waters XBridge C18, 2,5 мкм, 4,6×30 мм колонка, термостатированная при 40°C. Два элюирующих растворителя были следующими: растворитель А = вода + 0,04%TFA; растворитель В = ацетонитрил. Скорость потока элюента составляла 4,5 мл/мин и характеристики пропорции элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования обобщены в таблице ниже (линейный градиент использовали между двумя последовательными временными точками).

t (мин)	0	1,0	1,45	1,55
Растворитель	95	5	5	95
A (%)				
Растворитель	5	95	95	5
B (%)				

D) ЖХ-МС (D).

Ascentis Express C18, 2,7 мкм, 2,1×50 мм колонка, термостатированная при 50°C. Два элюирующих растворителя были следующими: растворитель А = ацетонитрил; растворитель В = вода + 0,05% NH₄OH + 2% ацетонитрил. Скорость потока элюента составляла 1,4 мл/мин и характеристики пропорции элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования обобщены в таблице ниже (линейный градиент использовали между двумя последовательными временными точками).

t (мин)	0	2,0	2,3	2,35	2,50
Растворитель	5	95	95	5	5
A (%)					
Растворитель	95	5	5	95	95
B (%)					

E) ЖХ-МС (E).

Zorbax Extend-C18, 5 мкм, 4,6×50 мм колонка, не термостатированная. Два элюирующих растворителя были следующими: растворитель А = вода + 0,1% NH₄OH; растворитель В = ацетонитрил. Скорость потока элюента составляла 4,5 мл/мин и характеристики пропорции элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования обобщены в таблице ниже (линейный градиент использовали между двумя последовательными временными точками).

t (мин)	0	0,8	1,2	1,45	1,55
Растворитель	98	60	5	5	98
A (%)					
Растворитель	2	40	95	95	2
B (%)					

F) ЖХ-МС (F).

Waters XBridge C18, 5 мкм, 4,6×50 мм колонка, не термостатированная. Два элюирующих растворителя были следующими: растворитель А = вода + 0,1% NH₄OH; растворитель В = ацетонитрил. Скорость потока элюента составляла 4,5 мл/мин и характеристики пропорции элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования обобщены в таблице ниже (линейный градиент использовали между двумя последовательными временными точками).

t (мин)	0	0,75	1,45	1,55
Растворитель	95	5	5	98
A (%)				
Растворитель	5	95	95	2
B (%)				

G) ЖХ-МС (G).

Использовали Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм 2,1×50 мм ID колонку от Waters, термостатированную в Acquity UPLC Column Manager (60°C). Два элюирующих растворителя были следующими: растворитель А = вода + 0,05% TFA; растворитель В = ацетонитрил + 0,045% TFA. Скорость потока элюента составляла 1 мл/мин и характеристики пропорции элюирующей смеси в зависимости от времени t от на-

чала элюирования обобщены в таблице ниже (линейный градиент использовали между двумя последовательными временными точками).

t (мин)	0	1,4	1,8	1,9	2,0
Растворитель А (%)	98	5	2	2	98
Растворитель В (%)	2	95	98	98	2

Использованные методы препаративной ЖХ-МС.

Очистки с помощью препаративной ЖХ-МС осуществляли с использованием условий, описанных в настоящем изобретении далее.

I) Препаративная ЖХ-МС (I).

Использовали X-Bridge колонку (Waters C18, 10 мкм OBD, 30×75 мм). Два элюирующих растворителя были следующими: растворитель А = вода + 0,5% NH_4OH ; растворитель В = ацетонитрил. Скорость потока элюента составляла 75 мл/мин и характеристики пропорции элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (линейный градиент использовали между двумя последовательными временными точками).

t (мин)	0	4,0	6,0	6,4
Растворитель А (%)	80	5	5	80
Растворитель В (%)	20	95	95	20

II) Препаративная ЖХ-МС (II).

Использовали X-Bridge колонку (Waters Prep C18, 5 мкм OBD, 19×50 мм). Два элюирующих растворителя были следующими: растворитель А = вода + 0,1% NH_4OH ; растворитель В = ацетонитрил + 0,1% NH_4OH . Скорость потока элюента составляла 40 мл/мин и характеристики пропорции элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (линейный градиент использовали между двумя последовательными временными точками).

t (мин)	0	0,2	0,3	3,2	3,3	4,3	4,4
Растворитель А (%)	90	90	80	50	5	5	95
Растворитель В (%)	10	10	20	50	95	95	5

III) Препаративная ЖХ-МС (III).

Использовали Gemini колонку (Phenomenex NX 10 мкм, 30×1000 мм). Два элюирующих растворителя были следующими: растворитель А = вода + 0,5% NH_4OH ; растворитель В = ацетонитрил. Скорость потока элюента составляла 100 мл/мин и характеристики пропорции элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (линейный градиент использовали между двумя последовательными временными точками).

t (мин)	0	0,6	7,8	9,2	9,5	10,0
Растворитель А (%)	90	90	5	5	90	90
Растворитель В (%)	10	10	95	95	10	10

IV) Препаративная ЖХ-МС (IV).

Использовали XBridge колонку (Waters Prep C18 5 мкм, 19×50 мм). Два элюирующих растворителя были следующими: растворитель А = вода + 0,1% NH_4OH ; растворитель В = ацетонитрил + 0,1% NH_4OH . Скорость потока элюента составляла 40 мл/мин и характеристики пропорции элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (линейный градиент использовали между двумя последовательными временными точками).

t (мин)	0	0,2	0,3	3,2	3,3	4,3	4,4
Растворитель А (%)	75	75	65	35	95	95	5
Растворитель В (%)	25	25	35	65	5	5	95

V) Препаративная ЖХ-МС (V).

Использовали Gemini колонку (Phenomenex NX 10 мкм, 30×1000 мм). Два элюирующих растворителя были следующими: растворитель А = вода + 0,5% муравьиная кислота; растворитель В = ацетонитрил. Скорость потока элюента составляла 100 мл/мин и характеристики пропорции элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (линейный градиент использовали между двумя последовательными временными точками).

t (мин)	0	0,6	7,8	9,2	9,5	10,0
Растворитель A (%)	90	90	5	5	90	90
Растворитель B (%)	10	10	95	95	10	10

VI) Препаративная ЖХ-МС (VI).

Использовали Gemini колонку (Phenomenex NX 10 мкм, 30×1000 мм). Два элюирующих растворителя были следующими: растворитель A = вода + 0,5% NH₄OH; растворитель B = ацетонитрил. Скорость потока элюента составляла 100 мл/мин и характеристики пропорции элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (линейный градиент использовали между двумя последовательными временными точками).

t (мин)	0	0,6	7,8	9,2	9,5	10,0
Растворитель A (%)	80	80	5	5	80	80
Растворитель B (%)	20	20	95	95	20	20

VII) Препаративная ЖХ-МС (VII).

Использовали Gemini колонку (Phenomenex NX 10 мкм, 30×1000 мм). Два элюирующих растворителя были следующими: растворитель A = вода + 0,5% NH₄OH; растворитель B = ацетонитрил. Скорость потока элюента составляла 100 мл/мин и характеристики пропорции элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (линейный градиент использовали между двумя последовательными временными точками).

t (мин)	0	0,6	7,8	9,2	9,5	10,0
Растворитель A (%)	60	60	5	5	60	60
Растворитель B (%)	40	40	95	95	40	40

VIII) Препаративная ЖХ-МС (VIII).

Использовали XBridge колонку (Waters Prep C18 5 мкм, 19×50 мм). Два элюирующих растворителя были следующими: растворитель A = вода + 0,1% NH₄OH; растворитель B = ацетонитрил + 0,1% NH₄OH. Скорость потока элюента составляла 40 мл/мин и характеристики пропорции элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (линейный градиент использовали между двумя последовательными временными точками).

t (мин)	0	0,2	0,3	4,4	4,5	5,6	5,7	6,5
Растворитель A (%)	75	75	65	65	5	5	95	95
Растворитель B (%)	25	25	35	35	95	95	5	5

IX) Препаративная ЖХ-МС (IX).

Использовали Gemini колонку (Phenomenex Фенил C6, 5 мкм, 30×750 мм). Два элюирующих растворителя были следующими: растворитель A = вода + 0,5% NH₄OH; растворитель B = ацетонитрил. Скорость потока элюента составляла 100 мл/мин и характеристики пропорции элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (линейный градиент использовали между двумя последовательными временными точками).

t (мин)	0	0,6	5,85	6,90	7,30	7,50
Растворитель A (%)	95	95	10	5	90	90
Растворитель B (%)	5	5	90	95	10	10

X) Препаративная ЖХ-МС (X).

Использовали Gemini колонку (Phenomenex NX, 10 мкм, 30×1000 мм). Два элюирующих растворителя были следующими: растворитель A = вода + 0,5% муравьиная кислота; растворитель B = ацетонитрил. Скорость потока элюента составляла 100 мл/мин и характеристики пропорции элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (линейный градиент использовали между двумя последовательными временными точками).

t (мин)	0	0,6	6,66	7,80	8,53
Растворитель A (%)	95	95	80	5	5
Растворитель B (%)	5	5	20	95	95

XI) Препаративная ЖХ-МС (XI).

Использовали Gemini колонку (Phenomenex NX, 10 мкм, 30×1000 мм). Два элюирующих растворителя были следующими: растворитель A = вода + 0,5% муравьиная кислота; растворитель B = ацетонит-

рил. Скорость потока элюента составляла 100 мл/мин и характеристики пропорции элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (линейный градиент использовали между двумя последовательными временными точками).

t (мин)	0	0,6	6,66	7,80	8,53
Растворитель А (%)	95	95	60	5	5
Растворитель В (%)	5	5	40	95	95

Использованные методы препаративной ВЭЖХ.

Очистки с помощью препаративной ВЭЖХ осуществляли с использованием условий, описанных в настоящем изобретении далее.

Препаративная ВЭЖХ (I).

Использовали Macherey-Nagel колонку (Nucleosil 50-10 10 мм, 21×100 мм). Три элюирующих растворителя были следующими: растворитель А = Гепт; растворитель В = ЕА; растворитель С = МеОН. Скорость потока элюента составляла 40 мл/мин и характеристики пропорции элюирующей смеси в зависимости от времени t от начала элюирования обобщены в таблицах ниже (линейный градиент использовали между двумя последовательными временными точками).

t (мин)	0	0,5	7	7,5	8,3	8,4	9,7
Растворитель А (%)	90	90	60	0	0	0	0
Растворитель В (%)	10	10	40	50	50	30	30
Растворитель С (%)	0	0	0	50	50	70	70

Использованные методы хиральной ВЭЖХ.

Очистки с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ осуществляли с использованием условий, описанных в настоящем изобретении далее.

I) Препаративная хиральная ВЭЖХ (I).

Использовали ChiralPak IA колонку (5 мкм, 21×100 мм). Элюирующим растворителем был Гепт/ЕтОН/DEA 50/50/0,1, прогон в течение 15 мин и при скорости потока 18 мл/мин.

II) Препаративная хиральная ВЭЖХ (II).

Использовали ChiralCel OD-H колонку (5 мкм, 20×250 мм). Элюирующим растворителем был Гепт/ЕтОН/DEA 50/50/0,1, прогон в течение 120 мин и при скорости потока 16 мл/мин.

Пример 1. 2-Бензоимидазол-1-ил-1-{4-[4-(1Н-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}этанол.

1.1. трет-Бутиловый эфир 4-(4-метоксикарбонилтиазол-5-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты.

К раствору метил 5-бром-1,3-тиазол-4-карбоксилата (10 г) в МеСN (120 мл) добавляли 1-Вос-пиперазин (8,56 г), после этого добавляли DBU (10,1 мл). Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разводили ЕА и водой. Слои разделяли и орг. фазу затем промывали водой. Объединенные водн. слои экстрагировали ЕА. Объединенные орг. слои высушивали над Na_2SO_4 , отфильтровывали и упаривали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью СС (Biotage, SNAP 100g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: ЕА; градиент в %В: 10 для 2CV, 10 до 50 над 12CV, 50 для 3CV), получая 7,65 г желтого масла. ЖХ-МС (В): $t_R=0,79$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 328,37.

1.2. трет-Бутиловый эфир 4-(4-карбокситиазол-5-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты.

К раствору промежуточного соединения 1.1 (7650 мг) в ЕтОН (60 мл) добавляли NaOH 2 М (40 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме и добавляли 2 М HCl (35 мл), что приводило к pH 5. Добавляли воду и DCM. Водн фазу дополнительно экстрагировали с помощью DCM. Объединенные орг. слои высушивали (Na_2SO_4) и упаривали, получая 6,03 г светло-желтого порошка. ЖХ-МС (В): $t_R=0,69$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 314,35.

1.3. трет-Бутиловый эфир 4-[4-(1Н-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты.

К раствору промежуточного соединения 1.2 (6,03 г) в DCM (150 мл) добавляли НОВТ (2,86 г), после этого добавляли EDCI (4,04 г) и DIPEA (9,88 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин о-Фенилендиамин (2,12 г) добавляли и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили водой. Слои разделяли и водн. фазу экстрагировали два раза с помощью DCM. Объединенные орг. слои высушивали над Na_2SO_4 , отфильтровывали и упаривали в вакууме. Полученное желтое масло ресуспендировали в уксусной кислоте (50 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 2,5 ч. Добавляли толуол и смесь упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью СС (Biotage, SNAP 100g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: ЕА; градиент в %В: 5 до 25 над 10CV, 25 для 3CV, 25 до 45 над 6CV, 45 для 5CV), получая 2,45 г тонких светло-желтых игольчатых кристаллов. ЖХ-МС (В): $t_R=0,71$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 386,32.

1.4. 2-(5-Пиперазин-1-илтиазол-4-ил)-1Н-бензоимидазол, двойная гидрохлоридная соль.

К суспензии промежуточного соединения 1.3 (2,35 г) в ЕА (15 мл) добавляли HCl 3 М в ЕА (40 мл). Суспензия сразу превращалась в оранжевый раствор. Начиналось осаждение через 5 мин. Суспензию перемешивали при кт в течение 4,5 ч. HCl частично удаляли под потоком воздуха. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток высушивали в высоком вакууме, получая 2,36 г желтого порошка. ЖХ-МС (В): $t_R=0,40$ мин; $[M+H]^+$: 286,34.

1.5. 2-Бензоимидазол-1-ил-1-{4-[4-(1Н-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}этанон.

Смесь промежуточного соединения 1.4 (25 мг), бензоимидазол-1-ил-уксусной кислоты (11,2 мг), НАТУ (26,5 мг) и DIPEA (54 мкл) в DCM (1 мл) перемешивали в течение 2,5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток ресуспендировали в ДМФА и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (I), получая 13 мг бежевого твердого вещества. ЖХ-МС (А): $t_R=0,44$ мин; $[M+H]^+$: 444,2.

Примеры 2-7 синтезировали, используя в качестве исходного вещества подходящее производное кислоты и осуществляя процедуру, описанную в примере 1, стадия 1.5. ЖХ-МС данные для примера 2 - примера 7 перечислены в таблице ниже. Используемые ЖХ-МС условия представляли собой ЖХ-МС (А).

№ Примера	Название	t_R	$[M+H]^+$
2	1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(2-метил-бензоимидазол-1-ил)-этанон	0,45	458,3
3	1-(2-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-оксо-этил)-3-метил-1,3-дигидро-бензоимидазол-2-он	0,61	474,3
4	1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-индол-1-ил-этанон	0,71	443,2
5	1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(3-трифторметил-пиразол-1-ил)-этанон	0,66	462,2
6	1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(3-метил-пиразол-1-ил)-этанон	0,51	408,2
7	1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(2-метил-тиазол-4-ил)-этанон	0,51	425,2

Пример 8. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-(6-хлор-имидазо[1,2-b]пиридин-2-ил)этанон.

К 6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)уксусной кислоте (12,7 мг) добавляли суспензию промежуточного соединения 1,4 (20,8 мг) в ДМФА/DIPEA (0,5 мл, 5/1) и суспензию НОАТ (8,17 мг) в ДМФА (0,5 мл), после этого Si-DCC (0,96 ммоль/г, 180 мг). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 24 ч. Добавляли PL-HCO₃ (2,06 ммоль/г, 120 мг) и PL-DETA (7,99 ммоль/г, 23 мг) и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 3 ч. Смолы фильтровали, промывали пять раз с помощью 1 мл DCM/MeOH 1:1 и полученный раствор упаривали в вакууме. Остаток ресуспендировали в ДМСО/MeCN 1:4 (0,5 мл) и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (II), получая 14 мг белого твердого вещества. ЖХ-МС (А): $t_R=0,57$ мин; $[M+H]^+$: 479,2.

Примеры 9-13 синтезировали, используя в качестве исходного вещества подходящее производное кислоты и осуществляя процедуру, описанную в примере 8. ЖХ-МС данные для примеров 9-13 перечислены в таблице ниже. Используемые ЖХ-МС условия представляли собой ЖХ-МС (А).

№ Примера	Название	t_R	$[M+H]^+$
9	1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(2-метил-имидазо[1,2-a]пирidin-3-ил)-этанон	0,42	458,2
10	1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(3,5-диметил-[1,2,4]триазол-1-ил)-этанон	0,41	423,2
11	1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(2,4-диметил-тиазол-5-ил)-этанон	0,44	438,9
12	1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(5-метокси-бензо[d]изоксазол-3-ил)-этанон	0,67	475,2
13	1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(3,5-диметил-пиразол-1-ил)-этанон	0,52	422,2

Пример 14. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пирidin-3-ил-этанон.

14.1. Бензиновый эфир имидазо[4,5-b]пирidin-3-ил-уксусная кислота.

К коричневому раствору 4-азабензимидазола (4,75 г) в ДМФА (80 мл) добавляли бензил бромацетат (6,58 мл), после этого Cs₂CO₃ (25,9 г). Полученную светло-коричневую суспензию перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разводили ЕА и два раза промывали водой и водн. нас. NH₄Cl. Водн. слои экстрагировали два раза с помощью ЕА. Объединенные орг. слои высушивали над MgSO₄, отфильтровывали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью СС (Biotage,

SNAP 100g картридж, растворитель А: DCM; растворитель В: DCM/MeOH 8:2; градиент в %В: 0 до 5 над 3CV, 5 для 5CV, 5 до 15 над 5CV, 15%В для 3CV), получая 4,99 г желательного соединения в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (С): $t_R=0,59$ мин; $[M+H]^+$: 267,86.

14.2. Имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил-уксусная кислота.

К желтой суспензии промежуточного соединения 14.1 (4,99 г) в MeOH (30 мл) и уксусной кислоте (0,3 мл) добавляли Pd/C (10%, 994 мг) в атмосфере аргона. Колбу откачивали и снова заполняли аргоном три раза, после этого откачивали и снова заполняли водородом два раза. Реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере водорода в течение 5 ч, фильтровали через целит и целит промывали с помощью MeOH. Фильтрат упаривали и высушивали в вакууме, получая 2,41 г не совсем белого твердого вещества, которое использовали без очистки. ЖХ-МС (С): $t_R=0,15$ мин; $[M+H]^+$: 178,24.

14.3. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, заменяя бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту на промежуточное соединение 14.2. ЖХ-МС (А): $t_R=0,45$ мин; $[M+H]^+$: 445,1.

Пример 15. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, заменяя бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту на 2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил)уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,55$ мин; $[M+H]^+$: 444,2.

Пример 16. 1-{(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил-этанон.

16.1. трет-Бутиловый эфир (R)-4-(4-метоксикарбонилтиазол-5-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

К раствору метил 5-бром-1,3-тиазол-4-карбоксилата (3 г) в NMP (30 мл) добавляли (R)-1-N-Вос-2-метилпиперазин (2,76 г), после этого добавляли DIPEA (10,1 мл). Полученный раствор перемешивали при 120°C в течение 1,5 дн., при КТ в течение выходных и при 120°C в течение 7 ч. После охлаждения реакционную смесь разводили EA и промывали с помощью нас. водн. NaHCO_3 , 1 М HCl и нас. водн. NaCl. Водн. фазы экстрагировали EA. Объединенные орг. слои высушивали над Na_2SO_4 , отфильтровывали и упаривали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью CC (Biotage, SNAP 100g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: EA; градиент в %В: 0 для 10CV, 0 до 10 над 5CV, 10 для 5CV, 10 до 20 над 5CV, 20 для 5CV, 20 до 30 над 5CV, 30 для 5CV), получая 1,42 г желтого масла. ЖХ-МС (В): $t_R=0,84$ мин; $[M+H]^+$: 342,08.

16.2. трет-Бутиловый эфир (R)-4-(4-карбокситиазол-5-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.2, промежуточным соединением 16.1 заменяли промежуточное соединение 1.1, и используя 1 М NaOH вместо 2 М NaOH. ЖХ-МС (В): $t_R=0,69$ мин; $[M+H]^+$: 314,35.

16.3. трет-Бутиловый эфир (R)-4-[4-(1Н-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

К раствору промежуточного соединения 16.2 (540 мг) в DCM (10 мл) добавляли о-фенилендиамин (202 мг), после этого добавляли HATU (941 мг) и DIPEA (367 мкл). Полученную смесь перемешивали в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разводили DCM и промывали с помощью нас. водн. NaHCO_3 , и воды. Водн. фазы экстрагировали DCM. Объединенные орг. слои высушивали над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью CC (Biotage, SNAP 25g картридж, растворитель А: DCM; растворитель В: MeOH; градиент в %В: 0 для 5CV, 0 до 3 над 5CV, 3 для 10CV). Полученное оранжевое масло (850 мг) ресуспендировали в уксусной кислоте (5 мл), смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч и упаривали в вакууме. Остаток ресуспендировали в DCM и промывали с помощью нас. водн. NH_4Cl и нас. водн. NaHCO_3 . Водн. фазы экстрагировали DCM. Объединенные орг. слои высушивали над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью CC (30g силикагель, элюент Гепт/EA 7/3 + 0,1% TEA), получая 280 мг желтого твердого вещества. ЖХ-МС (В): $t_R=0,72$ мин; $[M+H]^+$: 400,03.

16.4. 2-[5-((R)-3-Метилпиперазин-1-ил)тиазол-4-ил]-1Н-бензоимидазол, двойная гидрохлоридная соль.

Суспензию промежуточного соединения 16.3 (280 мг) в 4 М HCl в диоксане (5 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, получая 260 мг бежевого твердого вещества. ЖХ-МС (В): $t_R=0,42$ мин; $[M+H]^+$: 300,02.

16.5. 1-{(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточным соединением 16.4 заменяли промежуточное соединение 1.4 и 2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил)уксусной кислотой заменяли бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,58$ мин; $[M+H]^+$: 458,2.

Пример 17. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточным соединением 16.4 заменяли промежуточное соединение 1.4 и промежуточным соединением 14.2 заменяли бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,47$ мин; $[M+H]^+$: 459,3.

Пример 18. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-этилпиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон.

18.1. 2-[5-((R)-3-Этилпиперазин-1-ил)тиазол-4-ил]-1H-бензоимидазол, двойная гидрохлоридная соль.

Это соединение получали за четыре стадии согласно методу, описанному в примере 16, со стадии 16.1 до 16.4, (R)-1-N-Вос-2-этилпиперазин заменял (R)-1-N-Вос-2-метилпиперазин на стадии 16.1. ЖХ-МС (В): $t_R=0,45$ мин; $[M+H]^+$: 314,18.

18.2. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-этилпиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 18.1 заменяло промежуточное соединение 1.4 и 2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусная кислота заменяла бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,63$ мин; $[M+H]^+$: 472,3.

Пример 19. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метоксиметилпиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон.

19.1. 2-[5-((R)-3-Метоксиметилпиперазин-1-ил)тиазол-4-ил]-1H-бензоимидазол, двойная гидрохлоридная соль.

Это соединение получали за четыре стадии согласно методу, описанному в примере 16, со стадии 16.1 до 16.4, (R)-1-N-Вос-2-метоксиметилпиперазин заменял (R)-1-N-Вос-2-метилпиперазин на стадии 16.1. ЖХ-МС (В): $t_R=0,43$ мин; $[M+H]^+$: 329,97.

19.2. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метоксиметилпиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 19.1 заменяло промежуточное соединение 1.4 и 2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусная кислота заменяла бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,6$ мин; $[M+H]^+$: 488,3.

Пример 20. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метоксиметилпиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 19.1 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 14.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,5$ мин; $[M+H]^+$: 489,1.

Пример 21. 1-{(R)-4-[4-(4-Фтор-1H-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон.

21.1. Метилвый эфир 5-((R)-3-метилпиперазин-1-ил)тиазол-4-карбоновой кислоты, гидрохлоридная соль.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.4, промежуточное соединение 16.1 заменяло промежуточное соединение 1.3. ЖХ-МС (В): $t_R=0,39$ мин; $[M+H]^+$: 242,10.

21.2. Метилвый эфир 5-[(R)-3-метил-4-(2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-ацетил)пиперазин-1-ил]тиазол-4-карбоновой кислоты.

К раствору 2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (592 мг) в DCM (5 мл) добавляли НОВТ (499 мг), после этого добавляли EDCI (709 мг) и DIPEA (1,21 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Добавляли промежуточное соединение 21.1 (933 мг) и полученную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили 1 М NaHCO_3 (30 мл). Слои разделяли и орг. фазу промывали водой, высушивали над Na_2SO_4 , отфильтровывали и упаривали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью СС (Biotage, SNAP 50g картридж, растворитель А: DCM; растворитель В: MeOH; градиент в %В: 0 до 15 над 16CV), получая 1,29 г коричневого масла. ЖХ-МС (В): $t_R=0,64$ мин; $[M+H]^+$: 400,31.

21.3. 5-[(R)-3-Метил-4-(2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-ацетил)пиперазин-1-ил]тиазол-4-карбоновая кислота.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.2, промежуточное соединение 21.2 заменяло промежуточное соединение 16.1. ЖХ-МС (В): $t_R=0,56$ мин; $[M+H]^+$: 385,91.

21.4. 1-{(R)-4-[4-(4-Фтор-1H-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон.

Суспензию 3-фторбензол-1,2-диамина (13,5 мг), промежуточного соединения 21.3 (40,1 мг), НАТУ

(39,5 мг) и DIPEA (55 мкл) в DCM (1 мл) перемешивали при КТ в течение 20 ч. Добавляли PL-HCO₃ (500 мг, 2,11 ммоль/г) и смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч. Смола отфильтровывали, промывали с помощью DCM и полученный раствор упаривали в вакууме. Остаток растворяли в AcOH (3 мл) и нагревали при 70°C в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (III), получая 10 мг белого твердого вещества. ЖХ-МС (А): $t_R=0,69$ мин; $[M+H]^+$: 476,3.

Примеры 22-28 синтезировали, используя в качестве исходного вещества подходящее диаминопроизводное и осуществляя процедуру, описанную в примере 21. ЖХ-МС данные для примера 22-28 перечислены в таблице ниже. Используемые ЖХ-МС условия представляли собой ЖХ-МС (А).

№ Примера	Название	t_R	$[M+H]^+$
22	1-((R)-2-Метил-4-[4-(4-метил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил)-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанол	0,62	472,3
23	1-((R)-4-[4-(6-Хлор-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанол	0,7	492,3
24	1-((R)-4-[4-(6-трет-Бутил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанол	0,77	514,3
25	1-((R)-4-[4-(5-Метансульфонил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанол	0,63	536,2
26	1-((R)-4-[4-(5-Хлор-6-фтор-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанол	0,79	510,2
27	1-((R)-4-[4-(5-Хлор-6-метил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанол	0,73	506,2
28	1-((R)-4-[4-(4,5-Дифтор-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанол	0,81	494,2

Пример 29. 1-(2-{4-[4-(4-Хлор-1Н-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)-3-метил-1,3-дигидробензоимидазол-2-он.

29.1. 5-{4-[2-(3-Метил-2-оксо-2,3-дигидробензоимидазол-1-ил)ацетил]пиперазин-1-ил}тиазол-4-карбоновая кислота.

Это соединение получали за три стадии согласно методу, описанному в примере 21, со стадии 21.1 до 21.3, используя в качестве исходного вещества промежуточное соединение 1.1 вместо промежуточного соединения 16.1 на стадии 21.1 и используя (3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензоимидазол-1-ил)уксусную кислоту вместо 2-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты на стадии 21.2. ЖХ-МС (В): $t_R=0,60$ мин; $[M+H]^+$: 402,11.

29.2. 1-(2-{4-[4-(4-Хлор-1Н-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)-3-метил-1,3-дигидробензоимидазол-2-он.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 21, стадия 21.4, промежуточное соединение 29.1 заменяло промежуточное соединение 21.3 и 3-хлорбензол-1,2-диамин заменял 3-фторбензол-1,2-диамин. ЖХ-МС (А): $t_R=0,75$ мин; $[M+H]^+$: 508,2.

Примеры 30-37 синтезировали, используя в качестве исходного вещества подходящее диаминопроизводное и осуществляя процедуру, описанную в примере 29 стадия 29.2. ЖХ-МС данные для примеров 30-37 перечислены в таблице ниже. Используемые ЖХ-МС условия представляли собой ЖХ-МС(А).

№ Примера	Название	t_R	$[M+H]^+$
30	1-(2-{4-[4-(7-Метокси-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-оксо-этил)-3-метил-1,3-дигидробензоимидазол-2-он	0,63	504,3
31	1-Метил-3-(2-{4-[4-(5-метил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-оксо-этил)-1,3-дигидробензоимидазол-2-он	0,65	488,3
32	1-Метил-3-(2-оксо-2-{4-[4-(5-трифторметил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-этил)-1,3-дигидробензоимидазол-2-он	0,79	542,2
33	1-(2-{4-[4-(5-Метокси-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-оксо-этил)-3-метил-1,3-дигидробензоимидазол-2-он	0,63	504,2

34	1-(2-{4-[4-(6-Фтор-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-оксо-этил)-3-метил-1,3-дигидро-бензоимидазол-2-он	0,64	492,2
35	1-(2-{4-[4-(5,6-Дихлор-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-оксо-этил)-3-метил-1,3-дигидро-бензоимидазол-2-он	0,84	542,1
36	1-(2-{4-[4-(5,6-Диметокси-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-оксо-этил)-3-метил-1,3-дигидро-бензоимидазол-2-он	0,62	534,3
37	1-(2-{4-[4-(6-Хлор-7-метил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-оксо-этил)-3-метил-1,3-дигидро-бензоимидазол-2-он	0,75	522,2

Пример 38. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-бром-тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон.

38.1. трет-Бутиловый эфир 4-(2-бром-4-метоксикарбонилтиазол-5-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты.

К коричневому раствору промежуточного соединения 1,1 (3,94 г) в MeCN (60 мл) добавляли NBS (2,21 г). Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали насухо. Неочищенное вещество разводили ЕА и добавляли Гепт. Полученную суспензию отфильтровывали, порошок промывали с помощью Гепт и фильтрат упаривали в вакууме, получая 4,71 г (80% чистота) коричневой смолы. ЖХ-МС (В): $t_R=0,90$ мин; $[M+H]^+$: 407,96.

38.2. трет-Бутиловый эфир 4-(2-бром-4-карбокситиазол-5-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.2, промежуточное соединение 38.1 заменяло промежуточное соединение 16.1 и используя в качестве растворителя MeOH/ТГФ (2/1) вместо MeOH. ЖХ-МС (В): $t_R=0,79$ мин; $[M+H]^+$: 393,84.

38.3. 2-(2-Бром-5-пиперазин-1-илтиазол-4-ил)-1Н-бензоимидазол, двойная гидрохлоридная соль.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.3, промежуточное соединение 38.2 заменяло промежуточное соединение 16.2. ЖХ-МС (В): $t_R=0,46$ мин; $[M+H]^+$: 365,97.

38.4. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-бром-тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 38.3 заменяло промежуточное соединение 1.4 и 2-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусная кислота заменяла бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,63$ мин; $[M+H]^+$: 522,2.

Пример 39. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-этилтиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон.

В сосуд загружали пример 38 (50 мг), комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфин)ферроцен дихлорпалладий-(II)-хлорид (в DCM 1/1, 3,91 мг) и диоксан (1,5 мл) при КТ в атмосфере аргона, запечатывали и откачивали и снова заполняли аргоном три раза. Добавляли диэтилцинк (1,5 М в толуоле). Полученную оранжевую суспензию встряхивали при 100°C в течение 1,5 ч. Реакционной смеси предоставляли возможность охладиться, закачивали водой (0,5 мл) по каплям и упаривали насухо. Полученное коричневое твердое вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (I), получая 17 мг бежевого твердого вещества. ЖХ-МС (А): $t_R=0,65$ мин; $[M+H]^+$: 472,3.

Пример 40. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-метилтиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 39, диметилцинк (2 М в толуоле) заменял диэтилцинк (1,5 М в толуоле). ЖХ-МС (А): $t_R=0,6$ мин; $[M+H]^+$: 458,2.

Пример 41. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-фенилтиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон.

41.1. 1-(4-{2-Бром-4-[1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1Н-бензоимидазол-2-ил]тиазол-5-ил}пиперазин-1-ил)-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон.

К желтому раствору примера 38 (542 мг) в ТГФ (6 мл) добавляли NaNH (62 мг, 60% в минеральном масле) при 0°C. Полученную светло-желтую пенную суспензию перемешивали при 0°C в течение 15 мин в атмосфере аргона, после этого добавляли SEMCl (182 мг) и продолжали перемешивать в течение 1,25 ч. Реакционную смесь закачивали путем добавления воды. Фазы разделяли и орг. слой промывали водой и соевым раствором. Водн. слой экстрагировали два раза с помощью ЕА. Объединенные орг. слои высушивали над MgSO₄, отфильтровывали, упаривали и высушивали в высоком вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью СС (Biotage, SNAP 25g картридж, растворитель А: DCM; растворитель В: DCM/MeOH 8/2; градиент в %В: 5 для 4CV, 5 до 15 над 6CV, 15 для 3CV), получая 530 мг светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (В): $t_R=0,91$ мин; $[M+H]^+$: 652,48.

41.2. 1-(4-{2-Фенил-4-[1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1Н-бензоимидазол-2-ил]тиазол-5-ил}пиперазин-1-ил)-2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-этанон.

Смесь промежуточного соединения 41.1 (50 мг), фенилбороновой кислоты (9,83 мг), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2,69 мг) в MeCN (1 мл) и 1 М Na_2CO_3 (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакционной смеси предоставляли возможность охладиться, разводили с помощью EA и два раза промывали водой и соевым раствором. Водн. слои экстрагировали два раза с помощью EA. Объединенные орг. слои высушивали над MgSO_4 , отфильтровывали и упаривали насухо. Неочищенное вещество очищали с помощью CC (Biotage, SNAP 10g картридж, растворитель А: DCM; растворитель В: DCM/MeOH 8/2; градиент в %В: 5 для 5CV, 5 до 15 над 5CV, 15 для 5CV), получая 28 мг коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (В): $t_R=0,94$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 650,64.

41.3. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-фенилтиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил-этанол.

К коричневому раствору промежуточного соединения 41.2 (26 мг) в ТГФ (0,5 мл) добавляли TBAF (0,16 мл, 1 М в ТГФ) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, нагревали при 70°C в течение 20,5 ч. Добавляли два дополнительных эквивалента TBAF и смесь перемешивали при 70°C в течение 3,5 ч. После охлаждения добавляли нас. водн. NaHCO_3 и смесь экстрагировали два раза с помощью DCM. Объединенные орг. слои высушивали над MgSO_4 , отфильтровывали и упаривали насухо. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (I), получая 2 мг желтого твердого вещества. ЖХ-МС (А): $t_R=0,76$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 520,2.

Пример 42. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-хлортиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил-этанол.

42.1. трет-Бутиловый эфир 4-(2-хлор-4-метоксикарбонилтиазол-5-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 38, стадия 38.1, NCS заменял NBS. ЖХ-МС (С): $t_R=0,85$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 362,24.

42.2. трет-Бутиловый эфир 4-(4-карбокси-2-хлортиазол-5-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.2, промежуточное соединение 42.1 заменяло промежуточное соединение 16.1 и используя MeOH/ТГФ 1/1 вместо EtOH. ЖХ-МС (С): $t_R=0,72$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 348,26.

42.3. трет-Бутиловый эфир 4-[4-(1Н-бензоимидазол-2-ил)-2-хлортиазол-5-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.3, промежуточное соединение 42.2 заменяло промежуточное соединение 16.2. ЖХ-МС (С): $t_R=0,69$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 420,35.

42.4. 5-[(R)-3-Метил-4-(2-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил-ацетил)пиперазин-1-ил]тиазол-4-карбоновая кислота.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.4, промежуточное соединение 42.3 заменяло промежуточное соединение 16.3. ЖХ-МС (С): $t_R=0,57$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 319,96.

42.5. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-хлортиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил-этанол.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 42.4 заменяло промежуточное соединение 1.4 и 2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил)уксусная кислота заменяла бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,63$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 478,2.

Пример 43. рац-1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-(1-гидроксиэтил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил-этанол.

43.1. 1-(4-{2-Ацетил-4-[1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1Н-бензоимидазол-2-ил]тиазол-5-ил}пиперазин-1-ил)-2-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил-этанол.

К раствору промежуточного соединения 41.1 (250 мг) в толуоле (5 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)олово (0,163 мл), после этого добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (26,9 мг). Полученную желтую суспензию перемешивали при 95°C в атмосфере аргона в течение 19,5 ч. Добавляли 1,2 экв. трибутил(1-этоксивинил)олова и 0,1 экв. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ и смесь дополнительно перемешивали при 95°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь упаривали насухо. Остаток растворяли в диоксане (3,3 мл) и 2 М HCl (1,6 мл). Полученную темно-коричневую эмульсию интенсивно перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли 1 М NaOH (3,5 мл) для достижения pH9. Добавляли воду и смесь экстрагировали три раза с помощью DCM. Объединенные орг. слои высушивали над MgSO_4 , отфильтровывали и упаривали насухо. Неочищенное вещество очищали с помощью CC (Biotage, SNAP 10g картридж, растворитель А: DCM; растворитель В: DCM/MeOH 8/2; градиент в % В: 5 для 5CV, 5 до 15 над 3CV, 15 для 7CV), получая 191 мг темно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (В): $t_R=0,91$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 616,63.

43.2. рац-1-(4-{2-(1-Гидроксиэтил)-4-[1-(2-триметилсиланилэтоксиметил)-1Н-бензоимидазол-2-ил]тиазол-5-ил}пиперазин-1-ил)-2-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил-этанол.

К желтому раствору промежуточного соединения 43.1 (40 мг) в MeOH (1 мл) добавляли NaBH_4 (2,5 мг) в атмосфере аргона при КТ. Образованную пенную коричневую суспензию встряхивали при КТ. Ре-

акционную смесь закаливали путем добавления воды и экстрагировали три раза с помощью DCM. Объединенные орг. слои упаривали и высушивали в высоком вакууме, получая 33 мг коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (В): $t_R=0,82$ мин; $[M+H]^+$: 618,05.

43.3. рац-1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-(1-гидроксиэтил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 41, стадия 41.3, промежуточное соединение 43,2 заменяло промежуточное соединение 41.2. ЖХ-МС (А): $t_R=0,57$ мин; $[M+H]^+$: 488,3.

Пример 44. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-[1,4]дiazепан-1-ил}-2-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил-этанон.

44.1. 4-(1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-(1,4-дiazепан-1-ил)тиазол, двойная гидрохлоридная соль.

Это соединение получали за четыре стадии согласно методу, описанному в примере 16, со стадий 16.1 до 16.4, трет-бутил-1,4-дiazепан-1-карбоксилат заменял (R)-1-N-Вос-2-метилпиперазин, DBU заменял DIPEA и нагревали при 80°C на стадии 16.1. ЖХ-МС (В): $t_R=0,43$ мин; $[M+H]^+$: 300,00.

44.2. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-[1,4]дiazепан-1-ил}-2-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 44.1 заменяло промежуточное соединение 1.4 и 2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил)уксусная кислота заменяла бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,57$ мин; $[M+H]^+$: 458,3.

Пример 45. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-[1,4]дiazепан-1-ил}-2-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 44.1 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 14.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,47$ мин; $[M+H]^+$: 459,3.

Пример 46. 1-{(S)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил-этанон.

46.1. 2-[5-((S)-3-Метилпиперазин-1-ил)тиазол-4-ил]-1Н-бензоимидазол, двойная гидрохлоридная соль.

Это соединение получали за четыре стадии согласно методу, описанному в примере 16, со стадий 16.1 до 16.4, (S)-1-N-Вос-2-метилпиперазин заменял (R)-1-N-Вос-2-метилпиперазин и DBU заменял DIPEA на стадии 16.1 и используя MeOH/ТГФ 2,5/1 вместо EtOH на стадии 16.2. ЖХ-МС (В): $t_R=0,42$ мин; $[M+H]^+$: 300,02.

46.2. 1-{(S)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 46.1 заменяло промежуточное соединение 1.4 и 2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-ил)уксусная кислота заменяла бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,58$ мин; $[M+H]^+$: 458,3.

Пример 47. 1-{(S)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 46.1 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 14.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,47$ мин; $[M+H]^+$: 459,2.

Пример 48. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил-этанон.

48.1. трет-Бутиловый эфир 4-(4-метоксикарбонилтиазол-5-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоновой кислоты.

Смесь метил 5-бром-1,3-тиазол-4-карбоксилата (250 мг), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (348 мг), Pd(PPh₃)₄ (67,1 мг) в нас. водн. K₂CO₃ (1,5 мл) и диоксане (3 мл) перемешивали при 125°C в течение 1 ч в атмосфере аргона под воздействием микроволн. Добавляли ЕА и смесь промывали водой и соевым раствором. Водн. слои экстрагировали ЕА. Объединенные орг. слои высушивали над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью СС (Biotage, SNAP 25g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: ЕА; градиент в % В: 0 для 5CV, 0 до 10 над 5CV, 10 для 5CV, 10 до 20 над 5CV, 20 для 5CV, 20 до 30 над 5CV, 30 для 10CV), получая 187 мг желтого масла. ЖХ-МС (В): $t_R=0,84$ мин; $[M+H]^+$: 325,05.

48.2. трет-Бутиловый эфир 4-(4-метоксикарбонилтиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

К раствору промежуточного соединения 48.1 (180 мг) в EtOH (5 мл) добавляли Pd/C (10%, 29 мг) в атмосфере аргона. Колбу откачивали и снова заполняли аргоном три раза, после этого откачивали и снова заполняли водородом два раза. Реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере водорода. Через 3 ч, добавляли 0,05 экв. Pd, после этого 1 экв. ТЕА через 0,75 ч. После перемешивания в течение 1,5

ч, реакционную смесь нагревали вплоть до 50°C в течение ночи. Добавляли 2 экв. АсОН и смесь нагревали при 50°C в течение 4 ч. Добавляли 0,05 экв. Pd и нагревали в течение 20 ч. Смесь фильтровали через целит и фильтрат захватывали с помощью Pd/C (10%, 29 мг) в атмосфере аргона. Колбу откачивали и снова заполняли аргоном три раза, после этого откачивали и снова заполняли водородом два раза. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в атмосфере водорода в течение ночи. Смесь фильтровали через целит и упаривали при пониженном давлении, получая 143 мг желтого воска. ЖХ-МС (В): $t_R=0,85$ мин; $[M+H]^+$: 327,21.

48.3. трет-Бутиловый эфир 4-(4-карбокситиазол-5-ил)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.2, промежуточное соединение 48.2 заменяло промежуточное соединение 16.1. ЖХ-МС (В): $t_R=0,73$ мин; $[M+H]^+$: 313,22.

48.4. 2-(5-Пиперидин-4-илтиазол-4-ил)-1Н-бензоимидазол.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.3, промежуточное соединение 48.3 заменяло промежуточное соединение 16.2, однако обычной обработки не осуществляли после реакции с НАТУ. Кроме того, ВОС группу отщепляли при обработке АсОН. ЖХ-МС (С): $t_R=0,45$ мин; $[M+H]^+$: 285,14.

48.5. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперидин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанол.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 48.4 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 14.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,51$ мин; $[M+H]^+$: 444,3.

Пример 49. 1-{(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-этилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанол.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 18,1 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 14.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,51$ мин; $[M+H]^+$: 473,3.

Пример 50. 1-{(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-изопропилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанол.

50.7. трет-Бутиловый эфир (R)-4-(2-бром-4-метоксикарбонилтиазол-5-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 38, стадия 38.1, промежуточное соединение 16.1 заменяло промежуточное соединение 1.1. ЖХ-МС (В): $t_R=0,93$ мин; $[M+H]^+$: 420,30.

50.2. трет-Бутиловый эфир (R)-4-(2-изопропенил-4-метоксикарбонилтиазол-5-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

Смесь пинаколового эфира изопропенилбороновой кислоты (0,246 мл), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42,2 мг), промежуточного соединения 50.1 (500 мг) в MeCN (4 мл) и 1 М Na₂CO₃ (4 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере аргона в течение 2 ч. Реакционной смеси предоставляли возможность охладиться, разводили ЕА и два раза промывали водой и один раз соевым раствором. Водн. слои экстрагировали ЕА. Объединенные орг. слои высушивали над MgSO₄, отфильтровывали и упаривали насухо, получая 575 мг коричневого масла. СС (Biotage, SNAP 10g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: ЕА; градиент в %В: 10 для 6CV, 10 до 30 над 3CV, 30 для 5CV) обеспечивала получение 343 мг светло-желтого воска. ЖХ-МС (В): $t_R=0,96$ мин; $[M+H]^+$: 382,03.

50.3. трет-Бутиловый эфир (R)-4-(2-изопропил-4-метоксикарбонилтиазол-5-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

В колбу, содержащую промежуточное соединение 50.2 (296 мг), добавляли Pd/C (10%, 41 мг) в атмосфере аргона, после этого добавляли MeOH (3 мл). Колбу откачивали и снова заполняли аргоном три раза, после этого откачивали и снова заполняли H₂ три раза. Реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере H₂ в течение 1,75 ч, фильтровали через целит. Целит промывали с помощью MeOH и фильтрат упаривали в вакууме, получая 294 мг белого твердого вещества. ЖХ-МС (В): $t_R=0,94$ мин; $[M+H]^+$: 384,20.

50.4. трет-Бутиловый эфир (R)-4-(4-карбокси-2-изопропилтиазол-5-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.2, промежуточное соединение 50.3 заменяло промежуточное соединение 16.1, используя MeOH/ТГФ 1:1 вместо EtOH и нагревали при 50°C. ЖХ-МС (В): $t_R=0,87$ мин; $[M+H]^+$: 369,78.

50.5. трет-Бутиловый эфир (R)-4-[4-(1Н-бензоимидазол-2-ил)-2-изопропилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.3, промежуточное соединение 50.4 заменяло промежуточное соединение 16.2. ЖХ-МС (В): $t_R=0,83$ мин; $[M+H]^+$: 442,52.

50.6. (R)-4-(1Н-бензоимидазол-2-ил)-2-изопропил-5-(3-метилпиперазин-1-ил)тиазол, двойная гид-

рохлоридная соль.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.4, промежуточное соединение 50.5 заменяло промежуточное соединение 16.3. ЖХ-МС (В): $t_R=0,83$ мин; $[M+H]^+$: 442,52.

50.7. 1-{(R)-4-[4-{1H-Бензоимидазол-2-ил}-2-изопропилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 50.6 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 14.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,61$ мин; $[M+H]^+$: 501,3.

Пример 51. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

51.1. трет-Бутиловый эфир (R)-4-(4-метоксикарбонил-2-трифторметилтиазол-5-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

К раствору промежуточного соединения 50.1 (2 г) в ДМФА (40 мл), последовательно добавляли CuI (4,53 г), AsPh₃ (601 мг), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий-(0)-хлороформ аддукт (246 мг) и метил 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (4,57 г). Полученную суспензию нагревали при 100°C в течение 4 ч. Смеси позволяли охладиться и продували азотом в течение 30 мин в этаноламинный раствор (50% в воде). Остаток упаривали насухо. СС (Biotage, SNAP 100g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: ЕА; градиент в %В: 00 для 1CV, 0 до 10 над 5CV, 10 для 3CV, 10 до над 5CV, 20 для 3CV, 20 до 30 над 5CV, 30 для 3CV, 30 до 50 над 5CV) обеспечивала получение 1,26 г желтого масла. ЖХ-МС (В): $t_R=0,97$ мин; $[M+H]^+$: 409,96.

51.2. (R)-4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-5-(3-метилпиперазин-1-ил)-2-(трифторметил)тиазол, двойная гидрохлоридная соль.

Это соединение получали за три стадии согласно методу, описанному в примере 16, со стадии 16.2 до 16.4, промежуточное соединение 51.1 заменяло промежуточное соединение 16.1 на стадии 16.2. ЖХ-МС (В): $t_R=0,55$ мин; $[M+H]^+$: 367,94.

51.3. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 51.2 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 14.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,66$ мин; $[M+H]^+$: 527,2.

Пример 52. 1-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-(4-метоксииндол-1-ил)этанон.

52.1. (4-Метоксииндол-1-ил)уксусная кислота.

К раствору 4-метоксииндола (294 мг) в ДМФА (10 мл) добавляли K₂CO₃ (829 мг). После перемешивания в течение 10 мин, добавляли этилхлорацетат (0,426 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 120°C, позволяли охладиться и отфильтровывали. Твердое вещество промывали с помощью DCM и фильтрат концентрировали в вакууме. После СС (силикагель, ЕА/MeOH 9/1, после этого препаративная ВЭЖХ (I), полученный материал растворяли в 1 М NaOH/ТГФ (20 мл, 1/1). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, нейтрализовали с помощью 1 М HCl (8 мл) и концентрировали насухо. Остаток ресуспендировали в DCM и полученную суспензию отфильтровывали. Фильтрат упаривали в вакууме, получая 340 мг бежевого порошка. ЖХ-МС (D): $t_R=0,76$ мин; $[M+H]^+$: 206,1.

52.2. 1-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-(4-метоксииндол-1-ил)этанон.

К промежуточному соединению 52.1 (30,8 мг) добавляли суспензию промежуточного соединения 1.4 (35,8 мг) в ДМФА/DIPEA (0,54 мл, 5/1) и суспензию HOAT (20,4 мг) в ДМФА (0,45 мл). Добавляли ДМФА (0,9 мл) и DIPEA (0,9 мл) и смесь нагревали до завершения растворения. Добавляли Si-DCC (0,93 ммоль/г, 322,6 мг) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. После охлаждения ее фильтровали через PL-HCO₃ картридж, предварительно обработанный с помощью DCM/MeOH 1/1.

Затем картридж промывали с помощью DCM/MeOH 1/1 и растворители удаляли в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (IV), получая 19 мг белого твердого вещества. ЖХ-МС (А): $t_R=0,7$ мин; $[M+H]^+$: 473,3.

Примеры 53-64 синтезировали, используя в качестве исходных веществ подходящее индольное производное, и осуществляя процедуру, описанную в примере 52, стадия 52.1 и 52.2. ЖХ-МС данные для примеров 53-64 перечислены в таблице ниже. Используемые ЖХ-МС условия представляли собой ЖХ-МС (А).

№ Примера	Название	t _R	[M+H] ⁺
53	1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(5,6-дихлор-индол-1-ил)-этанон	0,86	511,1
54	1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(6-трифторметил-индол-1-ил)-этанон	0,84	511,2
55	1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(5-фтор-индол-1-ил)-этанон	0,73	461,2
56	1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(6-фтор-индол-1-ил)-этанон	0,74	461,2
57	1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(7-метил-индол-1-ил)-этанон	0,74	457,3
58	1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(2-метил-индол-1-ил)-этанон	0,75	457,2
59	1-(2-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-оксо-этил)-1Н-индол-3-карбонитрил	0,69	468,2
60	1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(4-хлор-индол-1-ил)-этанон	0,79	477,2
61	1-(2-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-оксо-этил)-1Н-индол-7-карбонитрил	0,71	468,2
62	1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(5-хлор-6-метокси-индол-1-ил)-этанон	0,78	507,2
63	1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(5-фтор-3-метил-индол-1-ил)-этанон	0,79	475,3
64	1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил}-2-(2-трифторметил-бензоимидазол-1-ил)-этанон	0,67	512,2

Пример 65. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-(6-хлорпирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)этанон.

65.1. трет-Бутиловый эфир (6-хлорпирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 14, стадия 14.1, 6-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин заменял 4-азабензимидазол. ЖХ-МС (В): t_R=0,93 мин; [M+H]⁺: 267,28.

65.2. (6-Хлорпирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусная кислота, гидрохлоридная соль.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 16, стадия 16.4, промежуточное соединение 65.1 заменяло промежуточное соединение 16.3. ЖХ-МС (В): t_R=0,68 мин; [M+H]⁺: 211,31.

65.3. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-(6-хлорпирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)этанон.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 52, стадия 52.2, промежуточное соединение 65.2 заменяло промежуточное соединение 52.1. ЖХ-МС (А): t_R=0,72 мин; [M+H]⁺: 478,2.

Пример 66. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-(2-метилпирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)этанон.

66.1. (2-Метилпирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусная кислота.

Это соединение получали за две стадии согласно методу, описанному в примере 14, стадия 14.1 и стадия 14.2, 2-метил-7-азаиндол заменял 4-азабензимидазол на стадии 14.1. ЖХ-МС (В): t_R=0,44 мин; [M+H]⁺: 191,11.

66.2. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-(2-метилпирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)этанон.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 52, стадия 52.2, промежуточное соединение 66.1 заменяло промежуточное соединение 52.1. ЖХ-МС (А): t_R=0,58 мин; [M+H]⁺: 458,3.

Пример 67. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-(3-метилпирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)этанон.

67.1. 3-Метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин.

Смесь 2,3-дихлорпиридина (500 мг), аллиламина (0,254 мл), NaOtBu (1,19 г), Pd₂dba₃ (37,9 мг), dppf (91,8 мг) в толуоле (15 мл) приготавливали в атмосфере аргона и разделяли на три сосуда. Сосуды запечатывали и откачивали и снова заполняли аргоном три раза. Полученные зелено-коричневые суспензии нагревали вплоть до 140°C в течение 19,3 ч. Добавляли Pd₂dba₃ (0,0125 экв.) и dppf (0,05 экв.) и реакционную смесь дополнительно перемешивали при 140°C в течение 25 ч. После охлаждения объединенные реакционные смеси разводили с помощью ЕА и промывали водой и соевым раствором. Водн. слои экстрагировали ЕА. Объединенные орг. слои высушивали над MgSO₄, отфильтровывали и упаривали насухо. СС неочищенного вещества (Biotage, SNAP 25g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: ЕА;

градиент в %B: 50 для 6CV, 50 до 70 над 3CV, 70 для 5CV, 70 до 100 над 3CV, 100 для 3CV) обеспечивала получение 67 мг коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (B): $t_R=0,44$ мин; $[M+H]^+$: 133,22.

67.2. (3-Метилпирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусная кислота.

Это соединение получали за две стадии согласно методу, описанному в примере 14, стадия 14.1 и стадия 14.2, промежуточное соединение 67.1 заменяло 4-азабензимидазол на стадии 14.1. ЖХ-МС (B): $t_R=0,47$ мин; $[M+H]^+$: 191,41.

67.3. 1-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-(3-метилпирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)этанон.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 52, стадия 52.2, промежуточное соединение 67.2 заменяло промежуточное соединение 52.1. ЖХ-МС (A): $t_R=0,59$ мин; $[M+H]^+$: 458,2.

Пример 68. 1-(2-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)-1,3-дигидроиндол-2-он.

68.1. Бензиловый эфир (2-оксо-2,3-дигидроиндол-1-ил)уксусной кислоты.

К коричневому раствору оксидола (500 мг) в безводном ТГФ (15 мл) добавляли NaN (204 мг, 60% в минеральном масле) при 0°C в атмосфере аргона. Образованную пенную коричневую суспензию перемешивали при 0°C в течение 15 мин и добавляли бензил бромацетат (0,602 мл).

Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Добавляли воду и ЕА. Фазы разделяли и водн. фазу экстрагировали три раза с помощью ЕА. Орг. слои промывали водой и соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, отфильтровывали и упаривали в вакууме. СС неочищенного вещества (Biotage, SNAP 25g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: ЕА; градиент в %B: 10 для 6CV, 10 до 30 над 4CV, 30 для 6CV) обеспечивала получение 648 мг красного воска. ЖХ-МС (B): $t_R=0,85$ мин; $[M+H]^+$: 282,38.

68.2. (2-Оксо-2,3-дигидроиндол-1-ил)уксусная кислота.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 14, стадия 14.2, промежуточное соединение 68.1 заменяло промежуточное соединение 14.1. ЖХ-МС (B): $t_R=0,54$ мин; $[M+H]^+$: 191,09.

68.3. 1-(2-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)-1,3-дигидроиндол-2-он.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 52, стадия 52.2, промежуточное соединение 68.2 заменяло промежуточное соединение 52.1. ЖХ-МС (A): $t_R=0,6$ мин; $[M+H]^+$: 459,2.

Пример 69. 1-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-(6-метоксипирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)этанон.

69.1. (6-Метоксипирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусная кислота, гидрохлоридная соль.

Это соединение получали за две стадии согласно методу, описанному в примере 65, стадия 65.1 и стадия 65.2, 6-метокси-7-азаиндол заменял 6-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин на стадии 65.1. ЖХ-МС (B): $t_R=0,68$ мин; $[M+H]^+$: 207,38.

69.2. 1-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-(6-метоксипирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)этанон.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 52, стадия 52.2, промежуточное соединение 69.1 заменяло промежуточное соединение 52.1. ЖХ-МС (A): $t_R=0,7$ мин; $[M+H]^+$: 474,2.

Пример 70. 1-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-(6-метилпирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)этанон.

70.1. трет-Бутиловый эфир (6-метилпирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты.

В сосуд загружали промежуточное соединение 65.1 (250 мг), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (38,3 мг) и диоксан (5 мл), запечатывали и откачивали и снова заполняли аргоном. После этого добавляли диметилцинк (2 М в толуоле, 1,03 мл). Полученную красно-коричневую суспензию перемешивали при 100°C. Через 1,6 ч, реакционную смесь охлаждали, закаливали водой (0,8 мл) и упаривали насухо. СС полученного неочищенного твердого вещества (Biotage, SNAP 10g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: ЕА; градиент в %B: 5 для 5CV, 5 до 10 над 2CV, 10 для 4CV) обеспечивала получение 150 мг желтого масла. ЖХ-МС (B): $t_R=0,72$ мин; $[M+H]^+$: 247,28.

70.2. (6-Метилпирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусная кислота, гидрохлоридная соль.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 16, стадия 16.4, промежуточное соединение 70,1 заменяло промежуточное соединение 16.3. ЖХ-МС (B): $t_R=0,40$ мин; $[M+H]^+$: 191,39.

70.3. 1-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-(6-метилпирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)этанон.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 52, стадия 52.2, промежуточное соединение 70,2 заменяло промежуточное соединение 52.1. ЖХ-МС (A): $t_R=0,53$ мин; $[M+H]^+$: 458,3.

Пример 71. 3-(2-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)-1,3-дигидроимидазол[4,5-b]пиридин-2-он.

71.1. трет-Бутиловый эфир (3-Нитропиридин-2-иламино)уксусной кислоты.

К суспензии H-Gly-OtBu-HCl (1,57 г) в MeCN (35 мл) добавляли 2-хлор-3-нитропиридин (1,5 г) и DIPEA (4,01 мл). Полученный желтый раствор нагревали вплоть до 80°C в течение 14 ч. Реакционную

смесь упаривали насухо. Остаток ресуспендировали в DCM, промывали водой и соевым раствором и водн. фазы экстрагировали DCM. Объединенные орг. слои высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и упаривали в вакууме, получая 2,44 г желтого твердого вещества. ЖХ-МС (С): $t_R=0,81$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 254,27.

71.2. трет-Бутиловый эфир (3-амино-пиридин-2-иламино)уксусной кислоты.

К раствору промежуточного соединения 71.1 (1,07 г) в EtOH (15 мл) и DIPEA (0,72 мл) добавляли Pd/C (10%, 224 мг) в атмосфере аргона. Колбу откачивали и снова заполняли аргоном три раза, после этого откачивали и снова заполняли водородом два раза. Реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере водорода в течение 5 дней, фильтровали через целит и целит промывали с помощью EtOH. Фильтрат упаривали и высушивали в вакууме, получая 827 мг коричневого воска. ЖХ-МС (С): $t_R=0,38$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 224,35.

71.3. трет-Бутиловый эфир (2-оксо-1,2-дигидроимидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)уксусной кислоты.

Суспензию промежуточного соединения 71.2 (976 мг) и CDI (767 мг) в ТГФ (20 мл) перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли DMAP (27,2 мг) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 19 часов. CDI (0,3 экв.) и DMAP (0,5 экв.) добавляли и продолжали перемешивать в течение 115 ч. Реакционную смесь разводили EA и промывали водой и соевым раствором. Орг. слои высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и упаривали в вакууме. СС (первая СС: Гепт/EA/ NH_3 7/3/0,01; вторая СС: DCM/MeOH/ NH_3 8/2/0,01) обеспечивала получение 833 мг серого порошка. ЖХ-МС (С): $t_R=0,56$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 250,04.

71.4. (2-Оксо-1,2-дигидроимидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)уксусная кислота.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 16, стадия 16.4, промежуточное соединение 71.3 заменяло промежуточное соединение 16.3. Однако соединение очищали с помощью СС (DCM/MeOH/AcOH 9/1/0,01). ЖХ-МС (С): $t_R=0,27$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 194,40.

71.5. 3-(2-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)-1,3-дигидроимидазо[4,5-b]пиридин-2-он.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 52, стадия 52.2, промежуточное соединение 71.4 заменяло промежуточное соединение 52.1. ЖХ-МС (А): $t_R=0,49$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 461,2.

Пример 72. 1-{(2S,6R)-4-[4-(5-Хлор-1H-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

72.1. 4-(5-Хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)тиазол, двойная гидрохлоридная соль.

Это соединение получали за четыре стадии согласно методу, описанному в примере 1, со стадии 1.1 до 1.4, (2R,6S)-трет-бутил 2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат заменял 1-Вос-пиперазин на стадии 1.1, и 4-хлор-1,2-фенилендиамин заменял о-фенилендиамин на стадии 1.3. ЖХ-МС (С): $t_R=0,42$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 348,31.

72.2. 1-{(2S,6R)-4-[4-(5-Хлор-1H-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2,6-диметилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 72.1 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 14.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,66$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 507,2.

Пример 73. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-циклопропилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

73.1. (R)-метил 5-(4-(трет-бутоксикарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилтиазол-4-карбоксилат.

В колбу загружали циклопропилбороновую кислоту (133 мг), K_3PO_4 (930 мг), трициклогексилфосфин (33,4 мг), суспензию промежуточного соединения 50.1 (500 мг) в толуоле (15 мл), воду (0,75 мл) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (13,4 мг) при КТ в атмосфере аргона. Полученную желтую суспензию перемешивали при 100°C в атмосфере аргона. Дополнительно добавляли циклопропилбороновую кислоту (1,3 экв.), трициклогексилфосфин (0,1 экв.), воду (0,3 мл) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,05 экв.). Реакционную смесь откачивали и снова заполняли азотом и перемешивали при 100°C в течение ночи. После охлаждения добавляли EA и смесь промывали водой и соевым раствором. Водн. слои экстрагировали EA. Объединенные орг. слои высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и упаривали насухо. СС (25g силикагель, Гепт/EA 7/3) обеспечивала получение 283 мг желтого масла. ЖХ-МС (В): $t_R=0,92$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 381,98.

73.2. трет-Бутиловый эфир (R)-4-(4-Карбокси-2-циклопропилтиазол-5-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 16, стадия 16.2, промежуточное соединение 73.1 заменяло промежуточное соединение 16.1, и закачивали с помощью лимонной кислоты вместо HCl. ЖХ-МС (С): $t_R=0,78$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 367,85.

73.3. (R)-трет-бутил 4-(4-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-циклопропилтиазол-5-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 16, стадия 16.3, промежуточное соединение 73.2 заменяло промежуточное соединение 16.2. ЖХ-МС (В): $t_R=0,82$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 440,02.

73.4. (R)-4-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-циклопропил-5-(3-метилпиперазин-1-ил)тиазол гидрохлорид.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 16, стадия 16.4, промежуточное соединение 73.3 заменяло промежуточное соединение 16.3. ЖХ-МС (В): $t_R=0,51$ мин; $[M+H]^+$: 340,03.

73.5. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-циклопропилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 73.4 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 14.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,58$ мин; $[M+H]^+$: 499,3.

Пример 74. 1-Метил-3-(2-оксо-2-{4-[4-(6-трифторметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}этил)-1,3-дигидробензоимидазол-2-он.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 29, стадия 29.2, 4-(трифторметокси)бензол-1,2-диамин заменял 3-хлорбензол-1,2-диамин. ЖХ-МС (А): $t_R=0,78$ мин; $[M+H]^+$: 558,2.

Пример 75. 2-(5-{4-[2-(3-Метил-2-оксо-2,3-дигидробензоимидазол-1-ил)ацетил]пиперазин-1-ил}тиазол-4-ил)-1H-бензоимидазол-5-карбонитрил.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 29, стадия 29.2, 4-циано-бензол-1,2-диамин заменял 3-хлорбензол-1,2-диамин. ЖХ-МС (А): $t_R=0,7$ мин; $[M+H]^+$: 499,2.

Пример 76. 1-(2-{4-[4-(6-Гидроксиметил-1H-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)-3-метил-1,3-дигидробензоимидазол-2-он.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 29, стадия 29.2, 3,4-диаминобензиловый спирт заменял 3-хлорбензол-1,2-диамин. ЖХ-МС (А): $t_R=0,56$ мин; $[M+H]^+$: 504,3.

Пример 77. 1-(2-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он.

77.1. Этиловый эфир (2-оксо-3,4-дигидро-2H-хинолин-1-ил)уксусная кислота.

К раствору 3,4-дигидро-2(1H)-хинолинона (200 мг) и NaH (58,6 мг, 60% в минеральном масле) в ДМФА (4 мл) добавляли этил хлорацетат (0,287 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, разводили DCM и промывали два раза с помощью нас. NH_4Cl . Орг. слои высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и упаривали в вакууме. СС (Biotage, SNAP 25g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: ЕА; градиент в %В: 8 для 4CV, 8 до 66 над 10CV, 66 для 2CV) обеспечивала получение 272 мг желтого масла. ЖХ-МС (В): $t_R=0,75$ мин; $[M+H]^+$: 234,30.

77.2. (2-Оксо-3,4-дигидро-2H-хинолин-1-ил)уксусная кислота.

К раствору промежуточного соединения 77,1 (273 мг) в ТГФ (2,7 мл) добавляли NaOH 1 М (2,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли 2 М HCl, что приводило к pH 1 и смесь экстрагировали с помощью ЕА. Орг. слои высушивали (Na_2SO_4) и упаривали, получая 227 мг белого порошка. ЖХ-МС (В): $t_R=0,58$ мин; $[M+H]^+$: 206,40.

77.3. 1-(2-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)-3,4-дигидро-1H-хинолин-2-он.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 1 стадия 1.5, промежуточное соединение 77.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,63$ мин; $[M+H]^+$: 473,3.

Пример 78. 4-(2-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он.

Это соединение получали за три стадии согласно методу, описанному в примере 77, 2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он заменял 3,4-дигидро-2(1H)-хинолинон. ЖХ-МС (А): $t_R=0,62$ мин; $[M+H]^+$: 475,2.

Пример 79. рац-1-{(1S*,5R*)-3-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-8-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

79.1. трет-Бутиловый эфир рац-(1S*,5R*)-8-(2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 1 стадия 1.5, трет-бутил 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат заменял промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 14.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (В): $t_R=0,66$ мин; $[M+H]^+$: 372,36.

79.2. рац-1-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-(3H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)этанон, дигидрохлоридная соль.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 16 стадия 16.4, промежуточное соединение 79.1 заменяло промежуточное соединение 16.3. ЖХ-МС (В): $t_R=0,32$ мин; $[M+H]^+$: 272,36.

79.3. Метилловый эфир рац-5-[(1S*,5R*)-8-(2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-ил]тиазол-4-карбоновой кислоты.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 1 стадия 1.1, промежуточное соединение 79.2 заменяло 1-Вос-пиперазин и используя 3,5 экв. DBU. ЖХ-МС (В): $t_R=0,59$ мин; $[M+H]^+$: 413,00.

79.4. рац-5-[(1S*,5R*)-8-(2-Имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]окт-3-

ил]тиазол-4-карбоновая кислота.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 16 стадия 16.2, промежуточное соединение 79.3 заменяло промежуточное соединение 16.1 и используя MeOH вместо EtOH. ЖХ-МС (В): $t_R=0,52$ мин; $[M+H]^+$: 399,32.

79.5. рац-1- $\{(1S^*,5R^*)$ -3-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-3,8-дизабицикло[3.2.1]окт-8-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 16 стадия 16.3, промежуточное соединение 79.4 заменяло промежуточное соединение 16.2. ЖХ-МС (А): $t_R=0,49$ мин; $[M+H]^+$: 471,2.

Пример 80. 1- $\{(R)$ -4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-бром-тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

80.1. (R)-2-бром-5-(4-(трет-бутоксикарбонил)-3-метилпиперазин-1-ил)тиазол-4-карбоновая кислота.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 73 стадия 73.3, промежуточное соединение 50.1 заменяло промежуточное соединение 73.2. ЖХ-МС (В): $t_R=0,82$ мин; $[M+H]^+$: 406,24.

80.2. (R)-трет-бутил 4-(4-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-2-бромтиазол-5-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 16 стадия 16.3, промежуточное соединение 80.1 заменяло промежуточное соединение 16.2. Однако, вследствие частичного отщепления ВОС группы, неочищенное вещество, полученное после упаривания AcOH, обрабатывали ВОС ангидридом в DCM в присутствии DIPEA. ЖХ-МС (В): $t_R=0,80$ мин; $[M+H]^+$: 478,42.

80.3. 2-[2-Бром-5-((R)-3-метилпиперазин-1-ил)тиазол-4-ил]-1H-бензоимидазол.

Суспензию промежуточного соединения 80,2 (1,6 г) в DCM (8 мл) и HCl 4 М в диоксане (8 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили EA и промывали с помощью водн. нас. $NaHCO_3$. Водн. слой экстрагировали с помощью EA. Объединенные орг. слои высушивали над $MgSO_4$, отфильтровывали и упаривали в вакууме, получая 1,07 г светло-желтой пены. ЖХ-МС (В): $t_R=0,48$ мин; $[M+H]^+$: 378,19.

80.4. 1- $\{(R)$ -4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-бром-тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 1 стадия 1.5, промежуточное соединение 80.3 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 14.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,56$ мин; $[M+H]^+$: 537.

Пример 81. 1- $\{(R)$ -4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-о-толилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 73 стадия 73.1, промежуточное соединение 80.4 заменяло промежуточное соединение 50.1 и 2-толилбороновая кислота заменяла циклопропилбороновую кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,71$ мин; $[M+H]^+$: 549,2.

Пример 82. 1- $\{(R)$ -4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-(2-метоксифенил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 73 стадия 73.1, промежуточное соединение 80.4 заменяло промежуточное соединение 50.1 и 2-метоксифенилбороновая кислота заменяла 2-толилбороновую кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,7$ мин; $[M+H]^+$: 565,2.

Пример 83. 1- $\{(R)$ -4-[4-(6-Хлор-1H-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

83.1. (R)-4-(5-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-5-(3-метилпиперазин-1-ил)тиазол, двойная гидрохлоридная соль.

Это соединение получали за четыре стадии согласно методу, описанному в примере 16, со стадии 16.1 до 16.4, 4-хлор-1,2-фенилендиамин заменял о-фенилендиамин на стадии 16.3. ЖХ-МС (В): $t_R=0,50$ мин; $[M+H]^+$: 333,96.

83.2. 1- $\{(R)$ -4-[4-(6-Хлор-1H-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 1 стадия 1.5, промежуточное соединение 83.1 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 14.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,59$ мин; $[M+H]^+$: 493,2.

Пример 84. 3-(2- $\{(R)$ -4-[4-(5-Хлор-1H-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]-2-оксоэтил)-3H-бензооксазол-2-он.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 83 стадия 83.2, (2-оксо-бензооксазол-3-ил)уксусная кислота заменяла промежуточное соединение 14.2. ЖХ-МС (А): $t_R=0,77$ мин; $[M+H]^+$: 509,2.

Пример 85. 2-Имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-1- $\{(R)$ -2-метил-4-[4-(5-метил-1H-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}этанон.

85.1. Метиловый эфир 5- $\{(R)$ -4-(2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-ацетил)-3-метилпиперазин-1-ил]тиазол-4-карбоновой кислоты.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 21 стадия 21.2, промежуточное

соединение 14.2 заменяло 2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил)уксусную кислоту. ЖХ-МС (В): $t_R=0,57$ мин; $[M+H]^+$: 401,18.

85.2. 5-[(R)-4-(2-Имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил-ацетил)-3-метилпиперазин-1-ил]тиазол-4-карбоновая кислота.

К раствору промежуточного соединения 85.1 (3,2 г) в EtOH (110 мл) добавляли 1 М NaOH (8 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли второй эквивалент NaOH (1 М NaOH, 8 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Лимонную кислоту (10%) добавляли до pH 3 и смесь экстрагировали с помощью ЕА. Орг. фазу высушивали (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме, получая 2,08 г белого полутвердого вещества, содержащего 30% побочного продукта (декарбоксилированный аналог). ЖХ-МС (В): $t_R=0,51$ мин; $[M+H]^+$: 387,29.

85.3. 2-Имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил-1-[(R)-2-метил-4-[4-(5-метил-1Н-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил]этанон.

К раствору промежуточного соединения 85.2 (50 мг) в ДМФА (1 мл) добавляли RuBOP (74 мг) и DIPEA (0,069 мл). После перемешивания в течение 1 ч, добавляли суспензию 3,4-диаминотолуола (15,9 мг) в ДМФА (1 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. Добавляли $PL-HCO_3$ (200 мг, 2,11 ммоль/г) и смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч. Смолу отфильтровывали, промывали с помощью DCM и полученный раствор упаривали в вакууме. Остаток растворяли в AcOH (3 мл) и нагревали при 80°C в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (III, затем V), получая 3,5 мг белого твердого вещества. ЖХ-МС (А): $t_R=0,52$ мин; $[M+H]^+$: 473,3.

Примеры 86-100 синтезировали, используя в качестве исходного вещества подходящее диаминопроизводное и осуществляя процедуру, описанную в примере 85 стадии 85.3. ЖХ-МС данные для примеров 86-100 перечислены в таблице ниже. Используемые ЖХ-МС условия представляли собой ЖХ-МС(А).

№ Примера	Название	t_R	$[M+H]^+$
86	1-[(R)-4-[4-(5-мет-Бутил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил-этанон	0,67	515,3
87	1-[(R)-4-[4-(5-Хлор-6-метил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил-этанон	0,62	507,2
88	2-Имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил-1-[(R)-4-[4-(6-изопропил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-этанон	0,63	501,3
89	1-[(R)-4-[4-(5-Хлор-6-фтор-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил-этанон	0,69	511,2
90	1-[(R)-4-[4-(4,5-Дифтор-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил-этанон	0,69	495,2
91	1-[(R)-4-[4-(5,6-Дифтор-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил-этанон	0,61	495,3
92	2-Имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил-1-[(R)-2-метил-4-[4-(5-трифторметил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил]-этанон	0,7	527,3
93	1-[(R)-4-[4-(5-Хлор-6-трифторметил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил-этанон	0,86	561,2
94	1-[(R)-4-[4-(5-Хлор-4-метил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил-этанон	0,64	507,2
95	2-Имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил-1-[(R)-2-метил-4-[4-(4-трифторметил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил]-этанон	0,75	527,2
96	1-[(R)-4-[4-(5-Фтор-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил-этанон	0,53	477,2

97	1-((R)-4-[4-(4-Фтор-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон	0,58	477,2
98	2-Имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-1-((R)-2-метил-4-[4-(1-метил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил)-этанон	0,48	473,2
99	1-((R)-4-[4-(6-Этил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон	0,58	487,3
100	2-Имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-1-((R)-2-метил-4-[4-(6-фенил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-пиперазин-1-ил)-этанон	0,69	535,3

Пример 101. 1-[2-(4-{4-[5-(2-Гидроксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-ил]тиазол-5-ил}пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]-3-метил-1,3-дигидробензоимидазол-2-он.

101.1. 2-(3,4-Диаминофеноксид)этанол.

Дегазированный раствор формиата аммония (1,4 г) в MeOH/воде (10/1) добавляли к 2-(4-амино-3-нитрофеноксид)этан-1-олу (234 мг), затем добавляли Pd/C (10%). Колбу закрывали и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч. Реакционную смесь отфильтровывали и Pd/C затем промывали с помощью MeOH/воды. Фильтрат лиофилизировали, получая 225 мг черного твердого вещества.

¹H-ЯМР (DMSO): 8,19 (s, 1H); 6,41 (d, 1H, 8,3 Гц); 6,17 (d, 1H, 2,7 Гц); 5,98 (dd, 1H, 2,8 Гц и 8,3 Гц); 4,98 (br s, NH₂); 3,77 (t, 2H, 5,2 Гц); 3,63 (t, 2H, 5 Гц).

101.2. 1-[2-(4-{4-[5-(2-Гидроксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-ил]тиазол-5-ил}пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]-3-метил-1,3-дигидробензоимидазол-2-он.

К раствору промежуточного соединения 29,1 (100 мг) в ДМФА (2 мл) добавляли промежуточное соединение 101.1 (41,9 мг), HATU (104 мг) и DIPEA (0,132 мл). После перемешивания в течение 24 ч, добавляли AcOH (2 мл) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 20 ч. Добавляли толуол и раствор концентрировали при пониженном давлении. Препаративная ЖХ-МС (III, затем V) обеспечивала получение 2,4 мг белого твердого вещества. ЖХ-МС (A): t_R=0,57 мин; [M+H]⁺: 534,3.

Пример 102. 1-[2-(4-{4-[5-(2-Метоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-ил]тиазол-5-ил}пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]-3-метил-1,3-дигидробензоимидазол-2-он.

102.1. 4-(2-Метоксиэтокси)-2-нитрофениламин.

4-(2-Метоксиэтокси)анилин (500 мг) добавляли к уксусному ангидриду (2,38 г) и смесь охлаждали до 10°C. HNO₃ (65% в воде, 0,62 мл) добавляли медленно для поддержания температуры реакционной смеси ниже 15°C. После окончания добавления реакционной смеси позволяли нагреться до КТ в течение 1 ч, закаливали ледяной водой и перемешивали в течение 10 мин. Полученную суспензию отфильтровывали и высушивали в высоком вакууме. Полученный желтый порошок растворяли в диоксане (1,4 мл), обрабатывали 6 н. HCl (1,4 мл) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. После охлаждения до КТ, добавляли воду и значение pH доводили до 10 с помощью 1 M NaOH. Слои разделяли и водн. фазу экстрагировали с помощью EA. Объединенные орг. слои промывали солевым раствором, высушивали (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме, получая 303 мг желтого твердого вещества. ЖХ-МС (B): t_R=0,99 мин; [M+H]⁺: 213,05.

102.2. 4-(2-Метоксиэтокси)бензол-1,2-диамин.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 101 стадия 101.1, промежуточное соединение 102.1 заменяло 2-(4-амино-3-нитрофеноксид)этан-1-ол. ЖХ-МС (B): t_R=0,43 мин; [M+H]⁺: 183,16.

102.3. 1-[2-(4-{4-[5-(2-Метоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-ил]тиазол-5-ил}пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]-3-метил-1,3-дигидробензоимидазол-2-он.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 101 стадия 101.2, промежуточное соединение 102.2 заменяло промежуточное соединение 101.1. ЖХ-МС (A): t_R=0,64 мин; [M+H]⁺: 548,3.

Пример 103. 1-(2-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)-1,3-дигидроиндол-2-он.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 1 стадия 1.5, промежуточное соединение 51.2 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 68.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (A): t_R=0,8 мин; [M+H]⁺: 541,2.

Пример 104. 3-(2-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)-1,3-дигидроимидазо[4,5-b]пиридин-2-он.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 1 стадия 1.5, промежуточное соединение 51.2 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 71.4 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (A): t_R=0,67 мин; [M+H]⁺: 543,2.

Пример 105. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-(3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-ил)этанон.

105.1. Этиловый эфир (3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-ил)уксусной кислоты.

К раствору 1,2,3,4-тетрагидрохинолина (200 мг) и NaN (63 мг, 60% в минеральном масле) в ДМФА (4 мл) добавляли этил хлорацетат (0,31 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, при 60°C в течение 6 ч и при 120°C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь разводили DCM и промывали с помощью нас. NH₄Cl. Орг. слой высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали и упаривали в вакууме. СС (Biotage, SNAP 25g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: ЕА; градиент в %В: 8 для 4CV, 8 до 66 над 10CV, 66 для 2CV) обеспечивала получение 205 мг желтого масла. ЖХ-МС (В): t_R=0,89 мин; [M+H]⁺: 220,11.

105.2. (3,4-Дигидро-2Н-хинолин-1-ил)уксусная кислота.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 77 стадия 77.2, промежуточное соединение 105.1 заменяло промежуточное соединение 77.1. Однако обычную обработку осуществляли следующим образом: к реакционной смеси добавляли 2 М HCl до достижения pH 1 и смесь экстрагировали с помощью ЕА. Водн. фазу доводили до pH 4 с помощью 32% NaOH и экстрагировали с помощью ЕА. Обе орг. фазы высушивали (Na₂SO₄), упаривали и анализировали. Оранжевые масла объединяли (81 мг). ЖХ-МС (В): t_R=0,71 мин; [M+H]⁺: 192,43.

105.3. 1-[2-(4-{4-[5-(2-Метоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-ил]тиазол-5-ил}пиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]-3-метил-1,3-дигидробензоимидазол-2-он.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 1 стадия 1.5, промежуточное соединение 105.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. Однако соединение очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (VI, затем VII). ЖХ-МС (А): t_R=0,75 мин; [M+H]⁺: 459,3.

Пример 106. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-(2,3-дигидробензо[1,4]оксазин-4-ил)этанон.

106.1. этиловый эфир (2,3-дигидробензо[1,4]оксазин-4-ил)уксусной кислоты.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 105 стадия 105.1, 3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин заменял 1,2,3,4-тетрагидрохинолин, и нагревали при 120°C в течение ночи. ЖХ-МС (В): t_R=0,81 мин; [M+H]⁺: 222,40.

106.2. (2,3-Дигидробензо[1,4]оксазин-4-ил)уксусная кислота.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 77 стадия 77.2, промежуточное соединение 106.1 заменяло промежуточное соединение 77.1. ЖХ-МС (В): t_R=0,63 мин; [M+H]⁺: 194,43.

106.3. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-(2,3-дигидробензо[1,4]оксазин-4-ил)этанон.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 1 стадия 1.5, промежуточное соединение 106.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. Однако соединение очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (VI). ЖХ-МС (А): t_R=0,67 мин; [M+H]⁺: 461,2.

Пример 107. 1-(2-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1Н-хинолин-4-он.

107.1. Этиловый эфир (4-оксо-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-ил)уксусной кислоты.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 105 стадия 105.1, 2,3-дигидро-1Н-хинолин-4-он заменял 1,2,3,4-тетрагидрохинолин, и нагревали при 120°C в течение ночи. ЖХ-МС (В): t_R=0,76 мин; [M+H]⁺: 234,24.

107.2. (4-Оксо-3,4-дигидро-2Н-хинолин-1-ил)уксусная кислота.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 71 стадия 77.2, промежуточное соединение 107.1 заменяло промежуточное соединение 77.1. ЖХ-МС (В): t_R=0,58 мин; [M+H]⁺: 206,41.

107.3. 1-(2-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)-2,3-дигидро-1Н-хинолин-4-он.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 1 стадия 1.5, промежуточное соединение 107.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. Однако соединение очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (VI). ЖХ-МС (А): t_R=0,61 мин; [M+H]⁺: 473,3.

Пример 108. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-(7-фториндол-1-ил)этанон.

108.1. этиловый эфир (7-фториндол-1-ил)уксусной кислоты.

К раствору 7-фториндола (200 мг) и K₂CO₃ (589 мг) в ДМФА (4 мл) добавляли этил хлорацетат (0,31 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь разводили DCM и промывали с помощью нас. NH₄Cl. Орг. слой высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали и упаривали в вакууме. СС (Biotage, SNAP 25g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: ЕА; градиент в %В: 8 для 4CV, 8 до 66 над 10CV, 66 для 2CV) обеспечивала получение 297 мг желтого масла. ЖХ-МС (В): t_R=0,87 мин; [M+H]⁺: 222,37.

108.2. (7-Фториндол-1-ил)уксусная кислота.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 77 стадия 77.2, промежуточное соединение 108,1 заменяло промежуточное соединение 77.1.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 7,39 (d, 1H); 7,03 (m, 2H); 6,90 (dd, 1H); 6,58 (dd, 1H); 5,10 (s, 2H).

108.3. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-(7-фториндол-1-ил)этанон.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 1 стадия 1.5, промежуточное со-

единение 108,2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. Однако соединение очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (VI). ЖХ-МС (А): $t_R=0,73$ мин; $[M+H]^+$: 461,2.

Пример 109. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-индазол-1-ил-этанон.

109.1. этиловый эфир индазол-1-ил-уксусной кислоты.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 108 стадия 108.1, индазол заменял 7-фториндол. ЖХ-МС (В): $t_R=0,75$ мин; $[M+H]^+$: 205,45.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,08 (s, 1H); 7,77 (dd, 1H); 7,43 (m, 1H); 7,36 (dd, 1H); 7,20 (m, 1H); 5,18 (s, 2H); 4,24 (q, 2H); 1,27 (t, 3H).

109.2. Индазол-1-ил-уксусная кислота.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 77 стадия 77.2, промежуточное соединение 109.1 заменяло промежуточное соединение 77.1. ЖХ-МС (В): $t_R=0,57$ мин; $[M+H]^+$: 177,43.

109.3. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-индазол-1-ил-этанон.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 1 стадия 1.5, промежуточное соединение 109.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. Однако соединение очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (VI). ЖХ-МС (А): $t_R=0,63$ мин; $[M+H]^+$: 444,2.

Пример 110. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-пиридин-3-ил-этанон.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 8, 3-пиридил уксусная кислота заменяла 6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,37$ мин; $[M+H]^+$: 405,2.

Пример 111. 1-{4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-(2-фтор-4-метоксифенил)этанон.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 8, 2-(2-фтор-4-метоксифенил)уксусная кислота заменяла 6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-2-ил)уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,67$ мин; $[M+H]^+$: 452,2.

Пример 112. 1-(2-{4-[4-(4-Гидрокси-1Н-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)-3-метил-1,3-дигидробензоимидазол-2-он.

Это соединение получали согласно методу, описанному в примере 101 стадия 101.2, 2,3-диаминофенол заменял промежуточное соединение 101.1. ЖХ-МС (А): $t_R=0,60$ мин; $[M+H]^+$: 490,2.

Пример 113. 1-{(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-оксетан-3-илтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

113.1. трет-Бутиловый эфир (R)-4-(4-метоксикарбонил-2-оксетан-3-илтиазол-5-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

К желтому раствору промежуточного соединения 16.1 (751 мг) в ДМСО (20 мл) добавляли 3-йодоксетан (0,398 мл), H_2SO_4 (0,242 мл), после этого добавляли по каплям H_2O_2 (30% в воде, 0,202 мл) при КТ. Через 2 мин, добавляли $\text{Fe(II)SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (185 мг) и полученную темно-желтую суспензию перемешивали при КТ в течение 18 ч. добавляли 3 экв. H_2O_2 и 0,3 экв. $\text{Fe(II)SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Реакционную смесь дополнительно перемешивали при КТ в течение 21 ч и вливали в ЕА/0,2 М NaOH. Фазы разделяли и водн. слой экстрагировали с помощью ЕА два раза. Орг. слой промывали солевым раствором, объединяли, высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и упаривали насухо. СС (Biotage, первая СС: SNAP 50g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: ЕА; градиент в %В: 50 для 5CV, 50 до 70 над 3CV, 70 для 5CV. Вторая СС: SNAP 10g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: ЕА; градиент в %В: 50 для 4CV, 50 до 70 над 2CV, 70 для 5CV) обеспечивала получение 48 мг желтой смолы. ЖХ-МС (В): $t_R=0,84$ мин; $[M+H]^+$: 398,04.

113.2. трет-Бутиловый эфир (R)-4-(4-карбокси-2-оксетан-3-илтиазол-5-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 73, стадия 73.3, промежуточное соединение 113.1 заменяло промежуточное соединение 73.2. ЖХ-МС (В): $t_R=0,75$ мин; $[M+H]^+$: 384,32.

113.3. трет-Бутиловый эфир (R)-4-[4-{1Н-бензоимидазол-2-ил)-2-оксетан-3-илтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.3, промежуточное соединение 113.2 заменяло промежуточное соединение 16.2. ЖХ-МС (В): $t_R=0,75$ мин; $[M+H]^+$: 456,53.

113.4. 2-[5-((R)-3-Метилпиперазин-1-ил)-2-оксетан-3-илтиазол-4-ил]-1Н-бензоимидазол.

Суспензию промежуточного соединения 113,3 (62 мг) в TFA/DCM (1/5, 1,2 мл) перемешивали при КТ в течение 1,5 ч. Реакционную смесь закаливали с помощью 1 М NaOH (2,5 мл) до pH 12, разводили с помощью DCM и промывали водой и солевым раствором. Водн. слой экстрагировали DCM. Объединенные орг. слой высушивали над MgSO_4 , отфильтровывали и упаривали в вакууме, получая 46 мг желтой смолы, которую использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (В): $t_R=0,46$ мин; $[M+H]^+$: 355,98.

113.5. 1-{(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-оксетан-3-илтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия

1.5, промежуточное соединение 113.4 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 14.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,52$ мин; $[M+H]^+$: 515,3.

Сравнительный пример 114

1-{4-[5-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-4-ил]пиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил-этанон.

114.1. 4-Бром-тиазол-5-карбальдегид.

К светло-желтому раствору (4-бромтиазол-5-ил)метанола (870 мг) в DCM (25 мл) добавляли DMP (2,16 г) при КТ. Полученную желтую суспензию перемешивали при КТ в атмосфере аргона в течение 18 ч. ЕА и водн. нас. $NaHCO_3$ добавляли к реакционной смеси и перемешивали в течение 5 мин. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью DCM три раза. Объединенные орг. слои высушивали над $MgSO_4$, отфильтровывали и упаривали в вакууме. СС (Biotage, SNAP 50g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: ЕА; градиент в %В: 10 для 5CV, 10 до 30 над 2CV, 30 для 3CV) обеспечивала получение 708 мг желтого твердого вещества.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): 10,0 (s, 1H); 9,04 (s, 1H).

114.2. трет-Бутиловый эфир 4-(5-формилтиазол-4-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты.

Суспензию промежуточного соединения 114,1 (50 мг), 1-Вос-пиперазина (74 мг) и DIPEA (0,067 мл) в ТГФ (1,5 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем при 50°C в течение 2 дней. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали DCM. Орг. слои высушивали (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме. СС (силикагель, элюент Heptan/EA 7:3) обеспечивала получение 10 мг желтого масла. ЖХ-МС (В): $t_R=0,80$ мин; $[M+H]^+$: 298,17.

114.3. 5-(1Н-Бензо[*d*]имидазол-2-ил)-4-(пиперазин-1-ил)тиазол, двойная гидрохлоридная соль.

В сосуд загружали промежуточное соединение 114.2 (10 мг), 1,2-фенилендиамин (4 мг), ДМФА (0,5 мл) и метабисульфит натрия (7,5 мг) при КТ. Полученную коричневую суспензию перемешивали при 80°C в течение 30 мин и при 90°C в течение 2,5 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные орг. слои промывали солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и упаривали в вакууме. Полученный остаток ресуспендировали в 4 М HCl в диоксане (1 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Растворитель удаляли в вакууме, получая 16 мг желтого твердого вещества. ЖХ-МС (В): $t_R=0,43$ мин; $[M+H]^+$: 286,14.

114.4. 1-{4-[5-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-4-ил]пиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 114.3 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 14.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,48$ мин; $[M+H]^+$: 445,1.

Пример 115. 1-{(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-ил-этанон.

115.1. трет-Бутиловый эфир:пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-ил-уксусной кислоты.

К раствору 1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (250 мг) и NaH (60% в минеральном масле, 92 мг) в ДМФА (5 мл) добавляли трет-бутил бромацетат (0,31 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили DCM и промывали с помощью нас. NH_4Cl . Орг. слой упаривали в вакууме. СС (Biotage, SNAP 25g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: ЕА; градиент в %В: 12 для 4CV, 12 до 100 над 10CV, 100 для 6CV) обеспечивала получение 294 мг желтого твердого вещества. ЖХ-МС (В): $t_R=0,76$ мин; $[M+H]^+$: 233,93.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): 8,57 (dd, 1H, 1,5 Гц и 3,5 Гц); 8,10 (dd, 1H, 1,5 Гц и 8 Гц); 8,10 (s, 1H); 7,17 (dd, 1H, 4,5 Гц и 8 Гц); 5,24 (s, 2H); 1,47 (s, 9H).

115.2. Пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-ил-уксусная кислота.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 113, стадия 113.4, промежуточное соединение 115.1 заменяло промежуточное соединение 113.3. ЖХ-МС (В): $t_R=0,45$ мин; $[M+H]^+$: 178,43.

115.3. 1-{(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-1-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 16.4 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 115.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,58$ мин; $[M+H]^+$: 459,2.

Пример 116. 1-{(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-2-ил-этанон.

116.1. трет-Бутиловый эфир пиразоло[3,4-*b*]пиридин-2-ил-уксусной кислоты.

Это соединение получали в качестве второго региоизомера в примере 115 стадия 115. ЖХ-МС (В): $t_R=0,59$ мин; $[M+H]^+$: 234,16.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): 8,73 (br s, 1H); 8,07 (d, 1H, 8,3 Гц); 8,06 (s, 1H); 7,08 (dd, 1H, 4,2 Гц и 8,2 Гц); 5,17 (s, 2H); 1,51 (s, 9H).

116.2. Пиразоло[3,4-*b*]пиридин-2-ил-уксусная кислота.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 113, стадия

113.4, промежуточное соединение 116.1 заменяло промежуточное соединение 113.3. ЖХ-МС (В): $t_R=0,22$ мин; $[M+H]^+$: 178,13.

116.3. 1- $\{(R)-4-[4-(1H\text{-Бензоимидазол-2-ил})\text{тиазол-5-ил}]-2\text{-метилпиперазин-1-ил}\}-2\text{-пиразоло}[3,4\text{-}b]\text{пиридин-2-ил-этанон}$.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 16.4 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 116.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_R=0,46$ мин; $[M+H]^+$: 459,3.

Пример 117. 1- $\{(R)-4-[4-(1H\text{-Бензоимидазол-2-ил})\text{тиазол-5-ил}]-2\text{-метилпиперазин-1-ил}\}-2\text{-нафталин-2-ил-этанон}$.

К 2-нафтилуksусной кислоте (22,3 мг) добавляли суспензию промежуточного соединения 16.4 (37,8 мг) в ДМФА/DIPEA (0,54 мл, 5/1) и суспензию НОАТ (16,3 мг) в ДМФА (0,45 мл). Добавляли Si-DCC (0,93 ммоль/г, 322,6 мг) и реакционную смесь нагревали при 40°C в течение ночи. После охлаждения ее фильтровали через PL-НCO₃ картридж, предварительно обработанный с помощью DCM/MeOH 1/1. Затем картридж промывали с помощью DCM/MeOH 1/1 и растворители удаляли в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (VIII), получая 32 мг белого твердого вещества. ЖХ-МС (А): $t_R=0,80$ мин; $[M+H]^+$: 468,3.

Примеры 118-141 синтезировали, используя в качестве исходного вещества подходящий предшественник кислоты и осуществляя процедуру, описанную в примере 117. Предшественники кислот являются коммерчески доступными для примеров, 118-136. Для примеров 137-141, их синтезировали следующим образом.

Предшественник для примера 137. Имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил-уксусная кислота.

Это соединение получали за две стадии согласно методу, описанному в примере 14, стадия 14.1 и стадия 14.2, 5-азабензимидазол заменял 4-азабензимидазол на стадии 14.1. ЖХ-МС (С): $t_R=0,1$ мин; $[M+H]^+$: 178,39.

¹H-ЯМР для бензилированного промежуточного соединения (CDCl₃): 8,78 (s, 1H); 8,50 (d, 1H, 5,5 Гц); 8,05 (s, 1H); 7,74 (dd, 1H, 0,8 Гц и 5,5 Гц); 7,38 (m, 3H); 7,32 (m, 2H); 5,24 (s, 2H); 5,03 (s, 2H).

Предшественник для примера 138. Имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил-уксусная кислота.

Это соединение получали за две стадии согласно методу, описанному в примере 14, стадия 14.1 и стадия 14.2, 5-азабензимидазол заменял 4-азабензимидазол на стадии 14.1. ЖХ-МС (С): $t_R=0,09$ мин; $[M+H]^+$: 178,38.

¹H-ЯМР для бензилированного промежуточного соединения (CDCl₃): 9,17 (s, 1H); 8,48 (d, 1H, 5,5 Гц); 8,00 (s, 1H); 7,39 (m, 3H); 7,32 (m, 2H); 7,27 (d, 1H, 5,8 Гц); 5,24 (s, 2H); 4,98 (s, 2H).

Предшественник для примера 139. (2,3-Дигидропирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусная кислота.

Это соединение получали за две стадии в соответствии с методами, описанными в примере 115 стадия 115.1, 2,3-дигидро-7-азаиндол заменял 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин, после этого согласно примеру 1 стадия 1.4. ЖХ-МС (В): $t_R=0,45$ мин; $[M+H]^+$: 179,15.

Предшественник для примера 140. (3-Хлорпирроло[2,3-b]пиразин-5-ил)уксусная кислота.

Это соединение получали за две стадии в соответствии с методами, описанными в примере 115 стадия 115.1, 3-хлор-5H-пирроло[2,3-b]пиразин заменял 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин, после этого согласно примеру 113 стадия 113.4. ЖХ-МС (В): $t_R=0,60$ мин; $[M+H]^+$: 211,99.

Предшественник для примера 141. Пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил-уксусная кислота.

Это соединение получали за две стадии в соответствии с методами, описанными в примере 65 стадия 65.1, 6-азаиндол заменял 6-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, после этого согласно примеру 1 стадия 1.4. ЖХ-МС (В): $t_R=0,28$ мин; $[M+H]^+$: 177,43.

ЖХ-МС данные для примеров 118-141 перечислены в таблице ниже. Используемые ЖХ-МС условия представляли собой ЖХ-МС (А).

№ Примера	Название	t _R	[M+H] ⁺
118	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-нафталин-1-ил-этанон	0,8	468,3
119	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-хинолин-8-ил-этанон	0,58	469,3
120	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-хинолин-7-ил-этанон	0,48	469,3
121	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-хиноксалин-6-ил-этанон	0,58	470,3
122	6-(2-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-оксо-этил)-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он	0,59	489,3
123	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-4-ил)-этанон	0,64	457,2
124	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(1H-индол-3-ил)-этанон	0,68	457,3
125	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(1-метил-1H-индол-3-ил)-этанон	0,75	471,3
126	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-этанон	0,66	487,3
127	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(5-хлор-1H-индол-3-ил)-этанон	0,76	491,2
128	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(5-фтор-1H-индол-3-ил)-этанон	0,7	475,3
129	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(5-хлор-1H-бензоимидазол-2-ил)-этанон	0,56	492,2
130	2-Бензо[d]изоксазол-3-ил-1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-этанон	0,69	459,3
131	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(5-метил-бензо[d]изоксазол-3-ил)-этанон	0,75	473,3
132	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(1H-индазол-3-ил)-этанон	0,63	458,3
133	2-Бензо[b]тиофен-3-ил-1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-этанон	0,79	474,3
134	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(5-хлор-бензо[b]тиофен-3-ил)-этанон	0,86	508,2
135	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(6-метокси-бензофуран-3-ил)-этанон	0,75	488,3
136	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(2,3-дигидро-бензофуран-5-ил)-этанон	0,68	460,3
137	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил-этанон	0,4	459,2
138	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил-этанон	0,4	459,3
139	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(2,3-дигидро-пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил)-этанон	0,46	460,3
140	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(3-хлор-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)-этанон	0,67	493,2
141	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил-этанон	0,45	458,2

Пример 142. 1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(7-хлорпирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)этанон.

142.1. 7-Хлор-1H-пирроло[2,3-с]пиридин.

К раствору 2-хлор-3-нитропиридина (1 г) в ТГФ (30 мл), охлажденному при -78°C, медленно добавляли бромид винилмагния (1 М в ТГФ, 20,2 мл). Реакционную смесь нагревали вплоть до -30°C и пере-

мешивали при -30°C в течение 30 мин. Добавляли нас. NH_4Cl и смесь экстрагировали с помощью ЕА два раза. Объединенные орг. слои высушивали (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме. СС (Biotage, SNAP 50g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: ЕА; градиент в %В: 8 для 4CV, 8 до 66 над 10CV, 66 для 2CV) обеспечивала получение 353 мг красного твердого вещества. ЖХ-МС (В): $t_{\text{R}}=0,47$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 153,22.

142.2. трет-Бутиловый эфир (7-хлорпирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)уксусной кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 115, стадия 115.1, промежуточное соединение 142.1 заменяло 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин. ЖХ-МС (В): $t_{\text{R}}=0,83$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 267,29.

142.3. (7-Хлорпирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)уксусная кислота, трифторацетатная соль.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 113, стадия 113.4, промежуточное соединение 142.2 заменяло промежуточное соединение 113.3. ЖХ-МС (В): $t_{\text{R}}=0,50$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 211,01.

142.4. 1-{(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(7-хлорпирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)этанол.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 117, промежуточное соединение 142.3 заменяло 2-нафтилуксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_{\text{R}}=0,61$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 492,2.

Пример 143. 1-{(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(3-хлорпирроло[2,3-б]пиридин-1-ил)этанол.

143.1. (3-Хлорпирроло[2,3-б]пиридин-1-ил)уксусная кислота.

К суспензии 2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (100 мг) в MeCN (10 мл) добавляли NCS (91 мг) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи и при 65°C в течение 20 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток ресуспендировали в DCM и полученный осадок отфильтровывали. Осадок затем промывали с помощью DCM и высушивали в вакууме. Получали 92 мг серого твердого вещества. ЖХ-МС (В): $t_{\text{R}}=0,66$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 211,02.

143.2. 1-{(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(3-хлорпирроло[2,3-б]пиридин-1-ил)этанол.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 16.4 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 143.1 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_{\text{R}}=0,76$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 492,3.

Пример 144. 1-{(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-метилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил-этанол.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 39, диметилцинк (2 М в толуоле) заменял диэтилцинк (1,5 М в толуоле) и пример 80 заменял пример 38. ЖХ-МС (А): $t_{\text{R}}=0,52$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 473,3.

Пример 145. 1-{(R)-4-[4-(5-Хлор-1Н-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(2,3-дигидроиндол-1-ил)этанол.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 83.1 заменяло промежуточное соединение 1.4 и 2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил-уксусная кислота заменяла бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (А): $t_{\text{R}}=0,86$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 493,2.

Пример 146. 1-{(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-этилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил-этанол.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 39, пример 80 заменял пример 38. ЖХ-МС (G): $t_{\text{R}}=0,62$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 487,3.

Пример 147. 1-{(R)-4-[4-(5-Хлор-1Н-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил-этанол.

147.1. Метилловый эфир 5-((R)-3-метилпиперазин-1-ил)-2-трифторметилтиазол-4-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.4, промежуточное соединение 51.1 заменяло промежуточное соединение 16.3. ЖХ-МС (В): $t_{\text{R}}=0,54$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 309,97.

147.2. Метилловый эфир 5-[(R)-4-(2-имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил-ацетил)-3-метилпиперазин-1-ил]-2-трифторметилтиазол-4-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 147.1 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 14.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (В): $t_{\text{R}}=0,73$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 468,92.

147.3. 5-[(R)-4-(2-Имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил-ацетил)-3-метилпиперазин-1-ил]-2-трифторметилтиазол-4-карбоновая кислота.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.2, промежуточное соединение 147.2 заменяло промежуточное соединение 16.1. ЖХ-МС (В): $t_{\text{R}}=0,64$

мин; $[M+H]^+$: 454,98.

147.4. 1- $\{(R)-4-[4-(5\text{-Хлор-1Н-бензоимидазол-2-ил})-2\text{-трифторметилтиазол-5-ил}]-2\text{-метилпиперазин-1-ил}\}-2\text{-имидазо}[4,5\text{-b}]\text{пиридин-3-ил-этанон}$.

К раствору промежуточного соединения 147,3 (70 мг) в DCM (3 мл) добавляли 4-хлор-1,2-фенилендиамин (22,6 мг), после этого добавляли DIPEA (34мкл) и HATU (87,9 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 22 ч. Реакционную смесь разводили DCM и промывали с помощью нас. водн. NaHCO_3 , и воды. Водн. фазы экстрагировали DCM. Объединенные орг. слои высушивали над Na_2SO_4 , отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Полученное оранжевое масло (113 мг) ресуспендировали в уксусной кислоте (3 мл), смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч и упаривали в вакууме. Остаток ресуспендировали в ДМФА и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (I), получая 15 мг желтого твердого вещества. ЖХ-МС (G): $t_R=0,94$ мин; $[M+H]^+$: 561,3.

Пример 148. 1- $\{(R)-4-[4-(1\text{Н-Бензоимидазол-2-ил})-2-(2\text{-фторфенил})\text{тиазол-5-ил}]-2\text{-метилпиперазин-1-ил}\}-2\text{-имидазо}[4,5\text{-b}]\text{пиридин-3-ил-этанон}$.

148.1. трет-Бутиловый эфир (R)-4-[4-карбокси-2-(2-фторфенил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 41, стадия 41.2, промежуточное соединение 80.1 заменяло промежуточное соединение 41.1 и 2-фторбензолбороновая кислота заменяла фенилбороновую кислоту. ЖХ-МС (B): $t_R=0,94$ мин; $[M+H]^+$: 422,01.

148.2. трет-Бутиловый эфир (R)-4-[4-{1Н-бензоимидазол-2-ил}-2-{2-фторфенил}тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 147, стадия 147.4, промежуточное соединение 148.1 заменяло промежуточное соединение 147.3 и 1,2-фенилендиамин заменял 4-хлор-1,2-фенилендиамин. ЖХ-МС (B): $t_R=0,90$ мин; $[M+H]^+$: 490,02.

148.3. 2-[2-(2-Фторфенил)-5-((R)-3-метилпиперазин-1-ил)тиазол-4-ил]-1Н-бензоимидазол.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.4, промежуточное соединение 148.2 заменяло промежуточное соединение 16.3. ЖХ-МС (B): $t_R=0,59$ мин; $[M+H]^+$: 393,99.

148.4. 1- $\{(R)-4-[4-(1\text{Н-Бензоимидазол-2-ил})-2-(2\text{-фторфенил})\text{тиазол-5-ил}]-2\text{-метилпиперазин-1-ил}\}-2\text{-имидазо}[4,5\text{-b}]\text{пиридин-3-ил-этанон}$.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 148.3 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 14.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (G): $t_R=0,75$ мин; $[M+H]^+$: 553,3.

Пример 149. 1- $\{(R)-4-[4-(1\text{Н-Бензоимидазол-2-ил})-2\text{-м-толилтиазол-5-ил}]-2\text{-метилпиперазин-1-ил}\}-2\text{-имидазо}[4,5\text{-b}]\text{пиридин-3-ил-этанон}$.

Это соединение получали за четыре стадии согласно методу, описанному в примере 148, м-толилбороновая кислота заменяла 2-фторбензолбороновую на стадии 148,1. ЖХ-МС (G): $t_R=0,80$ мин; $[M+H]^+$: 549,3.

Пример 150. 1- $\{(R)-4-[4-(1\text{Н-Бензоимидазол-2-ил})-2\text{-п-толилтиазол-5-ил}]-2\text{-метилпиперазин-1-ил}\}-2\text{-имидазо}[4,5\text{-b}]\text{пиридин-3-ил-этанон}$.

Это соединение получали за четыре стадии согласно методу, описанному в примере 148, п-толилбороновая кислота заменяла 2-фторбензолбороновую кислоту на стадии 148,1. ЖХ-МС (G): $t_R=0,80$ мин; $[M+H]^+$: 549,4.

Пример 151. 1-(2- $\{(R)-4-[4-(1\text{Н-Бензоимидазол-2-ил})\text{тиазол-5-ил}]-2\text{-метилпиперазин-1-ил}\}-2\text{-оксоэтил}\})\text{-3,3-диметил-1,3-дигидроиндол-2-он}$.

151.1. Бензиновый эфир (3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидроиндол-1-ил)уксусной кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 68, стадия 68.1, 3,3-диметил-1,3-дигидроиндол-2-он заменял оксиндол. ЖХ-МС (B): $t_R=0,91$ мин; $[M+H]^+$: 310,42.

151.2. (3,3-Диметил-2-оксо-2,3-дигидроиндол-1-ил)уксусная кислота.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 14, стадия 14.2, промежуточное соединение 151.1 заменяло промежуточное соединение 14.1 и EtOH заменял MeOH/уксусную кислоту. ЖХ-МС (B): $t_R=0,65$ мин; $[M+H]^+$: 220,38.

151.3. 1-(2- $\{(R)-4-[4-(1\text{Н-Бензоимидазол-2-ил})\text{тиазол-5-ил}]-2\text{-метилпиперазин-1-ил}\}-2\text{-оксоэтил}\})\text{-3,3-диметил-1,3-дигидроиндол-2-он}$.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 16.4 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 151.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (G): $t_R=0,80$ мин; $[M+H]^+$: 501,3.

Пример 152. 3-(2- $\{(R)-4-[4-(1\text{Н-Бензоимидазол-2-ил})\text{тиазол-5-ил}]-2\text{-метилпиперазин-1-ил}\}-2\text{-оксоэтил}\})\text{-4-метил-3Н-бензооксазол-2-он}$.

152.1. 4-Метил-3Н-бензооксазол-2-он.

К раствору 2-гидрокси-6-метиланилина (583 мг) в ТГФ (8 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (1,14 г). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 20 ч. После охлаждения добавляли DCM

и смесь промывали три раза с помощью 2н. NaOH. Водн. фазы объединяли, охлаждадали до 0°C и значение pH доводили до 6 путем добавления 2н. HCl. Суспензию фильтровали, полученный порошок промывали холодной водой и высушивали в высоком вакууме, получая 587 мг бежевого твердого вещества. ЖХ-МС (B): $t_R=0,64$ мин.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 11,7 (s, NH); 7,09 (m, 1H); 6,97 (m, 2H); 2,29 (s, 3H).

152.2. трет-Бутиловый эфир (4-метил-2-оксо-бензооксазол-3-ил)уксусной кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 115, стадия 115.1, промежуточное соединение 152.1 заменяло 1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин. ЖХ-МС (B): $t_R=0,89$ мин.

152.3. (4-Метил-2-оксо-бензооксазол-3-ил)уксусная кислота.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 113, стадия 113.4, промежуточное соединение 152.2 заменяло промежуточное соединение 113.3. ЖХ-МС (B): $t_R=0,62$ мин.

152.4. 3-(2-{(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)-4-метил-3Н-бензооксазол-2-он.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 16.4 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 152.3 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. Однако обычную обработку осуществляли путем добавления PL-HCO₃ к реакционной смеси, перемешивания в течение 1 ч и отфильтровывания. ЖХ-МС (G): $t_R=0,76$ мин; [M+H]⁺: 489,3.

Пример 153. 3-(2-{(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)-4-фтор-3Н-бензооксазол-2-он.

Это соединение получали за четыре стадии согласно методу, описанному в примере 152, 2-амино-3-фторфенол заменял 2-гидрокси-6-метиланилин на стадии 152.1. ЖХ-МС (G): $t_R=0,74$ мин; [M+H]⁺: 493,3.

Пример 154. 1-{(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(2-гидроксиметилпирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)этанол.

154.1. (1Н-Пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метанол.

К охлажденному на льду метил 1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоксилату (300 мг) в ТГФ (4,5 мл) добавляли LiAlH₄ (1,7 мл, 1 М в ТГФ). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли LiAlH₄ (2,8 мл, 1 М в ТГФ) и перемешивали в течение 20 ч при КТ. ДСМ и 1 М NaOH добавляли и фазы разделяли. Орг. слой высушивали (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме, получая 100 мг масла. ЖХ-МС (B): $t_R=0,34$ мин; [M+H]⁺: 149,28.

154.2. 1-{(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(2-гидроксиметилпирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)этанол.

Это соединение получали за три стадии согласно методу, описанному в примере 152, стадии 152.2-152.4, промежуточное соединение 154.1 заменяло промежуточное соединение 152.1 на стадии 152.2. ЖХ-МС (G): $t_R=0,59$ мин; [M+H]⁺: 488,3.

Пример 155. 3-(2-{(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)-3Н-оксазол[4,5-b]пиридин-2-он.

Это соединение получали за четыре стадии согласно методу, описанному в примере 152, 2-амино-3-гидрокси-пиридин заменял 2-гидрокси-6-метиланилин на стадии 152.1. Стадию алкилирования осуществляли, как описано на стадии 152.2, обеспечивая смесь двух региоизомеров, которые проводили через последующее две стадии. Два региоизомера разделяли после конечной стадии путем препаративной ЖХ-МС (III, затем IX). ЖХ-МС (B): $t_R=0,63$ мин; [M+H]⁺: 475,95.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 10,1 (s, NH); 8,46 (s, 1H); 8,12 (dd, 1H, 1,2 Гц и 5,2 Гц); 7,79 (s, 1H); 7,49 (d, 1H, 3,3 Гц); 7,47 (dd, 1H, 1,2 Гц и 7,8 Гц); 7,30 (m, 2H); 7,10 (dd, 1H, 5,3 Гц и 7,8 Гц); 4,89-4,79 (m, 2,5H); 4,52 (m, 0,5H); 4,23-3,96 (m, 2H); 3,78-3,54 (m, 2H); 3,03 (dd, 1H, 4 Гц и 11,3 Гц); 2,93 (s, 1H); 1,64 (d, 3H).

Пример 156. 4-(2-{(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)-4Н-оксазол[4,5-b]пиридин-2-он.

Это соединение представляло собой второй региоизомер, полученный при синтезе примера 155. ЖХ-МС (B): $t_R=0,55$ мин; [M+H]⁺: 475,93.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 10,2 (s, NH); 8,45 (s, 1H); 7,77 (s, 1H); 7,48 (d, 1H, 4,5 Гц); 7,32-7,27 (m, 3H); 7,17 (d, 1H, 7,3 Гц); 6,76 (t, 1H, 7,3 Гц); 5,36 (d, 1H, 14,8 Гц); 5,05 (d, 1H, 14,5H); 4,88 (s, 0,5H); 4,52 (d, 0,5H, 13,5 Гц); 4,31 (s, 0,5H); 4,10 (t, 0,5H, 11,5 Гц); 3,98 (d, 0,5H, 11 Гц); 3,92 (d, 0,5H, 10,3 Гц); 3,82 (d, 0,5H, 13,5 Гц); 3,70 (m, 1H); 3,56 (m, 0,5H); 3,06-2,93 (m, 2H); 1,85 (d, 1,5H, 6,0 Гц); 1,61 (d, 1,5H, 6,5 Гц).

Roesy сигнал наблюдали между протоном при 7,32 част./млн и двумя протонами при 5,36 и 5,05 част./млн.

Пример 157. 1-(2-{(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)-1Н-индол-2,3-дион.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 16.4 заменяло промежуточное соединение 1.4 и (2,3-диоксо-2,3-дигидроиндол-1-ил)уксусная кислота заменяла бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (G): $t_R=0,67$ мин; [M+H]⁺: 487,3.

Пример 158. 1-{(R)-4-[4-(5,6-Диметокси-1Н-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

Это соединение получали за три стадии согласно методу, описанному в примере 1, стадии 1.3-1.5, 4,5-диметокси-1,2-фенилендиамин дигидрохлорид заменял фенилендиамин и промежуточное соединение 16.2 заменяло промежуточное соединение 1.2 на стадии 1.3, и промежуточное соединение 14.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту на стадии 1.5. ЖХ-МС (G): $t_R=0,55$ мин; $[M+H]^+$: 519,3.

Пример 159. 1-{(R)-4-[4-(6-Гидроксиметил-1Н-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

Это соединение получали за три стадии согласно методу, описанному в примере 1, стадии 1.3-1.5, 3,4-диаминобензиловый спирт заменял фенилендиамин и промежуточное соединение 16.2 заменяло промежуточное соединение 1.2 на стадии 1.3, и промежуточное соединение 14.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту на стадии 1.5. ЖХ-МС (G): $t_R=0,85$ мин; $[M+H]^+$: 489,3.

Пример 160. 1-{(R)-4-[4-(6-Гидроксиметил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.3, 3,4-диаминобензиловый спирт заменял фенилендиамин и промежуточное соединение 147.3 заменяло промежуточное соединение 1.2. ЖХ-МС (G): $t_R=0,64$ мин; $[M+H]^+$: 557,3.

Пример 161. 1-{(R)-4-[4-(5,6-Диметокси-1Н-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.3, 4,5-диметокси-1,2-фенилендиамин дигидрохлорид заменял фенилендиамин и промежуточное соединение 147.3 заменяло промежуточное соединение 1.2. ЖХ-МС (G): $t_R=0,68$ мин; $[M+H]^+$: 587,3.

Пример 162. 1-{(R)-4-[4-(6-Циклопропил-1Н-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

162.1. 4-Циклопропил-2-нитрофениламин.

В колбу загружали 4-бром-2-нитроанилин (1,95 г), циклопропилбороновую кислоту (1 г), $Pd(OAc)_2$ (101 мг), трициклогексилфосфин (252 мг), K_3PO_4 (6,69 г), толуол (40 мл) и воду (2 мл). Полученную желтую суспензию обрабатывали ультразвуком в атмосфере аргона в течение 5 мин и нагревали при 100°C в течение 20 ч. После охлаждения добавляли DCM/воду и полученную двухфазную смесь фильтровали. Фазы разделяли, орг. слой высушивали ($MgSO_4$), отфильтровывали и упаривали насухо. СС (Biotage, SNAP 50g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: ЕА; градиент в %В: 0 до 40 над 16CV) обеспечивала получение 1,3 г оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (B): $t_R=0,80$ мин; $[M+H]^+$: 179,14.

162.2. 4-Циклопропилбензол-1,2-диамин.

К раствору промежуточного соединения 162,1 (1,3 г) в MeOH (42 мл) добавляли цинковый порошок (1,48 г) и NH_4Cl (5,85 г). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 дней, фильтровали через целит и упаривали в вакууме, получая 960 мг черного твердого вещества. ЖХ-МС (B): $t_R=0,45$ мин; $[M+H]^+$: 149,33.

162.3. 1-{(R)-4-[4-(6-Циклопропил-1Н-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

Это соединение получали за три стадии согласно методу, описанному в примере 1, стадии 1.3-1.5, промежуточное соединение 162.2 заменяло фенилендиамин и промежуточное соединение 16.2 заменяло промежуточное соединение 1.2 на стадии 1.3, и промежуточное соединение 14.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту на стадии 1.5. ЖХ-МС (B): $t_R=0,63$ мин; $[M+H]^+$: 499,02.

Пример 163. 2-Имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-1-((R)-4-{4-[5-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}-2-метилпиперазин-1-ил)этанон.

К раствору промежуточного соединения 147,3 (30 мг) в DCM (3 мл) добавляли HATU (27,6 мг), DIPEA (0,034 мл) и промежуточное соединение 102.2 (12 мг). После перемешивания в течение 6 ч. при КТ, HATU (27,6 мг), DIPEA (0,034 мл) и снова добавляли промежуточное соединение 102.2 (12 мг). Реакционную смесь дополнительно перемешивали при КТ в течение 20 ч. добавляли $PL-HCO_3$ (200 мг), перемешивали в течение 1 ч и смесь отфильтровывали. После удаления растворителя, неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (III), получая 6 мг бежевого твердого вещества. Его ресуспендировали в AcOH (0,3 мл) и нагревали при 80°C в течение 3 дней. Добавляли толуол и растворители удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (III), получая 1,7 мг конечного соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (G): $t_R=0,73$ мин; $[M+H]^+$: 601,2.

Пример 164. 1-((R)-4-{4-[5-(2-Гидроксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}-2-метилпиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 163, промежуточное соединение 101.1 заменяло промежуточное соединение 102.2. ЖХ-МС (G): $t_R=0,65$ мин; $[M+H]^+$: 587,3.

Пример 165. 1-{(R)-4-[4-(5-Ацетил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

165.1. 1-(4-Амино-3-нитрофенил)этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 102, стадия 102.1, N-(4-ацетилфенил)ацетамид заменял 4-(2-метоксиэтокси)анилин и осуществляя реакцию нитрирования при температуре ниже -5°C вместо 15°C . ЖХ-МС (В): $t_{\text{R}}=0,66$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^{+}$: 222,19.

165.2. 1-(3,4-Диаминофенил)этанон.

В колбу загружали суспензию промежуточного соединения 165.1 (1,46 г) в EtOH/H₂O (270 мл/13 мл) откачивали и снова заполняли аргоном три раза. Pd/C (10%, 216 мг) добавляли и колбу откачивали и снова заполняли аргоном три раза, затем водородом два раза. Реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере водорода в течение 20 ч, фильтровали через целит и целит промывали с помощью EtOH. Фильтрат упаривали и высушивали в вакууме, получая 1,1 г черного твердого вещества. ЖХ-МС (В): $t_{\text{R}}=0,32$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^{+}$: 151,20.

165.3. 1-{(R)-4-[4-(5-Ацетил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 163, промежуточное соединение 165.2 заменяло промежуточное соединение 102.2. ЖХ-МС (G): $t_{\text{R}}=0,83$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^{+}$: 569,3.

Пример 166. 1-((R)-4-{4-[5-(1-Гидроксиэтил)-1Н-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}-2-метилпиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

К раствору примера 165 (40 мг) в MeOH (0,22 мл) добавляли NaBH₄ (8,25 мг). После перемешивания при КТ в течение 60 мин, добавляли DCM/H₂O и фазы разделяли. Орг. слой упаривали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (VI), получая 8 мг белого твердого вещества. ЖХ-МС (В): $t_{\text{R}}=0,63$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^{+}$: 570,96.

Пример 167. Метилловый эфир 2-{5-[(R)-4-(2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-ацетил)-3-метилпиперазин-1-ил]-2-трифторметилтиазол-4-ил}-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 163, метил 3,4-диаминобензоат заменяло промежуточное соединение 102.2. ЖХ-МС (G): $t_{\text{R}}=0,89$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^{+}$: 585,0.

Пример 168. 1-((R)-4-{4-[5-(1-Гидроксициклопропил)-1Н-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}-2-метилпиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

К раствору примера 167 (25 мг) в ТГФ (1,15 мл) добавляли Ti(OiPr)₄ (0,0126 мл). Бромид этилмагния (1 М в ТГФ, 0,513 мл) добавляли по каплям в течение 30 мин при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч и разводили с помощью DCM и 1 М NaHCO₃. Фазы разделяли. Орг. фазу промывали водой, высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (III), получая 1 мг светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (В): $t_{\text{R}}=0,65$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^{+}$: 583,18.

Пример 169. 2-Имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-1-{(R)-4-[4-(3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}этанон.

К раствору промежуточного соединения 147,3 (50 мг) в DCM (1 мл) добавляли HATU (46 мг), DIPEA (0,056 мл) и 2,3-диаминопиридин (18 мг). После перемешивания в течение ночи при КТ, добавляли дополнительные эквиваленты 2,3-диаминопиридина, DIPEA и HATU и перемешивали в течение выходных. Реакционную смесь разводили DCM и 1 М NaHCO₃. Фазы разделяли и орг. фазу упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (VI), получая 22 мг светло-розового порошка. Его ресуспендировали в POCl₃ (2 мл) и нагревали при 100 $^{\circ}\text{C}$ в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 $^{\circ}\text{C}$ и добавляли нас. водн. NaHCO₃, затем NaOH (32% в воде) до достижения щелочного pH. Смесь экстрагировали с помощью DCM и EA, объединенные орг. фазы высушивали (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (VI, затем V), получая 7,8 мг светло-желтого порошка. ЖХ-МС (G): $t_{\text{R}}=0,67$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^{+}$: 528,3.

Пример 170. 2-Имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-1-{(R)-4-[4-(3Н-имидазо[4,5-c]пиридин-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 169, 3,4-диаминопиридин заменял 2,3-диаминопиридин. ЖХ-МС (G): $t_{\text{R}}=0,65$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^{+}$: 528,3.

Пример 171. 2-Имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-1-{(R)-2-метил-4-[4-(9Н-пурин-8-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 169, 4,5-диаминопиримидин заменял 2,3-диаминопиридин. ЖХ-МС (В): $t_{\text{R}}=0,55$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^{+}$: 529,12.

Примеры 172-178 синтезировали, осуществляя процедуру, описанную в примере 1 стадия 1.5, промежуточное соединение 51.2 заменяло промежуточное соединение 1.4 и подходящее производное кислоты заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС данные для примера 172 - примера 178 перечислены в таблице ниже. Используемые ЖХ-МС условия представляли собой ЖХ-МС (G).

№ Примера	Название	t _R	[M+H] ⁺
172	2-Бензоимидазол-1-ил-1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-этанон	0,73	526,3
173	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-пиразол-1-ил-этанон	0,75	476,3
174	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(3-метил-пиразол-1-ил)-этанон	0,79	490,3
175	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(4-хлор-пиразол-1-ил)-этанон	0,86	510,2
176	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(5-метил-пиразол-1-ил)-этанон	0,78	490,3
177	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(3-фенил-пиразол-1-ил)-этанон	0,97	553,3
178	1-((R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(3,5-диметил-[1,2,4]триазол-1-ил)-этанон	0,69	505,3

Пример 179. 1-((R)-2-Метил-4-{4-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}пиперазин-1-ил)-2-пиразол-1-ил-этанон.

179.1. Метиловый эфир 5-[(R)-3-метил-4-(2-пиразол-1-ил-ацетил)пиперазин-1-ил]-2-трифторметилтиазол-4-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 147.1 заменяло промежуточное соединение 1.4 и 2-(1H-пиразол-1-ил)уксусная кислота заменяла бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (B): t_R=0,77 мин; [M+H]⁺: 417,78.

179.2. 5-[(R)-3-Метил-4-(2-пиразол-1-ил-ацетил)пиперазин-1-ил]-2-трифторметилтиазол-4-карбоновая кислота.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.2, промежуточное соединение 179.1 заменяло промежуточное соединение 16.1. ЖХ-МС (B): t_R=0,68 мин; [M+H]⁺: 403,86.

179.3. 5-(4-Метилпиперазин-1-ил)-2-нитрофениламин.

Смесь 5-фтор-2-нитроанилина (1 г), 1-метилпиперазина (0,752 мл) и TEA (1,86 мл) в NMP (1,5 мл) нагревали при 100°C в микроволновой печи в течение 20 ч. После охлаждения добавляли H₂O (50 мл), полученную суспензию перемешивали в течение 20 мин и отфильтровывали. Желтое твердое вещество промывали водой и высушивали в высоком вакууме (1,45 г). ЖХ-МС (B): t_R=0,47 мин; [M+H]⁺: 237,19.

179.4. 4-(4-Метилпиперазин-1-ил)бензол-1,2-диамин.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 165, стадия 165.2, промежуточное соединение 179.3 заменяло промежуточное соединение 165.1. ЖХ-МС (B): t_R=0,61 мин; [M+H]⁺: 207,36.

179.5. 1-((R)-2-Метил-4-{4-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}пиперазин-1-ил)-2-пиразол-1-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 163, промежуточное соединение 179.4 заменяло промежуточное соединение 102.2 и промежуточное соединение 179.2 заменяло промежуточное соединение 147.3. ЖХ-МС (G): t_R=0,61 мин; [M+H]⁺: 574,4.

Пример 180. 1-((R)-4-[4-(6-Диметиламино-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил)-2-пиразол-1-ил-этанон.

180.1. N⁴,N⁴-диметилбензол-1,2,4-триамин.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 165, стадия 165.2, 3-амино-N,N-диметил-4-нитроанилин заменял промежуточное соединение 165.1. ЖХ-МС (E): t_R=0,66 мин; [M+H]⁺: 152,10.

180.2. 1-((R)-4-[4-(6-Диметиламино-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил)-2-пиразол-1-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 163, промежуточное соединение 180.1 заменяло промежуточное соединение 102.2 и промежуточное соединение 179.2 заменяло промежуточное соединение 147.3. ЖХ-МС (B): t_R=0,66 мин; [M+H]⁺: 518,94.

Пример 181. 1-((R)-2-Метил-4-{4-(6-пиперидин-1-илметил-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил}пиперазин-1-ил)-2-пиразол-1-ил-этанон.

181.1. N-(4-Пиперидин-1-илметилфенил)ацетамид.

Смесь 4-ацетамидобензальдегида (200 мг), пиперидина (0,121 мл), NaBH(OAc)₃ (636 мг) и DIPEA

(0,617 мл) в DCM (4 мл) перемешивали при КТ в течение 4 ч. добавляли DCM и нас. NaHCO_3 . Фазы разделяли, орг. слой высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и упаривали насухо, получая 267 мг белого твердого вещества. ЖХ-МС (В): $t_R=0,45$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 233,24.

181.2. N-(2-Нитро-4-пиперидин-1-илметилфенил)ацетамид.

В колбу загружали H_2SO_4 (0,314 мл), охлажденную до 0°C , добавляли промежуточное соединение 181.1 (100 мг), затем HNO_3 (65% в воде, 0,052 мл) по каплям. После окончания добавления реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и вливали в лед. Полученную смесь подщелачивали (1 М NaOH) и экстрагировали DCM шесть раз. Объединенные орг. слои высушивали (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме, получая 228 мг желтого масла. ЖХ-МС (В): $t_R=0,48$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 278,13.

181.3. 2-Нитро-4-пиперидин-1-илметилфениламин.

Смесь промежуточного соединения 181,2 (50 мг) в MeOH (0,5 мл) и HCl (1 М, 0,5 мл) нагревали при 100°C в течение 30 мин. Растворители удаляли в вакууме, получая 42 мг желтого масла. ЖХ-МС (В): $t_R=0,50$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 236,18.

181.4. 4-Пиперидин-1-илметилбензол-1,2-диамин.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 162, стадия 162.2, промежуточное соединение 181.3 заменяло промежуточное соединение 162.1. ЖХ-МС (В): $t_R=0,21$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 206,36.

181.5. 1-{(R)-2-Метил-4-[4-(6-пиперидин-1-илметил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-пиразол-1-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 163, промежуточное соединение 181.4 заменяло промежуточное соединение 102.2 и промежуточное соединение 179.2 заменяло промежуточное соединение 147.3. Однако обработку после HATU сочетания осуществляли, используя нас. NaHCO_3 вместо PL-HCO_3 . ЖХ-МС (G): $t_R=0,72$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 573,4.

Пример 182. 1-{(R)-4-[4-(6-Диметиламинометил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-пиразол-1-ил-этанон.

182.1. 4-Диметиламинометил-2-нитрофениламин.

Это соединение получали за три стадии согласно методу, описанному в примере 181, стадии 181.1-181.3, диметиламин (2 М в ТГФ) заменял пиперидин. ЖХ-МС (F): $t_R=0,72$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 196,29.

182.2. 4-Диметиламинометилбензол-1,2-диамин.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 165, стадия 165.2, промежуточное соединение 182.1 заменяло промежуточное соединение 165.1, и используя EtOH вместо $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ в качестве растворителя. ЖХ-МС (В): $t_R=0,18$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 166,16.

182.3. 1-{(R)-4-[4-(6-Диметиламинометил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-пиразол-1-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 181, стадия 181.5, промежуточное соединение 182.2 заменяло промежуточное соединение 181.4. ЖХ-МС (F): $t_R=0,68$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 533,3.

Пример 183. 1-((R)-4-{4-[6-(3-Метоксипирролидин-1-ил метил)-1Н-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}-2-метилпиперазин-1-ил)-2-пиразол-1-ил-этанон.

183.1. 4-(3-Метоксипирролидин-1-илметил)-2-нитрофениламин.

Это соединение получали за три стадии согласно методу, описанному в примере 181, стадии 181.1-181.3, 3-метоксипирролидин гидрохлорид заменял пиперидин. ЖХ-МС (F): $t_R=0,73$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 252,21.

183.2. рац-4-(3-Метоксипирролидин-1-илметил)бензол-1,2-диамин.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 165, стадия 165.2, промежуточное соединение 183.1 заменяло промежуточное соединение 165.1, и используя EtOH вместо $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ в качестве растворителя. ЖХ-МС (В): $t_R=0,18$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 222,21.

183.3. 1-((R)-4-{4-[6-(3-Метоксипирролидин-1-илметил)-1Н-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}-2-метилпиперазин-1-ил)-2-пиразол-1-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 181, стадия 181.5, промежуточное соединение 183.2 заменяло промежуточное соединение 181.4. ЖХ-МС (G): $t_R=0,71$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 589,4.

Пример 184. 1-{(R)-2-Метил-4-[4-(1-метил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-пиразол-1-ил-этанон.

К раствору примера 173 (30 мг) в ДМФА (1 мл) добавляли NaNH (2,78 мг, 60% в минеральном масле), затем MeI (0,008 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и закаливали путем добавления нас. NH_4Cl и DCM. Фазы разделяли и орг. фазу упаривали насухо. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (III), получая 15 мг белого порошка. ЖХ-МС (G): $t_R=0,78$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 490,3.

Пример 185. 1-((R)-4-{4-[1-(2-Метоксиэтил)-1Н-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}-2-метилпиперазин-1-ил)-2-пиразол-1-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 184, 2-бромэтил метиловый эфир заменял MeI . ЖХ-МС (G): $t_R=0,84$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 534,4.

Пример 186. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимдазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(2-[1,2,3]триазол-2-ил-фенил)этанон.

186.1. (2-[1,2,3]Триазол-2-ил-фенил)уксусная кислота.

К раствору 2-йодфенилуксусной кислоты (500 мг) в ДМФА (5 мл) добавляли 1H-1,2,3-триазол (0,214 мл), после этого Cs_2CO_3 (1,21 г) при этом температура повышалась. Реакционную смесь охлаждали до КТ и добавляли йодид меди (17,6 мг). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи и при 110°C в течение 1 ч. 30 мин. После охлаждения H_2O добавляли ЕА и фазы разделяли. Водн. фазу подкисляли до pH 1 с помощью 1 М HCl и экстрагировали ЕА. Объединенные орг. фазы высушивали (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью СС (Biotage, SNAP 25g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: ЕА/АсОН 100/1; градиент в %В: 18 для 4CV, 18 до 100 над 10CV, 100 для 2CV), получая 235 мг белого твердого вещества. ЖХ-МС (В): $t_R=0,60$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 204,42.

186.2. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимдазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(2-[1,2,3]триазол-2-ил-фенил)этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 16.4 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 186.1 заменяло бензоимдазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (G): $t_R=0,73$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 485,3.

Пример 187. 1-(2-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимдазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)-3,3-дифтор-1,3-дигидроиндол-2-он.

187.1. 3,3-Дифтор-1,3-дигидроиндол-2-он.

К суспензии изатина (150 мг) в DCM (7 мл) добавляли дезоксифтор (50% в ТГФ, 1,27 мл) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 дней и закаливали с помощью MeOH (0,5 мл). Смесь промывали водой, высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью СС (Biotage, SNAP 10g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: ЕА; градиент в %В: 10 для 5CV, 10 до 30 над 3CV, 30 для 10CV, 30 до 50 над 5CV, 50 для 5CV), получая 74 мг желтого твердого вещества. ЖХ-МС (В): $t_R=0,69$ мин.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 8,11 (s, NH); 7,64 (d, 1H, 7,5 Гц); 7,59 (dt, 1H, 1,2 Гц и 7,8 Гц); 7,15 (t, 1H, 7,5 Гц); 6,94 (d, 1H, 7,8 Гц).

187.2. трет-Бутиловый эфир (3,3-дифтор-2-оксо-2,3-дигидроиндол-1-ил)уксусной кислоты.

К охлажденному на льду промежуточного соединения 187.1 (71 мг) в ТГФ (2 мл) добавляли NaN (60%, 25 мг). Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и добавляли трет-бутил бромацетат. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. 30 мин, закаливали водой и экстрагировали ЕА три раза. Объединенные орг. слои промывали водой, солевой раствор, высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и упаривали насухо, получая 87 мг желтого масла. ЖХ-МС (В): $t_R=0,92$ мин.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 7,60 (dd, 1H, 1,5 Гц и 7,5 Гц); 7,50 (dt, 1H, 1,2 Гц и 8,0 Гц); 7,21 (t, 1H, 7,5 Гц); 6,80 (d, 1H, 8,0 Гц); 4,37 (s, 2H), 1,46 (s, 9H).

187.3. (3,3-Дифтор-2-оксо-2,3-дигидроиндол-1-ил)уксусная кислота.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.4, промежуточное соединение 187.2 заменяло промежуточное соединение 16.3. ЖХ-МС (В): $t_R=0,68$ мин.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 7,62 (d, 1H, 7,8 Гц); 7,52 (t, 1H, 7,5 Гц); 7,24 (t, 1H, 7,5 Гц); 6,84 (d, 1H, 8,0 Гц); 4,53 (s, 2H).

187.4. 1-(2-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимдазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)-3,3-дифтор-1,3-дигидроиндол-2-он.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 16.4 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 187.3 заменяло бензоимдазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (G): $t_R=0,80$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 509,3.

Пример 188. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимдазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(4-фенил[1,2,3]триазол-1-ил)этанон.

188.1. трет-Бутиловый эфир (2-{(R)-4-[4-(1H-бензоимдазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)карбаминовой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 21, стадия 21.2, промежуточное соединение 16.4 заменяло промежуточное соединение 21.1 и Вос-Gly-ОН заменял 2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусную кислоту. ЖХ-МС (В): $t_R=0,66$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 457,03.

188.2. 2-Амино-1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимдазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.4, промежуточное соединение 188.1 заменяло промежуточное соединение 1.3. Однако, после удаления растворителей, остаток ресуспендировали в DCM/MeOH, перемешивали с PL- HCO_3 и отфильтровывали. ЖХ-МС (В): $t_R=0,42$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 357,01.

188.3. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимдазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(4-фенил[1,2,3]триазол-1-ил)этанон.

К охлажденному на льду NaN_3 (73 мг) в воде (0,2 мл) добавляли толуол (0,2 мл), после этого добавляли трифлатный ангидрид (0,092 мл) по каплям. Полученную коричневую эмульсию интенсивно пере-

мешивали при 0°C в течение 2 ч. Фазы разделяли и водн. слой экстрагировали с помощью толуол (0,4 мл). Объединенные орг. слои, содержащие трифлатный азид, промывали с помощью нас. NaHCO_3 и использовали непосредственно на следующей стадии. Промежуточное соединение 188.2 (80 мг), CuSO_4 ($\times 5\text{H}_2\text{O}$, 4,65 мг) и NaHCO_3 (15,7 мг) суспендировали в воде (0,4 мл) при КТ и добавляли толуол-содержащий трифлатный азидный раствор (0,4 мл), затем $i\text{PrOH}$ (4 мл) до тех пор, пока реакционная смесь не становилась гомогенной. Полученную зеленоватую суспензию перемешивали при КТ в течение 1 ч. 30 мин. Добавляли фенилацетилен (0,027 мл) и аскорбат натрия (3,7 мг) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения добавляли ЕА, фазы разделяли и орг. фазу промывали с помощью нас. NH_4Cl и солевой раствор. Водн. слой экстрагировали ЕА. Объединенные орг. слои высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (VI), получая 6,5 мг белого твердого вещества. ЖХ-МС (G): $t_R=0,73$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 485,3.

Пример 189. 1- $\{(R)-4-[4-(1\text{H-Бензоимидазол-2-ил})-2\text{-трифторметилтиазол-5-ил}]-2\text{-метилпиперазин-1-ил}\}-2-(4\text{-фенил}[1,2,3]\text{триазол-1-ил})\text{этанол}$.

Это соединение получали за три стадии согласно методу, описанному в примере 188, промежуточное соединение 51.2 заменяло промежуточное соединение 16.4 на стадии 188,1. ЖХ-МС (G): $t_R=0,90$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 553,3.

Примеры 190-218 синтезировали, используя в качестве исходного вещества подходящий предшественник кислоты и осуществляя процедуру, описанную в примере 1 стадия 1.5, промежуточное соединение 51.2 заменяло промежуточное соединение 1.4. Тем не менее, перед финальной очисткой с помощью СС или препаративной ЖХ-МС, реакционную смесь либо упаривали насухо, или обрабатывали с помощью NaHCO_3 или PL-HCO_3 . Предшественники кислот являются коммерчески доступными для примеров 190-199. Для примеров 200-218, их синтезировали следующим образом.

Предшественник для примера 200. Промежуточное соединение 186.1.

Предшественник для примера 201. (3-[1,2,3]Триазол-2-ил-фенил)уксусная кислота.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 186, стадия 186.1, 3-йодфенилуксусная кислота заменяла 2-йодфенилуксусную кислоту. ЖХ-МС (B): $t_R=0,66$ мин; $[\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}]^+$: 245,07.

$^1\text{H-ЯМР}$ (CDCl_3): 8,07-8,02 (m, 2H); 7,83 (s, 2H); 7,48 (t, 1H, 7,8 Гц); 7,30 (d, 1H, 7,5 Гц); 3,77 (s, 2H).

Предшественник для примера 202. Промежуточное соединение 116.2.

Предшественник для примера 203. (2-Пиразол-1-ил-фенил)уксусная кислота.

Стадия 203.1. Смесь 1-(2-бромфенил)-1H-пиразола (230 мг), 2-трет-бутоксид-2-оксоэтилцинк хлорида (0,5 М в Et_2O , 2,2 мл), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (28,8 мг) и 1,2,3,4,5-пентафенил-1'-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцена (37,4 мг) в ТГФ (3 мл) дегазировали аргоном и перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь разводили ЕА и промывали водой и соевым раствором, высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и упаривали насухо. Остаток очищали с помощью СС (Biotage, SNAP 25g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: ЕА; градиент в %В: 8 для 4CV, 8 до 66 над 10CV, 66 для 2CV, 66 до 100 над 1CV, 100 для 6CV. Вторая СС: SNAP 10g картридж, растворитель А: DCM; растворитель В: MeOH; градиент в %В: 0 для 15CV, 0 до 1 над 1CV, 1 для 5CV, 1 до 5 над 1CV, 5 для 2CV, 5 до 10 над 1CV, 10 для 2CV, 10 до 20 над 1CV, 20 для 2CV), получая 33 мг трет-бутилового эфира (2-пиразол-1-ил-фенил)уксусной кислоты. ЖХ-МС (B): $t_R=0,87$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 259,34.

Стадия 203.2. Конечное соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 113, стадия 113.4, трет-бутиловый эфир 2-(пиразол-1-ил-фенил)уксусной кислоты заменял промежуточное соединение 113.3. ЖХ-МС (B): $t_R=0,61$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 203,44.

Предшественник для примера 204. (5-Фенилпиразол-1-ил)уксусная кислота.

Стадия 204.1. Ацетофенон (1,18 мл) и N,N-диметилформамид диэтил ацеталь (1,71 мл) растворяли в ДМФА (4 мл) и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 20 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток кристаллизовали в Et_2O . Маточные жидкости охлаждали до 0°C и происходило осаждение. Твердое вещество отфильтровывали и объединяли с первой партией, получая (Е)-3-(диметиламино)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (1,02 г желтого твердого вещества).

Стадия 204.2. К раствору этил гидразиоацетат гидрохлорида (866 мг) в EtOH (20 мл) добавляли (Е)-3-(диметиламино)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (981 мг) и K_2CO_3 (774 мг). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч, охлаждали и значение pH доводили до 2-3 путем добавления 1 М HCl. Добавляли ЕА и фазы разделяли. Орг. слой промывали соевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и упаривали в вакууме, получая 720 мг белого твердого вещества. ЖХ-МС (B): $t_R=0,63$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 203,43.

Предшественник для примера 205. Промежуточное соединение 187.3. Предшественник для примера 206. Имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил-уксусная кислота.

См. Предшественник для примера 138.

Предшественник для примера 207. (3-Бром-[1,2,4]триазол-1-ил)уксусная кислота.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.2, этил (3-бром-1H-1,2,4-триазол-1-ил)ацетат заменял промежуточное соединение 16.1. ЖХ-МС (B): $t_R=0,29$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 205,99.

Предшественник для примера 208. [2-(4-Метилпиперазин-1-ил)фенил]уксусная кислота.

Стадия 208.1. 1-(2-Бромфенил)пиперазин (200 мг) растворяли в формальдегиде (36,5% в воде, 0,603 мл) и раствор перемешивали 3 ч. при КТ. Добавляли NaBH_3CN (78,2 мг) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Снова добавляли NaBH_3CN (78,2 мг) и смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч. Растворители удаляли в вакууме и остаток ресуспендировали в ЕА, промывали с помощью нас. NaHCO_3 , высушивали (Na_2SO_4) и упаривали насухо. Остаток очищали с помощью СС (Biotage, SNAP 25g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: ЕА; градиент в %В: 18 для 4CV, 18 до 100 над 10CV, 100 для 2CV, затем приток MeOH для 4CV), получая 1-(2-бромфенил)-4-метилпиперазин (111 мг, бесцветное масло). ЖХ-МС (В): $t_R=0,57$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 255,05.

Стадия 208.2. Конечное соединение получали за две стадии согласно методу, описанному для предшественника для примера 203, 1-(2-бромфенил)-4-метилпиперазин заменял 1-(2-бромфенил)-1Н-пирозол на стадии 203.1. ЖХ-МС (В): $t_R=0,72$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 235,20.

Предшественник для примера 209. (5-Метил-4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)уксусная кислота.

Стадия 209.1. К суспензии 4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин гидрохлорида (700 мг) добавляли DIPEA (2,5 мл) и Woc_2O (0,945 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, разводили с помощью DCM и промывали водой. Водн. фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные орг. слои высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и упаривали насухо. Остаток очищали с помощью СС (Biotage, SNAP 25g картридж, растворитель А: DCM; растворитель В: DCM/MeOH 8/2; градиент в %В: 15 для 3CV, 15 до 25 над 3CV, 25 для 5CV), получая трет-бутиловый эфир 1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоновой кислоты (298 мг, белое твердое вещество). ЖХ-МС (В): $t_R=0,50$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 223,96.

Стадия 209.2. К раствору трет-бутилового эфира 1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоновой кислоты (279 мг) в MeCN (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (407 мг), после этого добавляли бензил бромацетат (0,2 мл). Полученную белую суспензию перемешивали при КТ в течение 48 ч, разводили с помощью ЕА и промывали водой и солевым раствором. Водн. фазы экстрагировали ЕА. Объединенные орг. слои высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и упаривали насухо. Остаток очищали с помощью СС (Biotage, SNAP 25g картридж, DCM/MeOH 97/3 для 10CV), получая 371 мг масла. Масло очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (I), получая два региоизомера, оба в виде смеси бензилового и этилового эфира, которые образовывались при упаривании фракций после ВЭЖХ очистки.

Соединение, которое элюируется первым: трет-бутиловый эфир 3-бензилоксикарбонилметил-3,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоновой кислоты (131 мг, содержит 20% этилового эфира, коричневая смола). ЖХ-МС (В): $t_R=0,71$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 371,96.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 7,45-7,35 (m, 6H), 5,23 (s, 1,6H, CH_2 бензилового эфира); 4,67-4,57 (m, 2H); 4,41 (s, 2H); 3,71 (s, 2H); 2,72 (s, 2H); 1,50 (s, 9H).

Roesy сигнал наблюдали между CH_2 при 4,67-4,57 част./млн и CH_2 при 4,41 част./млн.

Соединение, которое элюируется вторым: трет-бутиловый эфир 1-бензилоксикарбонилметил-1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг, содержит 65% этилового эфира, коричневая смола). ЖХ-МС (В): $t_R=0,71$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 371,96.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 7,43-7,32 (m, 6H); 5,22 (s, 0,7H, CH_2 бензилового эфира); 4,62 (s, 0,7H); 4,58 (s, 1,3H); 4,48 (s, 2H); 3,74 (m, 2H); 2,54 (m, 2H); 1,49 (s, 9H).

Roesy сигнал наблюдали между CH_2 при 4,62 и 4,58 част./млн и CH_2 при 2,54 част./млн.

Стадия 209.3. Вос защитную группу трет-бутилового эфира 1-бензилоксикарбонилметил-1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоновой кислоты отщепляли с помощью метода, аналогичного описанному для примера 16 стадия 16.4, получая бензиловый эфир (4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)уксусной кислоты. ЖХ-МС (В): $t_R=0,44$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 272,04.

Стадия 209.4. К раствору бензилового эфира (4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (176 мг) в MeOH добавляли формальдегид (36,5% в воде, 0,052 мл), после этого добавляли NaBH_3CN (29 мг) и AcOH (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли DCM и смесь промывали с помощью нас. NaHCO_3 . Водн. слой экстрагировали с помощью DCM, объединенные орг. слои высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и упаривали насухо. Остаток очищали с помощью СС (Biotage, SNAP 10g картридж, растворитель А: DCM; растворитель В: DCM/MeOH 8/2; градиент в %В: 25 для 3CV, 25 до 50 над 2CV, 50 для 5CV, 50 до 100 над 3CV, 100 для 2CV), получая бензиловый эфир (5-метил-4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (39 мг, желтое масло). ЖХ-МС (В): $t_R=0,46$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 286,16.

Стадия 209.5. Конечное соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 14, стадия 14.2, бензиловый эфир (5-метил-4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)уксусной кислоты заменял промежуточное соединение 14.1 и используя EtOH вместо MeOH/AcOH. ЖХ-МС (В): $t_R=0,13$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 196,31.

Предшественник для примера 210. (5-Метил-4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)уксусная кислота.

Это соединение получали за три стадии согласно методу, описанному для предшественника для примера 209 стадия 209.3 до стадии 209.5, трет-бутиловый эфир 3-бензилоксикарбонилметил-3,4,6,7-

тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоновой кислоты заменял трет-бутиловый эфир 1 - бензилоксикарбонилметил-1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоновой кислоты на стадия 209.3. ЖХ-МС (В): $t_R=0,13$ мин; $[M+H]^+$: 196,28.

Предшественник для примера 211. (4-Диметиламинометил-3-метилпиразол-1-ил)уксусная кислота.

Стадия 211.1. Суспензию (3-метил-1Н-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (200 мг) и H_2SO_4 (0,1 мл) в EtOH (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч. После охлаждения реакционную смесь разводили DCM и промывали с помощью нас. Na_2CO_3 , воды и солевого раствора. Водн. слой экстрагировали DCM, объединенные орг. слои высушивали ($MgSO_4$), отфильтровывали и упаривали в вакууме, получая этил 2-(3-метил-1Н-пиразол-1-ил)ацетат (101 мг, бесцветная жидкость). ЖХ-МС (В): $t_R=0,57$ мин; $[M+H]^+$: 169,01.

Стадия 211.2. К раствору этил 2-(3-метил-1Н-пиразол-1-ил)ацетата (94 мг) и ДМФА (1,5 мл) в MeCN (3 мл) добавляли йодид N,N-диметилметиленимина (390 мг). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь разводили DCM и промывали с помощью нас. $NaHCO_3$ и воды. Водн. слой экстрагировали DCM, объединенные орг. слои высушивали ($MgSO_4$), отфильтровывали и упаривали в вакууме, получая этил 2-(4-((диметиламино)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)ацетат (112 мг, коричневое масло). ЖХ-МС (В): $t_R=0,39$ мин; $[M+H]^+$: 226,23.

Стадия 211.3. Конечное соединение (4-диметиламинометил-3-метилпиразол-1-ил)уксусную кислоту приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.2, этил 2-(4-((диметиламино)метил)-3-метил-1Н-пиразол-1-ил)ацетат заменял промежуточное соединение 16.1. ЖХ-МС (В): $t_R=0,20$ мин; $[M+H]^+$: 198,31.

1H -ЯМР (CD_3OD): 7,47 (s, 1H); 4,62 (s, 2H); 3,36 (s, 2H); 2,25 (s, 6H); 2,21 (s, 3H).

Roesy сигналы находились между протоном при 7,47 част./млн и CH_2 при 4,62 част./млн, CH_2 при 3,36 част./млн и метильная группа при 2,25 част./млн.

Предшественник для примера 212. (5-Метил[1,2,4]триазол-1-ил)уксусная кислота.

Стадия 212.1. К раствору 3-метил-1Н-1,2,4-триазола (1 г) в MeCN (40 мл) добавляли Cs_2CO_3 (3,72 г), после этого добавляли бензил бромацетат (1,89 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и упаривали насухо. Остаток ресуспендировали в EA и промывали водой, нас. NH_4Cl и солевым раствором. Водн. слой экстрагировали EA, объединенные орг. слои высушивали ($MgSO_4$), отфильтровывали и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью CC (Biotage, SNAP 100g картридж, растворитель А: DCM; растворитель В: DCM/MeOH 8/2; градиент в %В: 15 для 12CV, 15 до 25 над 2CV, 25 для 3CV), получая 2,23 г масла. Масло очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (II), получая два региоизомера, оба в виде смеси бензилового и этилового эфира, которые образовывались при упаривании фракций после ВЭЖХ очистки. Соединение, которое элюируется вторым, также содержит аналог метилового эфира вследствие добавления MeOH к фракциям перед упариванием.

Соединение, которое элюируется первым: бензиловый эфир (5-метил[1,2,4]триазол-1-ил)уксусной кислоты (1,07 г, коричневое масло, содержит 16% аналога этилового эфира). ЖХ-МС (В): $t_R=0,68$ мин; $[M+H]^+$: 232,16.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): 7,83 (s, 1H); 7,40-7,33 (m, 5H); 5,23 (s, 2H); 4,93 (s, 2H); 2,43 (s, 3H).

Roesy сигнал наблюдали между CH_2 при 4,93 част./млн и CH_3 при 2,43 част./млн.

Соединение, которое элюируется вторым: бензиловый эфир (3-метил[1,2,4]триазол-1-ил)уксусной кислоты (1,15 г, желтое масло, содержит 30% этилового эфира и 20% аналогов метилового эфира). ЖХ-МС (В): $t_R=0,67$ мин; $[M+H]^+$: 232,16.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): 8,05 (s, 1H); 7,40-7,30 (m, 5H); 5,23 (s, 0,95H, CH_2 бензилового эфира); 4,93-4,88 (3s, 2H); 4,27 (q, 0,58H, CH_2 этилового эфира); 3,81 (s, 0,65H, CH_3 метилового эфира); 2,42 (s, 3H).

Roesy сигнал наблюдали между СН при 8,05 част./млн и CH_2 при 4,93-4,88 част./млн.

Стадия 212.2. Конечное соединение (5-метил[1,2,4]триазол-1-ил)уксусную кислоту приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 14, стадия 14.2, бензиловый эфир (5-метил[1,2,4]триазол-1-ил)уксусной кислоты заменял промежуточное соединение 14.1 и используя EtOH вместо MeOH/AcOH. ЖХ-МС (В): $t_R=0,19$ мин; $[M+H]^+$: 142,24.

Предшественник для примера 213. (3-Метил[1,2,4]триазол-1-ил)уксусная кислота.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 14, стадия 14.2, бензиловый эфир (3-метил[1,2,4]триазол-1-ил)уксусной кислоты (описанный в предшественнике для примера 212 стадия 212.1) заменял промежуточное соединение 14.1 и используя EtOH вместо MeOH/AcOH. ЖХ-МС (В): $t_R=0,18$ мин; $[M+H]^+$: 142,22.

Предшественник для примера 214. бензил 2-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)ацетат.

Стадия 214.1. Смесь (3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (600 мг), бензилового спирта (0,402 мл), DMAP (194 мг) и DCC (802 мг) в MeCN (40 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Суспензию отфильтровывали и полученный раствор упаривали насухо. Остаток очищали с помощью CC (Гепт/EA 7/3), получая бензил 2-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)ацетат (460 мг, белое твердое вещество). ЖХ-МС (В): $t_R=0,80$ мин; $[M+H]^+$: 245,18.

Стадия 214.2. Это соединение подвергали реакции с йодидом N,N-диметилметиленимина согласно методу, описанному для предшественника для примера 211 стадия 211.2, получая бензил 2-(4-

((диметиламино)метил)-3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)ацетат. ЖХ-МС (В): $t_R=0,57$ мин; $[M+H]^+$: 302,12.

^1H -ЯМР (CD_3OD): 7,35 (m, 5H); 5,20 (s, 2H); 4,94 (s, 2H); 3,28 (s, 2H); 2,21 (s, 6H); 2,20 (d, 6H).

Стадия 214.3. Конечное соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 14, стадия 14.2, бензил 2-(4-((диметиламино)метил)-3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)ацетат заменял промежуточное соединение 14.1 и используя EtOH вместо MeOH/AcOH. ЖХ-МС (В): $t_R=0,23$ мин; $[M+H]^+$: 212,17.

Предшественник для примера 215. (5-Метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)уксусная кислота.

Стадия 215.1. трет-Бутил 6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат (500 мг) подвергали алкилированию с бензил бромацетатом, после этого отщепляли Вос защитную группу и затем метилированию свободного амина, используя метод, аналогичный описанного для предшественника для примера 209 стадия 209.2 до стадии 209.4. Однако, смесь региоизомеров разделяли после окончания трех стадий (Biotage, DCM/MeOH/TEA), получая два изомера:

бензиловый эфир (5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)уксусной кислоты (111 мг, бесцветное масло):

ЖХ-МС (В): $t_R=0,54$ мин; $[M+H]^+$: 286,16;

^1H -ЯМР (CDCl_3): 7,40-7,33 (m, 5H); 7,18 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,89 (s, 2H); 3,50 (s, 2H); 2,86 (t, 2H, 6,0 Гц); 2,76 (t, 2H, 5,5 Гц); 2,49 (s, 3H);

Roesy сигнал наблюдали между CH_2 при 4,89 част./млн и CH at 7,18 част./млн;

бензиловый эфир (5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (45 мг, светло-желтое твердое вещество):

ЖХ-МС (В): $t_R=0,54$ мин; $[M+H]^+$: 286,16;

^1H -ЯМР (CDCl_3): 7,40-7,33 (m, 6H); 5,21 (s, 2H); 4,85 (s, 2H); 3,47 (s, 2H); 2,75 (t, 2H, 6,0 Гц); 2,67 (t, 2H, 5,5 Гц); 2,49 (s, 3H);

Roesy сигнал наблюдали между CH_2 при 4,85 част./млн и CH_2 при 2,67 част./млн.

Стадия 215.2. Конечное соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 14, стадия 14.2, бензиловый эфир (5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)уксусной кислоты заменял промежуточное соединение 14.1 и используя MeOH вместо MeOH/AcOH. ЖХ-МС (В): $t_R=0,17$ мин; $[M+H]^+$: 196,29.

Предшественник для примера 216. (5-Метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)уксусная кислота.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 14, стадия 14.2, бензиловый эфир (5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (описанный в предшественнике для примера 215) заменял промежуточное соединение 14.1 и используя MeOH вместо MeOH/AcOH. ЖХ-МС (В): $t_R=0,16$ мин; $[M+H]^+$: 196,27.

Предшественник для примера 217. (1,4,6,7-Тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)уксусная кислота.

Стадия 217.1. Вос защитную группу трет-бутил 6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата отщепляли с помощью метода, аналогичного описанному для примера 16 стадия 16.4, получая 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин. ЖХ-МС (В): $t_R=0,15$ мин; $[M+H]^+$: 124,12.

Стадия 217.2. К раствору 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридина (300 мг) в MeCN (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,49 г), после этого добавляли бензил бромацетат (0,253 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и упаривали насухо. Остаток ресуспендировали в EA и промывали водой и соевым раствором. Водн. слои экстрагировали EA, объединенные орг. слои высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью CC (Biotage, SNAP 10g картридж, растворитель А: DCM; растворитель В: DCM/MeOH 8/2; градиент в %В: 15 для 7CV, 15 до 25 над 3CV, 25 для 5CV), получая бензиловый эфир (1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)уксусной кислоты (218 мг, светло желтое масло). ЖХ-МС (В): $t_R=0,50$ мин; $[M+H]^+$: 272,12.

^1H -ЯМР (CDCl_3): 7,40-7,33 (m, 5H); 7,30 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 3,73 (s, 2H); 3,52 (s, 2H); 3,50 (s, 1H); 2,98 (t, 2H, 6,0 Гц); 2,85 (t, 2H, 5,8 Гц).

Стадия 217.3. Конечное соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 14, стадия 14.2, бензиловый эфир (1,4,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)уксусной кислоты заменяло промежуточное соединение 14.1 и используя EtOH вместо MeOH/AcOH. ЖХ-МС (В): $t_R=0,15$ мин; $[M+H]^+$: 182,30.

Предшественник для примера 218. (3-Диметиламинометил-5-метил[1,2,4]триазол-1-ил)уксусная кислота.

Стадия 218.1. К суспензии этил ацетимидат гидрохлорида (492 мг) в MeCN (10 мл) добавляли Amberlyst A21 (1,12 г). Суспензию перемешивали при КТ в течение 15 мин, отфильтровывали и к фильтрату добавляли трет-бутил(2-гидразино-2-оксоэтил)метилкарбамат (0,761 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 92 ч и при 100°C в течение 8 ч и упаривали насухо. Остаток очищали с помощью CC (силикагель, EA/MeOH 1/0 до 9/1), получая трет-бутиловый эфир метил-(5-метил-1Н-[1,2,4]триазол-3-илметил)карбаминовой кислоты (520 мг, желтое масло). ЖХ-МС (В): $t_R=0,54$ мин;

[M+H]⁺: 227,08.

Стадия 218.2. К раствору трет-бутилового эфира метил-(5-метил-1Н-[1,2,4]триазол-3-илметил)карбаминовой кислоты (470 мг) в MeCN (20 мл) добавляли Cs₂CO₃ (677 мг), после этого добавляли бензил бромацетат (0,343 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи и упаривали насухо. Остаток ресуспендировали в DCM и промывали водой. Водн. слои экстрагировали DCM, объединенные орг. слои высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью СС (силикагель, Гепт/ЕА 1/1, затем DCM/MeOH 9/1), получая бензил 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)ацетат (290 мг, желтое масло). ЖХ-МС (В): t_R=0,83 мин; [M+H]⁺: 375,14.

¹H-ЯМР (CD₃OD): 7,39-7,35 (m, 5H); 5,24 (s, 2H); 5,09 (s, 2H); 4,43 (m, 2H); 2,89 (m, 3H); 2,41 (s, 3H); 1,44 (d, 9H).

Roesy сигнал наблюдали между CH₂ at 5,09 част./млн и CH₃ при 2,41 част./млн.

Стадия 218.3. Вос защитную группу бензил 2-(3-(((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)ацетата отщепляли с помощью метода, аналогичного описанному для примера 16 стадия 16.4, получая бензиловый эфир (5-метил-3-метиламинометил[1,2,4]триазол-1-ил)уксусной кислоты. ЖХ-МС (В): t_R=0,53 мин; [M+H]⁺: 275,08.

Стадия 218.4. Суспензию бензинового эфира 5-метил-3-метиламинометил[1,2,4]триазол-1-ил)уксусной кислоты (250 мг) и формальдегида (36,5% в воде, 27,4 мг) в DCM (8 мл) перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли NaBH(OAc)₃ (272 мг) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, разводили с помощью DCM и промывали водой. Водн. фазу экстрагировали с помощью DCM и упаривали в вакууме, получая бензиловый эфир (3-диметиламинометил-5-метил[1,2,4]триазол-1-ил)уксусной кислоты (150 мг, бесцветное масло). ЖХ-МС (В): t_R=0,54 мин; [M+H]⁺: 289,11.

Стадия 218.5. Конечное соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 14, стадия 14.2, бензиловый эфир (3-диметиламинометил-5-метил[1,2,4]триазол-1-ил)уксусной кислоты заменял промежуточное соединение 14.1 и используя EtOH вместо MeOH/AcOH. ЖХ-МС (В): t_R=0,15 мин; [M+H]⁺: 199,16.

ЖХ-МС данные для примеров 190-218 перечислены в таблице ниже. Используемые ЖХ-МС условия представляли собой ЖХ-МС (G).

№ Примера	Название	t _R	[M+H] ⁺
190	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-хинолин-8-ил-этанон	0,81	537,3
191	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(4-метил-пиразол-1-ил)-этанон	0,80	490,3
192	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(3,5-диметил-пиразол-1-ил)-этанон	0,79	504,3
193	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(3-трифторметил-пиразол-1-ил)-этанон	0,94	544,3
194	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-[1,2,4]триазол-1-ил-этанон	0,68	477,3
195	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-этанон	0,72	492,3
196	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-(5-фенил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-этанон	0,90	554,3
197	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил)-2-[1,2,3]триазол-2-ил-этанон	0,75	477,3
198	метиловый эфир 1-(2-((R)-4-[4-(1Н-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-	0,79	534,3

	пиперазин-1-ил]-2-оксо-этил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты		
199	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимдазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-(6-метил-пиридин-3-ил)-этанон	0,65	501,3
200	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимдазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-(2-[1,2,3]триазол-2-ил-фенил)-этанон	0,92	553,3
201	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимдазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-(3-[1,2,3]триазол-2-ил-фенил)-этанон	0,94	553,3
202	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимдазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-пиразоло[3,4-в]пиридин-2-ил)-этанон	0,68	527,3
203	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимдазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-(2-пиразол-1-ил-фенил)-этанон	0,91	552,3
204	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимдазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-(5-фенил-пиразол-1-ил)-этанон	0,94	552,3
205	1-(2-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимдазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-оксо-этил)-3,3-дифтор-1,3-дигидро-индол-2-он	0,97	577,3
206	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимдазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-этанон	0,63	527,3
207	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимдазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-(3-бром-[1,2,4]триазол-1-ил)-этанон	0,80	555,2
208	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимдазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-[2-(4-метил-пиперазин-1-ил)-фенил]-этанон	0,75	584,4
209	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимдазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)-этанон	0,59	545,3
210	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимдазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил)-этанон	0,58	545,2
211	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимдазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-(4-диметиламинометил-3-метил-пиразол-1-ил)-этанон	0,64	547,4
212	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимдазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-(5-метил-[1,2,4]триазол-1-ил)-этанон	0,68	491,3
213	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимдазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-(3-метил-[1,2,4]триазол-1-ил)-этанон	0,69	491,3
214	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимдазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-(4-диметиламинометил-3,5-диметил-пиразол-1-ил)-этанон	0,65	561,3
215	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимдазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-пиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил)-этанон	0,63	545,2
216	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимдазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-пиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил)-этанон	0,62	545,3
217	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимдазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-(1,4,6,7-тетрагидро-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ил)-этанон	0,63	531,4
218	1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимдазол-2-ил)-2-трифторметил-тиазол-5-ил]-2-метил-пиперазин-1-ил]-2-(3-диметиламинометил-5-метил-[1,2,4]триазол-1-ил)-этанон	0,64	548,4

Пример 219. 1-((R)-4-[4-(1Н-Бензоимдазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]-2-(4,6-диметилпиридин-2-ил)этанон.

219.1. 2-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)уксусная кислота.

К раствору диизопропиламида лития (2 М в ТГФ/Гепт/этилбензол, 5 мл) добавляли суспензию

2,4,6-коллидина (1,26 мл) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч и добавляли по каплям к раствору диэтилкарбоната (1,38 мл) в ТГФ (5 мл) в течение 15 мин. Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч. Добавляли LiOH раствор (1 М в воде, 28 мл), смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч и отфильтровывали. Фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (Х), получая 30 мг желтого масла в виде смеси региоизомеров. ЖХ-МС (Е): $t_R=0,17$ мин; $[M+H]^+$: 165,97.

219.2. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(4,6-диметилпиридин-2-ил)этанон.

К смеси промежуточного соединения 219.1 (30 мг) и промежуточного соединения 51.2 (80 мг) в ДМФА (3,1 мл) добавляли НАТУ (76 мг) и DIPEA (0,128 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч и добавляли PL-HCO₃ (1,87 ммоль/г, 200 мг). После перемешивания в течение 1 ч, смесь отфильтровывали, смолу промывали с помощью DCM и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (III), получая 5 мг светло-желтого масла. ЖХ-МС (G): $t_R=0,68$ мин; $[M+H]^+$: 515,3.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 10,1 (s, NH); 7,75 (d, 1H, 7,0 Гц); 7,51 (d, 1H, 6,8 Гц); 7,30 (m, 2H); 6,91 (s, 2H); 5,04 (s, 0,5H); 4,68 (d, 0,5H); 4,24-3,69 (m, 5,5H); 3,49 (m, 0,5H); 3,06 (d, 0,5H); 2,93-2,82 (m, 1H); 2,69 (m, 0,5H); 2,54 (s, 6H); 1,66 (d, 1,5H); 1,56 (d, 1,5H).

Пример 220. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)этанон.

Это соединение получали в виде второго региоизомера после очистки путем препаративной ЖХ-МС, как описано в примере 219 стадия 219.2 (4 мг, светло желтое масло). ЖХ-МС (G): $t_R=0,67$ мин; $[M+H]^+$: 515,3.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 10,0 (s, NH); 7,75 (m, 1H); 7,49 (m, 1H); 7,30 (m, 2H); 7,03 (m, 1H); 6,89 (s, 1H); 5,01 (s, 0,5H); 4,66 (m, 1H); 4,15 (m, 0,5H); 4,04-3,75 (m, 4,5H); 3,46 (m, 0,5H); 2,98 (m, 0,5H); 2,89-2,79 (m, 1H); 2,72 (m, 0,5H); 2,49 (d, 3H); 2,31 (s, 3H); 1,57 (m, 3H).

Пример 221. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(4-пиперидин-4-ил-пиразол-1-ил)этанон.

221.1. трет-Бутиловый эфир 4-(1-карбоксиметил-1H-пиразол-4-ил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты.

Смесь 2-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (867 мг), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (1,2 г) и Pd(PPh₃)₄ (232 мг) в диоксане (15 мл) и нас. K₂CO₃ (7,5 мл) нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения добавляли ЕА и смесь промывали водой и соевым раствором. Объединенные водн. слои подкисляли до pH 2 с помощью NaHSO₄ и экстрагировали ЕА. Орг. слои со второй экстракции высушивали (MgSO₄), отфильтровывали и упаривали в вакууме, получая 1,05 г коричневой смолы, которую использовали без очистки. ЖХ-МС (B): $t_R=0,72$ мин; $[M+H]^+$: 308,26.

221.2. 2-(4-(1-(трет-Бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)уксусная кислота.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 14, стадия 14.2, промежуточное соединение 221.1 заменяло промежуточное соединение 14.1 и используя EtOH вместо MeOH/AcOH. ЖХ-МС (B): $t_R=0,72$ мин; $[M+H]^+$: 310,10.

221.3. трет-Бутиловый эфир 4-[1-(2-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 51.2 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 221.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (B): $t_R=0,85$ мин; $[M+H]^+$: 658,99.

221.4. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(4-пиперидин-4-ил-пиразол-1-ил)этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 113, стадия 113.4, промежуточное соединение 221.3 заменяло промежуточное соединение 113.3. ЖХ-МС (G): $t_R=0,64$ мин; $[M+H]^+$: 559,4.

Пример 222. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-[4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиразол-1-ил]этанон.

Это соединение получали, используя метод, аналогичный описанному для предшественника для примера 209 стадия 209.4, пример 221 заменял бензиловый эфир (4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)уксусной кислоты. ЖХ-МС (G): $t_R=0,64$ мин; $[M+H]^+$: 573,5.

Пример 223. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-диметиламинометилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

223.1. трет-Бутиловый эфир (R)-4-(2-диметиламинометил-4-метоксикарбонилтиазол-5-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение получали, используя метод, аналогичный описанному для предшественника для примера 211 стадия 211.2, промежуточное соединение 16.1 заменяло этиловый эфир (3-метилпиразол-1-ил)уксусной кислоты. Однако осуществляли СС очистку (Biotage, SNAP 25g картридж, растворитель А:

DCM; растворитель В: DCM/MeOH 8/2; градиент в %В: 0 для 2CV, 0 до 10 над 5CV, 10 для 3CV, 10 до 20 над 5CV, 20 для 3CV, 20 до 30 над 5CV, 30 для 3CV). ЖХ-МС (С): $t_R=0,58$ мин; $[M+H]^+$: 399,41.

223.2. трет-Бутиловый эфир (R)-4-(4-карбокси-2-диметиламинометилтиазол-5-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

К раствору промежуточного соединения 223,1 (200 мг) в MeOH/EtOH (0,7 мл/1 мл) добавляли суспензию LiOH (моногидрат, 23,2 мг) в воде (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 19 ч и упаривали в вакууме, получая 220 мг бежевого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (В): $t_R=0,59$ мин; $[M+H]^+$: 385,05.

223.3. трет-Бутиловый эфир (R)-4-[4-(1Н-бензоимидазол-2-ил)-2-диметиламинометилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.3, промежуточное соединение 223.2 заменяло промежуточное соединение 16.2. ЖХ-МС (С): $t_R=0,54$ мин; $[M+H]^+$: 457,57.

223.4. [4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-5-((R)-3-метилпиперазин-1-ил)тиазол-2-илметил]диметиламин.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.4, промежуточное соединение 223.3 заменяло промежуточное соединение 16.3. ЖХ-МС (С): $t_R=0,27$ мин; $[M+H]^+$: 357,40.

223.5. 1-{(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-диметиламинометилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанол.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 223.4 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 14.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (G): $t_R=0,47$ мин; $[M+H]^+$: 516,3.

Пример 224. 3-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-5-[(R)-3-метил-4-(2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-ацетил)пиперазин-1-ил]тиазол-2-ил]пропионовую кислоту.

224.1. трет-Бутиловый эфир (R)-4-[4-(2-аминофенилкарбамоил)-2-бром-тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 80.1 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту и о-фенилендиамин заменял промежуточное соединение 1.4. ЖХ-МС (В): $t_R=0,89$ мин; $[M+H]^+$: 496,43.

224.2. трет-Бутиловый эфир (R)-4-[4-(2-аминофенилкарбамоил)-2-((E)-2-карбоксивинил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

Смесь (E)-этил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)акрилата (1,81 г), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (551 мг), промежуточного соединения 224.1 (3,9 г) в ДМФА (70 мл) и 1 М Na₂CO₃ (39,3 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере аргона в течение 24 ч. Реакционной смеси предоставляли возможность охладиться, разводили с помощью ЕА и промывали с помощью лимонную кислоту (10%), воды и солевого раствора. Водн. слой экстрагировали ЕА. Объединенные орг. слои высушивали над MgSO₄, отфильтровывали и упаривали насухо, получая 6,33 г коричневого масла. СС (Biotage, SNAP 100g картридж, растворитель А: DCM; растворитель В: DCM/MeOH 8/2; градиент в %В: 5 для 4CV, 5 до 15 над 4CV, 15 для 5CV; вторая СС: SNAP 50g картридж, растворитель А: DCM; растворитель В: DCM/MeOH 8/2; градиент в %В: 5 для 5CV, 5 до 15 над 10CV, 15 для 5CV) обеспечивала получение 702 мг коричневой смолы. ЖХ-МС (В): $t_R=0,78$ мин; $[M+H]^+$: 488,54.

224.3. трет-Бутиловый эфир (R)-4-[4-{2-аминофенилкарбамоил)-2-(2-карбоксиэтил)тиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 14, стадия 14.2, промежуточное соединение 224.2 заменяло промежуточное соединение 14.1 и используя EtOH вместо MeOH/AcOH. ЖХ-МС (В): $t_R=0,76$ мин; $[M+H]^+$: 490,56.

224.4. 3-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-5-((R)-3-метилпиперазин-1-ил)тиазол-2-ил]пропионовая кислота.

Суспензию промежуточного соединения 224.3 (182 мг) в AcOH (2 мл) нагревали при 90°C в течение 17 ч и упаривали насухо. Остаток ресуспендировали в HCl (4 М в диоксане, 2 мл) и воде (1 мл) и перемешивали при КТ в течение 1,5 ч. Смесь упаривали в вакууме, получая 157 мг коричневой пены. ЖХ-МС (В): $t_R=0,46$ мин; $[M+H]^+$: 372,30.

224.5. 3-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-5-[(R)-3-метил-4-(2-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил-ацетил)пиперазин-1-ил]тиазол-2-ил]пропионовую кислоту.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 219, стадия 219.2, промежуточное соединение 224.4 заменяло промежуточное соединение 51.2 и 2-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)уксусная кислота заменяла промежуточное соединение 219.1. Однако не осуществляли обработки с PL-NHCO₃. ЖХ-МС (G): $t_R=0,65$ мин; $[M+H]^+$: 530,4.

Пример 225. 1-{(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)-2-гидроксиметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанол.

225.1. трет-Бутиловый эфир (R)-4-(2-гидроксиметил-4-метоксикарбонилтиазол-5-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

Суспензию промежуточного соединения 16.2 (150 мг) в ТГФ (2 мл) в атмосфере аргона охлаждали до -78°C и добавляли диизопропиламид лития (2 М в ТГФ/Гепт/этилбензол, 0,23 мл), после этого через 3 мин. ДМФА (0,068 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч и порциями добавляли NaBH_4 (33,2 мг). Продолжали перемешивать при -78°C в течение 1,5 ч. Добавляли лимонную кислоту (10%), смесь позволяли нагреться до КТ и экстрагировали ЕА. Орг. слою промывали с помощью лимонную кислоту и солевой раствор, высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и упаривали в вакууме. СС (Biotage, SNAP 10g картридж, растворитель А: DCM; растворитель В: MeOH; градиент в %В: 1 для 5CV, 1 до 3 над 3CV, 3 для 5CV), получая 120 мг желтого твердого вещества (содержит 65% исходного материала) использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (В): $t_R=0,76$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 372,31.

225.2. трет-Бутиловый эфир (R)-4-(4-карбокси-2-гидроксиметилтиазол-5-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.2, промежуточное соединение 225.1 заменяло промежуточное соединение 1.1 и используя MeOH вместо EtOH и 1 М NaOH вместо 2 М NaOH. Не осуществляли очистку и следовательно, чистота соединения составляла 35%. ЖХ-МС (В): $t_R=0,68$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 358,34.

225.3. трет-Бутиловый эфир (R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-гидроксиметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.3, промежуточное соединение 225.2 заменяло промежуточное соединение 16.2. ЖХ-МС (В): $t_R=0,69$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 430,49.

225.4. [4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-5-((R)-3-метилпиперазин-1-ил)тиазол-2-ил]метанол.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.4, промежуточное соединение 225.3 заменяло промежуточное соединение 16.3. ЖХ-МС (В): $t_R=0,41$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 330,45.

225.5. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-гидроксиметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанол.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 225.4 заменяло промежуточное соединение 1.4 и промежуточное соединение 14.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (G): $t_R=0,51$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 489,3.

Пример 226. 1-{4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанол.

Это соединение получали за пять стадий согласно методу, описанному в примере 51, промежуточное соединение 38.1 заменяло промежуточное соединение 50.1 на стадии 51.1. ЖХ-МС (G): $t_R=0,66$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 513,2.

Пример 227. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-диметиламинометилпиперазин-1-ил}-2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)этанол.

227.1. 2-Трифторметилтиазол-4-карбоновая кислота.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.2, этил 2-(трифторметил)тиазол-4-карбоксилат заменял промежуточное соединение 16.1. При осуществлении обычной обработки, pH водн. фазы доводили до pH 2 перед экстракцией. ЖХ-МС (В): $t_R=0,66$ мин.

^1H -ЯМР (CD_3OD): 8,71 (s, 1H).

227.2. 5-Бром-2-трифторметилтиазол-4-карбоновая кислота.

К раствору промежуточного соединения 227.1 (3,2 г) в безводном ТГФ (60 мл) в атмосфере аргона, охлажденном до -78°C , добавляли бутил литий (1,6 М в гексане, 21,3 мл) по каплям в течение 15 мин таким образом, чтобы внутренняя температура не превышала -60°C . После этого по каплям добавляли суспензию брома (0,92 мл) в циклогексане (8 мл) для поддержания внутренней температуры -60°C . Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч и осторожно закачивали путем добавления воды (50 мл). Лимонную кислоту (10%) добавляли до достижения pH 2 и смесь экстрагировали с помощью ЕА. Орг. слою промывали соевым раствором, высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и упаривали в вакууме, получая 4,15 г коричневого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (В): $t_R=0,67$ мин. F-ЯМР (CD_3OD): -63,57 част./млн.

227.3. (2-Аминофенил)амид 5-бром-2-трифторметилтиазол-4-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 227.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту и о-фенилендиамин заменял промежуточное соединение 1.4. ЖХ-МС (В): $t_R=0,80$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 365,82.

227.4. 4-Бензиловый эфир 1-трет-бутиловый эфир (S)-2-гидроксиметилпиперазин-1,4-дикарбоновой кислоты.

К раствору (S)-1-Вос-2-гидроксиметилпиперазина (500 мг) в DCM (15 мл) добавляли NaHCO_3 (369 мг), воду (3 мл) и бензил хлорформат (0,464 мл) при КТ. Полученную эмульсию интенсивно перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разводили водой и экстрагировали DCM. Объединенные орг. слою

высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью СС (Biotage, SNAP 25g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: ЕА; градиент в %В: 50 для 6CV, 50 до 70 над 3CV, 70 для 2CV), получая 714 мг бесцветного масла. ЖХ-МС (В): $t_R=0,82$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 350,94.

227.5. 4-Бензиловый эфир 1-трет-бутиловый эфир (S)-2-формилпиперазин-1,4-дикарбоновой кислоты.

К раствору промежуточного соединения 227.4 (697 мг) и DIPEA (1,02 мл) в DCM (35 мл) в атмосфере аргона добавляли по каплям суспензию комплекса триоксид серы пиридин (711 мг) в ДМСО (2,82 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 67 ч, разводили с помощью DCM и промывали водой. Водн. слой экстрагировали DCM. Объединенные орг. слой высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и упаривали в вакууме, получая 772 мг желтого масла, использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (В): $t_R=0,90$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 349,13.

227.6. 4-Бензиловый эфир 1-трет-бутиловый эфир (R)-2-диметиламинотетрагидропиримидин-1,4-дикарбоновой кислоты.

Суспензию промежуточного соединения 227.5 (761 мг), диметиламина (2 М в ТГФ, 2,19 мл) и AcOH (0,125 мл) в DCM (16 мл) перемешивали в течение ночи при КТ. Добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (653 мг), полученную смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч, разводили с помощью DCM и промывали водой. Водн. слой экстрагировали DCM. Объединенные орг. слой высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью СС (Biotage, SNAP 25g картридж, растворитель А: DCM; растворитель В: DCM/MeOH 8/2 + 0,1% ТЕА; градиент в %В: 5 для 7CV, 5 до 25 над 2CV, 25 для 3CV), получая 607 мг желтого масла. ЖХ-МС (В): $t_R=0,68$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 378,56.

227.7. трет-Бутиловый эфир (S)-2-диметиламинотетрагидропиримидин-1-карбоновой кислоты.

В колбу, содержащую промежуточное соединение 227.6 (592 мг), в атмосфере аргона добавляли Pd/C (10%, 332 мг), после этого добавляли DIPEA (0,268 мл) и EtOH (7 мл). Колбу откачивали и снова заполняли аргоном три раза, после этого откачивали и снова заполняли водородом два раза. Реакционную смесь перемешивали при КТ в атмосфере водорода в течение 5 ч, фильтровали через целит и целит промывали с помощью MeOH. Фильтрат упаривали и высушивали в вакууме, получая 333 мг бесцветного масла, которое использовали без очистки. ЖХ-МС (В): $t_R=0,27$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 244,22.

227.8. трет-Бутиловый эфир (R)-4-[4-(2-аминофенилкарбамоил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-диметиламинотетрагидропиримидин-1-карбоновой кислоты.

Суспензию промежуточного соединения 227.3 (489 мг), промежуточное соединение 227.7 (325 мг) и DIPEA (0,343 мл) в MeCN (10 мл) нагревали при 80°C в течение 5 дней. После охлаждения реакционную смесь разводили ЕА и промывали водой и соевым раствором. Водн. фазы экстрагировали ЕА. Объединенные орг. слой высушивали над MgSO_4 , отфильтровывали и упаривали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью СС (Biotage, SNAP 25g картридж, растворитель А: DCM; растворитель В: DCM/MeOH 8/2; градиент в %В: 5 для 3CV, 5 до 15 над 1CV, 15 для 5CV, 15 до 25 над 2CV, 25 для 5CV, 25 до 50 над 3CV, 50 для 2CV), получая 382 мг темно-желтой пены. ЖХ-МС (В): $t_R=0,75$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 528,84.

227.9. трет-Бутиловый эфир (R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-диметиламинотетрагидропиримидин-1-карбоновой кислоты.

Суспензию промежуточного соединения 227.8 (362 мг) в AcOH (4 мл) перемешивали при 90°C в течение 2,5 ч. Смесь упаривали насухо и остаток очищали с помощью СС (Biotage, SNAP 10g картридж, растворитель А: DCM; растворитель В: DCM/MeOH 8/2; градиент в %В: 25 для 8CV, 25 до 50 над 3CV, 50 для 3CV), получая 270 мг желтого твердого вещества. ЖХ-МС (В): $t_R=0,74$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 510,96.

227.10. {(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]пиперазин-2-илметил}диметиламин.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.4, промежуточное соединение 227.9 заменяло промежуточное соединение 16.3. ЖХ-МС (В): $t_R=0,52$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 411,01.

227.11. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-диметиламинотетрагидропиримидин-1-ил}-2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)этанол.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 227.10 заменяло промежуточное соединение 1.4 и (3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)уксусная кислота заменяла бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (G): $t_R=0,64$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 548,4.

Пример 228. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-диметиламинотетрагидропиримидин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанол.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 227, стадия 227.10, промежуточное соединение 14.2 заменяло (3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)уксусную кислоту. ЖХ-МС (G): $t_R=0,67$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 570,3.

Пример 229. 1-{(R)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-диметиламинотетрагидропиримидин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанол.

229.1. трет-Бутиловый эфир (S)-2-гидроксиметил-4-(4-метоксикарбонилтиазол-5-ил)пиперазин-1-

карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.1, (S)-1-Вос-2-гидроксиметилпиперазин заменял 1-Вос-пиперазин. ЖХ-МС (В): $t_R=0,71$ мин; $[M+H]^+$: 358,16.

229.2. трет-Бутиловый эфир (S)-2-формил-4-(4-метоксикарбонилтиазол-5-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 227, стадия 227.5, промежуточное соединение 229.1 заменяло промежуточное соединение 227.4. ЖХ-МС (В): $t_R=0,78$ мин; $[M+H]^+$: 356,09.

229.3. трет-Бутиловый эфир (R)-2-диметиламинометил-4-(4-метоксикарбонилтиазол-5-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 227, стадия 227.6, промежуточное соединение 229.2 заменяло промежуточное соединение 227.5. ЖХ-МС (В): $t_R=0,59$ мин; $[M+H]^+$: 385,04.

229.4. {(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-2-илметил}диметиламин.

Это соединение получали за три стадии согласно методу, описанному в примере 16 стадия 16.2 до 16.4, промежуточное соединение 229.3 заменяло промежуточное соединение 16.1 и используя MeOH вместо EtOH на стадии 16.2. ЖХ-МС (В): $t_R=0,68$ мин; $[M+H]^+$: 378,56.

229.5. 1-{(R)-4-[4-(1Н-Бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]-2-диметиламинометилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 229.4 заменяло промежуточное соединение 1.4, промежуточное соединение 14.2 заменяло бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту и используя ДМФА вместо DCM. ЖХ-МС (G): $t_R=0,45$ мин; $[M+H]^+$: 502,4.

Пример 230. 2-(3,5-Диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-{(R)-4-[4-(4-фтор-1Н-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}этанон.

230.1. Метилловый эфир 5-бром-2-трифторметилтиазол-4-карбоновой кислоты.

Это соединение получали, используя метод, аналогичный описанному для предшественника для примера 211 стадия 211.1, промежуточное соединение 227.2 заменяло (3-метил-1Н-пиразол-1-ил)уксусную кислоту, используя MeOH вместо EtOH и нагревали при 70°C. ЖХ-МС (В): $t_R=0,83$ мин. F-ЯМР (CD_3OD): -63,59 част./млн (s).

230.2. трет-Бутиловый эфир (R)-4-(4-метоксикарбонил-2-трифторметилтиазол-5-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 227, стадия 227.8, промежуточное соединение 230.1 заменяло промежуточное соединение 227.3 и (R)-1-N-Вос-2-метилпиперазин заменял промежуточное соединение 227.7. ЖХ-МС (В): $t_R=0,97$ мин; $[M+H]^+$: 409,90.

230.3. Метилловый эфир 5-((R)-3-Метилпиперазин-1-ил)-2-трифторметилтиазол-4-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.4, промежуточное соединение 230.2 заменяло промежуточное соединение 16.3. ЖХ-МС (В): $t_R=0,52$ мин; $[M+H]^+$: 309,97.

230.4. Метилловый эфир 5-{(R)-4-[2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)ацетил]-3-метилпиперазин-1-ил}-2-трифторметилтиазол-4-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.5, промежуточное соединение 230.3 заменяло промежуточное соединение 1.4 и (3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)уксусная кислота заменяла бензоимидазол-1-ил-уксусную кислоту. ЖХ-МС (В): $t_R=0,68$ мин; $[M+H]^+$: 446,92.

230.5. 5-{(R)-4-[2-(3,5-Диметил[1,2,4]триазол-1-ил)ацетил]-3-метилпиперазин-1-ил}-2-трифторметилтиазол-4-карбоновая кислота.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.2, промежуточное соединение 230.4 заменяло промежуточное соединение 1.1, используя MeOH вместо EtOH и 1 М NaOH вместо 2 М NaOH. Кроме того, обработку осуществляли с использованием лимонной кислоты (10%) вместо 2 М HCl. ЖХ-МС (В): $t_R=0,60$ мин; $[M+H]^+$: 433,00.

230.6. 5-{(R)-4-[2-(3,5-Диметил[1,2,4]триазол-1-ил)ацетил]-3-метилпиперазин-1-ил}-2-трифторметилтиазол-4-карбоновой кислоты (2-амино-3-фторфенил)амид.

К смеси промежуточного соединения 230,5 (50 мг) и 3-фторбензол-1,2-диамина (15 мг) в ДМФА (0,65 мл) добавляли НАТУ (52,8 мг) и DIPEA (0,061 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч, разводили с помощью DCM и промывали с помощью $NaHCO_3$. Орг. фазу упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (VI), получая 30 мг бежевого твердого вещества в виде смеси двух региоизомеров. ЖХ-МС (В): $t_R=0,75$ мин и 0,77 мин; $[M+H]^+$: 541,07.

230.7. 2-(3,5-Диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-{(R)-4-[4-(4-фтор-1Н-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}этанон.

Суспензию промежуточного соединения 230.6 (30 мг) в HCl (2 М, 1,5 мл) перемешивали при 95°C в течение 2 ч и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (V), получая 25 мг бежевого твердого вещества. ЖХ-МС (G): $t_R=0,88$ мин; $[M+H]^+$: 523,3.

Пример 231. 1-{(R)-4-[4-(4,5-Дифтор-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)этанол.

Это соединение получали за две стадии согласно методу, описанному в примере 230 стадии 230.6 и 230.7, 1,2-диамино-3,4-дифторбензол заменял 3-фторбензол-1,2-диамин на стадии 230.6. ЖХ-МС (G): $t_R=0,93$ мин; $[M+H]^+$: 541,3.

Пример 232. 2-(3,5-Диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-{(R)-2-метил-4-[2-трифторметил-4-(4-трифторметил-1H-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}этанол.

Это соединение получали за две стадии согласно методу, описанному в примере 230 стадии 230.6 и 230.7, 2,3-диаминобензотрифторид заменял 3-фторбензол-1,2-диамин на стадии 230.6. ЖХ-МС (G): $t_R=1,00$ мин; $[M+H]^+$: 573,3.

Пример 233. 2-(3,5-Диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-{(R)-2-метил-4-[4-(6-морфолин-4-ил-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}этанол.

233.1. 5-Морфолин-4-ил-2-нитрофениламин.

К раствору морфолина (0,88 мл) и 5-хлор-2-нитроанилина (1,76 г) в ДМФА (50 мл) добавляли ТЕА (2,78 мл). Смесь перемешивали при 120°C в течение ночи, охлаждали и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью СС (Biotage, SNAP 50g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: ЕА; градиент в %В: 10 для 3CV, 10 до 30 над 6CV, 30 для 2CV, 30 до 50 над 4CV, 50 для 6CV), получая 380 мг желтого порошка. ЖХ-МС (В): $t_R=0,69$ мин; $[M+H]^+$: 224,15.

233.2. 4-Морфолин-4-ил-бензол-1,2-диамин.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 14, стадия 14.2, промежуточное соединение 233.1 заменяло промежуточное соединение 14.2 и используя EtOH вместо MeOH/AcOH. ЖХ-МС (В): $t_R=0,68$ мин.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 6,67 (d, 1H, 8,3 Гц); 6,38 (d, 1H, 2,5 Гц); 6,33 (dd, 1H, 2,2 Гц и 8,3 Гц); 3,86 (m, 4H); 3,04 (m, 4H).

233.3. 2-(3,5-Диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-{(R)-2-метил-4-[4-(6-морфолин-4-ил-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}этанол.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 181, стадия 181.5, промежуточное соединение 233.2 заменяло промежуточное соединение 181.4, промежуточное соединение 230.5 заменяло промежуточное соединение 179.2. ЖХ-МС (G): $t_R=0,65$ мин; $[M+H]^+$: 590,4.

Пример 234. 2-(3,5-Диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-{(R)-2-метил-4-[4-(6-[1,2,4]триазол-1-ил-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}этанол.

234.1. N-(2-Нитро-4-[1,2,4]триазол-1-ил-фенил)ацетамид.

1-(4'-Аминофенил)-1,2,4-триазол (500 мг) добавляли к уксусному ангидриду (2,3 мл) в течение 10 мин и смесь охлаждали до 10°C. HNO₃ (65% в воде, 0,65 мл) добавляли медленно для поддержания температуры реакционной смеси ниже 15°C. После окончания добавления реакционной смеси позволяли нагреться до КТ в течение 1 ч, закачивали ледяной водой и перемешивали в течение 10 мин. Полученную смесь подщелачивали с помощью водн. NH₄OH (25%) до pH 12 и экстрагировали DCM. Фазы разделяли и орг. фазу упаривали в вакууме. Остаток ресуспендировали в H₂SO₄ (2 мл), полученный раствор охлаждали до 0°C и добавляли HNO₃ ((65% в воде, 0,3 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и вливали в лед. После перемешивания в течение 10 мин добавляли водн. NH₄OH (25%) до pH 2 и смесь экстрагировали с помощью DCM. Орг. слой упаривали в вакууме, получая 130 мг оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС (В): $t_R=0,61$ мин; $[M+H]^+$: 248,09.

234.2. 2-Нитро-4-[1,2,4]триазол-1-ил-фениламин.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 181, стадия 181.3, промежуточное соединение 234.1 заменяло промежуточное соединение 181.2. ЖХ-МС (В): $t_R=0,62$ мин; $[M+H]^+$: 206,07.

234.3. 4-[1,2,4]Триазол-1-ил-бензол-1,2-диамин.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 165, стадия 165.2, промежуточное соединение 234.2 заменяло промежуточное соединение 165.1 и используя EtOH вместо EtOH/вода. ЖХ-МС (В): $t_R=0,35$ мин; $[M+H]^+$: 176,27.

234.4. 2-(3,5-Диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-{(R)-2-метил-4-[4-(6-[1,2,4]триазол-1-ил-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}этанол.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 181, стадия 181.5, промежуточное соединение 234.3 заменяло промежуточное соединение 181.4, промежуточное соединение 230.5 заменяло промежуточное соединение 179.2 и используя ДМФА вместо DCM. ЖХ-МС (G): $t_R=0,73$ мин; $[M+H]^+$: 572,3.

Пример 235. 1-[2-(5-{(R)-4-[2-(3,5-Диметил[1,2,4]триазол-1-ил)ацетил]-3-метилпиперазин-1-ил]-2-трифторметилтиазол-4-ил)-3H-бензоимидазол-5-ил]пирролидин-2-он.

235.1. 1-(4-Амино-3-нитрофенил)пирролидин-2-он.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 102, стадия 102.1, 1-(4-аминофенил)-2-пирролидон заменял 4-(2-метоксиэтокси)анилин. ЖХ-МС (В): $t_R=0,56$ мин; $[M+H]^+$: 222,13.

235.2. 1-(3,4-Диаминофенил)пирролидин-2-он.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 165, стадия 165.2, промежуточное соединение 235.1 заменяло промежуточное соединение 165.1 и используя EtOH вместо EtOH/вода. ЖХ-МС (В): $t_R=0,25$ мин; $[M+H]^+$: 192,17.

235.3. 1-[2-(5-{(R)-4-[2-(3,5-Диметил[1,2,4]триазол-1-ил)ацетил]-3-метилпиперазин-1-ил}-2-трифторметилтиазол-4-ил)-3Н-бензоимидазол-5-ил]пирролидин-2-он.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 181, стадия 181.5, промежуточное соединение 235.2 заменяло промежуточное соединение 181.4, промежуточное соединение 230.5 заменяло промежуточное соединение 179.2 и используя ДМФА вместо DCM. ЖХ-МС (G): $t_R=0,68$ мин; $[M+H]^+$: 588,4.

Пример 236. 2-(3,5-Диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-{4-[6-(5-метил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-1Н-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}пиперазин-1-ил)этанон.

236.1. N-[4-(5-Метил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-2-нитрофенил]ацетамид.

4-(5-Метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)анилин (500 мг) добавляли к уксусному ангидриду (2,1 мл) в течение 10 мин и смесь охлаждали до 10°C. HNO₃ (65% в воде, 0,59 мл) добавляли медленно для поддержания температуры реакционной смеси ниже 15°C. После окончания добавления реакционной смеси позволяли нагреться до КТ в течение 1 ч, закаливали ледяной водой и перемешивали в течение 10 мин. Полученную смесь подщелачивали с помощью водн. NH₄OH (25%) до pH 12 и экстрагировали DCM. Фазы разделяли и орг. фазу упаривали в вакууме. ЖХ-МС (В): $t_R=0,75$ мин; $[M]^+$: 262,05.

236.2. 4-(5-Метил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-2-нитрофениламин.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 181, стадия 181.3, промежуточное соединение 236.1 заменяло промежуточное соединение 181.2. ЖХ-МС (В): $t_R=0,75$ мин; $[M+H]^+$: 220,03.

236.3. 4-(5-Метил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)бензол-1,2-диамин.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 165, стадия 165.2, промежуточное соединение 236.2 заменяло промежуточное соединение 165.1 и используя EtOH вместо EtOH/вода. ЖХ-МС (В): $t_R=0,44$ мин; $[M+H]^+$: 191,15.

236.4. 2-(3,5-Диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-{4-[6-(5-метил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-1Н-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}пиперазин-1-ил)этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 181, стадия 181.5, промежуточное соединение 236.3 заменяло промежуточное соединение 181.4, промежуточное соединение 230.5 заменяло промежуточное соединение 179.2 и используя ДМФА вместо DCM. ЖХ-МС (G): $t_R=0,84$ мин; $[M+H]^+$: 587,3.

Пример 237. 2-(3,5-Диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-{4-[6-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}пиперазин-1-ил)этанон.

237.1. 4-(1-Метилпиперидин-4-ил)бензол-1,2-диамин.

Это соединение получали за три стадии согласно методу, описанному в примере 236 стадии 236.1-236.3, 4-(1-метилпиперидин-4-ил)анилин заменял 4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)анилин на стадии 236.1. ЖХ-МС (В): $t_R=0,17$ мин; $[M+H]^+$: 206,10.

237.2. 2-(3,5-Диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-{4-[6-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}пиперазин-1-ил)этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 181, стадия 181.5, промежуточное соединение 237.1 заменяло промежуточное соединение 181.4, промежуточное соединение 230.5 заменяло промежуточное соединение 179.2 и используя ДМФА вместо DCM. ЖХ-МС (G): $t_R=0,58$ мин; $[M+H]^+$: 602,5.

Пример 238. 2-(3,5-Диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-{4-[6-(тетрагидропиран-4-ил)-1Н-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}пиперазин-1-ил)этанон.

238.1. 2-Нитро-4-(тетрагидропиран-4-ил)фениламин.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 102, стадия 102.1, 4-(тетрагидропиран-4-ил)фениламин заменял 4-(2-метоксиэтокси)анилин. ЖХ-МС (В): $t_R=0,76$ мин; $[M+H]^+$: 223,06.

238.2. 4-(Тетрагидропиран-4-ил)бензол-1,2-диамин.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 101, стадия 101.1, промежуточное соединение 238.1 заменяло 2-(4-амино-3-нитрофенокси)этан-1-ол. ЖХ-МС (В): $t_R=0,55$ мин; $[M+H]^+$: 193,19.

238.3. 2-(3,5-Диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-{4-[6-(тетрагидропиран-4-ил)-1Н-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}пиперазин-1-ил)этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 163, промежуточное соединение 238.2 заменяло промежуточное соединение 102.2, промежуточное соединение

230.5 заменяло промежуточное соединение 147.3 и используя ДМФА вместо DCM. ЖХ-МС (G): $t_R=0,72$ мин; $[M+H]^+$: 589,4.

Пример 239. 1-((R)-4-{4-[5-(2-Амино-этил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)этанон.

239.1. Бензиловый эфир [2-(4-амино-3-нитрофенил)этил]карбаминовой кислоты.

В колбу загружали 4-бром-2-нитроанилин (505 мг), (2-(((бензилокси)карбонил)амино)этил)трифторборат калия (745 мг), $Pd(OAc)_2$ (25,3 мг), 2-(дициклогексилфосфино)-2',6'-диметоксибифенил (94,6 мг) и Cs_2CO_3 (2,2 г) в диоксане/воде (20 мл/2 мл). Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 92 ч, охлаждали, разводили с помощью ЕА и промывали водой и соевым раствором. Водн. слои экстрагировали ЕА, объединенные орг. слои высушивали ($MgSO_4$), отфильтровывали и упаривали насухо. Остаток очищали с помощью СС (Biotage, SNAP 25g картридж, растворитель А: Гепт; растворитель В: ЕА; градиент в %В: 10 для 3CV, 10 до 30 над 3CV, 30 для 4CV, 30 до 50 над 3CV, 50 для 5CV), получая 143 мг красного масла. ЖХ-МС (B): $t_R=0,85$ мин; $[M]^+$: 316,07.

239.2. Бензиловый эфир [2-(3,4-диаминофенил)этил]карбаминовой кислоты.

К раствору промежуточного соединения 239,1 (94 мг) в ДМФА/MeOH (1 мл/1 мл) добавляли дитионит натрия (307 мг), после этого добавляли воду (0,4 мл). Полученную оранжевую суспензию перемешивали при КТ в течение 73 ч, разводили ЕА и промывали с помощью нас. Na_2CO_3 , воды и соевого раствора. Водн. слои экстрагировали ЕА, объединенные орг. слои высушивали ($MgSO_4$), отфильтровывали и упаривали насухо. Остаток очищали с помощью СС (Biotage, SNAP 10g картридж, растворитель А: DCM; растворитель В: DCM/MeOH 8/2; градиент в %В: 15 для 7CV, 15 до 25 над 3CV, 25 для 5CV), получая 29 мг коричневой смолы. ЖХ-МС (B): $t_R=0,58$ мин; $[M+H]^+$: 286,18.

239.3. Бензиловый эфир {2-[2-(5-{(R)-4-[2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)ацетил]-3-метилпиперазин-1-ил}-2-трифторметилтиазол-4-ил)-1H-бензоимидазол-5-ил]этил}карбаминовой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 163, промежуточное соединение 239.2 заменяло промежуточное соединение 102.2, промежуточное соединение 230.5 заменяло промежуточное соединение 147.3 и используя ДМФА вместо DCM. ЖХ-МС (B): $t_R=0,74$ мин; $[M+H]^+$: 681,87.

239.4. 1-((R)-4-{4-[5-(2-Амино-этил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 101, стадия 101.1, промежуточное соединение 239.3 заменяло 2-(4-амино-3-нитрофенокси)этан-1-ол. ЖХ-МС (G): $t_R=0,56$ мин; $[M+H]^+$: 548,4.

Пример 240. 2-(3,5-Диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-{(R)-2-метил-4-[4-(6-пиперидин-4-ил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил]пиперазин-1-ил}этанон.

240.1. трет-Бутиловый эфир 4-трифторметансульфонилокси-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты.

К раствору 1-Вос-4-пиперидона (3 г) в ТГФ (40 мл), охлажденному до $-78^\circ C$, добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1 М в ТГФ, 15 мл). Реакционную смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 30 мин и добавляли по каплям суспензию 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (5,3 г) в ТГФ (10 мл). Реакционной смеси позволяли нагреться до КТ в течение 4 ч и дополнительно перемешивали при КТ в течение 48 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью Et_2O . Орг. слои высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и упаривали в вакууме, получая 5,3 г желтого масла, которое использовали без очистки и не характеризовали.

240.2. трет-Бутиловый эфир 4-(3,4-диаминофенил)-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоновой кислоты.

К раствору промежуточного соединения 240.1 (840 мг) в ДМФА (18 мл) добавляли пинаколовый эфир 3,4-диаминофенилбороновой кислоты (594 мг), K_3PO_4 (1,08 г) и аддукт дихлор(1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен) палладий (II) дихлорметан (104 мг). Полученную смесь дегазировали и нагревали в атмосфере аргона в микроволновой печи при $85^\circ C$ в течение 3 ч. Добавляли воду/DCM. Фазы разделяли, орг. слой высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (III), получая 85 мг коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (B): $t_R=0,63$ мин; $[M+H]^+$: 290,01.

240.3. трет-Бутиловый эфир 4-(3,4-диаминофенил)пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 14, стадия 14.2, промежуточное соединение 240.2 заменяло промежуточное соединение 14.1 и используя EtOH вместо MeOH/AcOH. ЖХ-МС (B): $t_R=0,63$ мин; $[M+H-tBu]^+$: 236,16.

240.4. трет-Бутиловый эфир 4-[2-(5-{(R)-4-[2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)ацетил]-3-метилпиперазин-1-ил}-2-трифторметилтиазол-4-ил)-3H-бензоимидазол-5-ил]пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 181, стадия 181.5, промежуточное соединение 240.3 заменяло промежуточное соединение 181.4, промежуточное со-

единение 230.5 заменяло промежуточное соединение 179.2 и используя ДМФА вместо DCM. Однако не осуществляли препаративной ЖХ-МС после нагревания в колбе с обратным холодильником в AcOH. ЖХ-МС (B): $t_R=0,80$ мин; $[M+H]^+$: 688,09.

240.5. 2-(3,5-Диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-[4-(6-пиперидин-4-ил-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]пиперазин-1-ил)этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, стадия 1.4, промежуточное соединение 240.4 заменяло промежуточное соединение 1.3. Однако осуществляли очистку путем препаративной ЖХ-МС (VII, затем XI). ЖХ-МС (G): $t_R=0,57$ мин; $[M+H]^+$: 588,4.

Пример 241. 2-(3,5-Диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-[4-(5-трифторметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]пиперазин-1-ил)этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 147, стадия 147.4, промежуточное соединение 230.5 заменяло промежуточное соединение 147.3 и 4-(трифторметокси)бензол-1,2-диамин заменял 4-хлор-1,2-фенилендиамин. ЖХ-МС (G): $t_R=0,98$ мин; $[M+H]^+$: 589,3.

Пример 242. 1-((R)-4-{4-[6-(Азетидин-3-илокси)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)этанон.

242.1. трет-Бутиловый эфир 3-(3-амино-4-нитрофенокси)азетидин-1-карбоновой кислоты.

В колбу загружали 5-фтор-2-нитроанилин (329 мг), 1-Вос-3-гидроксиазетидин (346 мг) и NaH (65% в масле, 62,4 мг) в ДМФА (6 мл). Смесь нагревали при 100°C в течение 7 ч, охлаждали, и разводили водой. Растворитель совместно упаривали с толуолом. Остаток ресуспендировали в EtOH/воде и орг. слой упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью CC (Biotage, SNAP 25g картридж, растворитель A: Гепт; растворитель B: EtOH; градиент в %B: 8 для 4CV, 8 до 66 над 10CV, 66 для 2CV), получая 519 мг оранжевой пены. ЖХ-МС (B): $t_R=0,88$ мин.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,11 (d, 1H, 9,5 Гц); 6,22 (s, NH_2); 6,19 (dd, 1H, 2,6 Гц и 9,5 Гц); 5,97 (d, 1H, 2,5 Гц); 4,90 (m, 1H); 4,33 (m, 2H); 4,02 (m, 2H); 1,47 (s, 9H).

242.2. трет-Бутиловый эфир 3-(3,4-диаминофенокси)азетидин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 14, стадия 14.2, промежуточное соединение 242.1 заменяло промежуточное соединение 14.1 и используя EtOH вместо MeOH/AcOH. ЖХ-МС (F): $t_R=0,76$ мин; $[M+H]^+$: 280,23.

242.3. трет-Бутиловый эфир 3-[2-(5-((R)-4-[2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)ацетил]-3-метилпиперазин-1-ил)-2-трифторметилтиазол-4-ил)-3H-бензоимидазол-5-илокси]азетидин-1-карбоновой кислоты.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 147, стадия 147.4, промежуточное соединение 230.5 заменяло промежуточное соединение 147.3 и промежуточное соединение 242.3 заменяло 4-хлор-1,2-фенилендиамин. ЖХ-МС (F): $t_R=0,89$ мин; $[M+H]^+$: 676,22.

242.4. 1-((R)-4-{4-[6-(Азетидин-3-илокси)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)этанон.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, стадия 16.4, промежуточное соединение 242.3 заменяло промежуточное соединение 16.3. Однако соединение очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (VI, осуществляли два раза). ЖХ-МС (G): $t_R=0,57$ мин; $[M+H]^+$: 576,3.

Пример 243. 1-((S)-4-[4-(1H-Бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)этанон.

Это соединение получали за четыре стадии согласно методу, описанному в примере 227 стадии 22.8-227.1, (S)-1-N-Вос-2-метилпиперазин заменял промежуточное соединение 227.7 на стадии 227.8. ЖХ-МС (G): $t_R=0,68$ мин; $[M+H]^+$: 505,3.

Пример 244. 2-(3,5-Диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-{4-[6-(2-пирролидин-1-ил-этил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}пиперазин-1-ил)этанон.

244.1. 1-(2-Хлор-этил)-4-нитро-бензол.

Суспензию цианурового хлорида (1,83 г) в ДМФА (2 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч. К полученной белой суспензии добавляли DCM (25 мл), после этого добавляли 4-нитрофенетиловый спирт (1,59 г). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч и разводили с помощью 1 M Na_2CO_3 . Фазы разделяли, орг. слой промывали с помощью 1 M HCl и солевого раствора и упаривали в вакууме, получая 1,4 г оранжевой взвеси.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,22 (m, 2H); 7,43 (m, 2H); 3,79 (t, 2H, 7,0 Гц); 3,20 (t, 2H, 6,8 Гц).

244.2. 1-[2-(4-Нитро-фенил)этил]пирролидин.

Суспензию промежуточного соединения 244.1 (1 г), пирролидина (0,535 мл) и DIPEA (1,84 мл) в ТГФ (8 мл) перемешивали при 50°C в течение 20 ч и растворитель удаляли в вакууме. Остаток ресуспендировали в воде/DCM. Орг. фазу упаривали насухо, получая 940 мг светло-желтого масла. ЖХ-МС (B): $t_R=0,52$ мин; $[M+H]^+$: 221,08.

244.3. 4-(2-Пирролидин-1-ил-этил)фениламин.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 101, стадия

101.1, промежуточное соединение 244.2 заменяло 2-(4-амино-3-нитрофенокси)этан-1-ол. ЖХ-МС (B): $t_R=0,18$ мин; $[M+H]^+$: 191,22.

244.4. 2-Нитро-4-(2-пирролидин-1-ил-этил)фениламин.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 236 стадии 236.1 и 236.2, промежуточное соединение 244.3 заменяло 4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)анилин на стадии 236.1. ЖХ-МС (B): $t_R=0,49$ мин; $[M+H]^+$: 236,14.

244.5. 4-(2-Пирролидин-1-ил-этил)бензол-1,2-диамин.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 101, стадия 101.1, промежуточное соединение 244.4 заменяло 2-(4-амино-3-нитрофенокси)этан-1-ол. ЖХ-МС (B): $t_R=0,92$ мин.

244.6. 2-(3,5-Диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-{4-[6-(2-пирролидин-1-ил-этил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}пиперазин-1-ил)этанол.

Это соединение приготавливали, используя метод, аналогичный описанному в примере 163, промежуточное соединение 244.5 заменяло промежуточное соединение 102.2, промежуточное соединение 230.5 заменяло промежуточное соединение 147.3 и используя ДМФА вместо DCM. ЖХ-МС (G): $t_R=0,60$ мин; $[M+H]^+$: 602,4.

II. Биологические исследования

A) FLIPR анализ.

Биологическую активность соединений тестировали на спектрофотометре для чтения планшетов для визуализации флуоресценции (FLIPR: Molecular Devices), используя сконструированные CHO-K1 клетки, экспрессирующие CXCR3A человека, связанные с G белком (G α 16). Клетки высевали на чашки за день перед биологическим исследованием в F12 среду, дополненную 10% FBS и G418 и гидромициновыми антибиотиками для поддержания рекомбинантной селекции. В день биологического исследования, клетки промывали и загружали краситель на 1 ч с Fluo-4-AM (Invitrogen) в сбалансированном солевом растворе Хенкса (Invitrogen), забуференном 20 mM HEPES при pH 7,4 и бикарбонат натрия (0,015%), содержащий 5 mM пробенецид. Этот буфер, но не содержащий красителя и содержащий пробенецид в концентрации 2,5 nM, также использовали для стадии промывки (промывочный буфер); или но не содержащий ни красителя, ни пробенецида, но дополненный 0,1% BSA для стадии разведения соединения (буфер для разведения). Клетки промывали для удаления избытка красителя и добавляли 60 мкл буфера для промывки. Маточные растворы тестируемых соединений готовили при концентрации 10 mM в ДМСО, и серийно разводили в буфере для разведения до концентраций, необходимых для построения кривых ингибирования в зависимости от дозы. Через 10 мин инкубационного периода при 37°C, 10 мкл каждого разведения соединения переносили из планшета с соединением в планшет, содержащий рекомбинантные клетки в FLIPR приборе в соответствии с инструкциями производителя. После базальных считываний, добавляли 10 мкл CXCL10 агониста при концентрации 20 nM (от Peprotech), снова использовали FLIPR прибор. Записывали изменения флуоресценции перед и после добавления тестируемых соединений. Значения пика эмиссии выше исходного уровня после CXCL10 добавления выделяли после вычитания исходной линии. Программу Xlfit использовали для подгонки данных к моносайтовой кривой ответа в зависимости от дозы и расчета значений IC₅₀.

B) Анализ интернализации рецептора.

Маточные растворы тестируемых соединений приготавливали при концентрации 10 mM в ДМСО, и серийно разводили в PBS, содержащем 0,5% BSA до концентраций, необходимых для построения кривых ингибирования в зависимости от дозы. После этого разведенные соединения смешивали с равным объемом CXCL10 (Peprotech), разведенным в PBS. Антикоагулированную венозную цельную кровь человека добавляли к смеси, которую затем инкубировали в CO₂ инкубаторе при 37°C для предоставления возможности интернализации рецептора опосредованной лигандом (конечная CXCL10 концентрация составляла 9 nM). Через 30 мин, кровь смешивали с флуоресцентно мечеными CXCR3 и CD3 специфическими антителами (Becton Dickinson) и инкубировали на льду в течение 10 мин. После этого образцы смешивали с BD FACS лизирующим раствором (Becton Dickinson) для элиминации эритроцитов. После промывки клеток с помощью PBS, содержащего 0,5% BSA, образцы анализировали в проточном цитометре (FACS Canto II, Becton Dickinson). Для анализа данных с помощью программного обеспечения FACSDiva (Becton Dickinson), средние значения флуоресценции, соответствующие экспрессии CXCR3 на поверхности клеток, определяли на CD3 положительных клетках. Программу GraphPad Prism использовали для подгонки данных к моносайтовой кривой ответа в зависимости от дозы и расчета значений IC₅₀.

Рассчитанные значения IC₅₀ могут изменяться в зависимости от ежедневного проведения анализа. Флуктуации такого рода известны специалистам в данной области техники. В случае, если IC₅₀ значения определяли несколько раз для одного соединения, представляли средние значения. Данные приведены в табл. 1.

Таблица 1

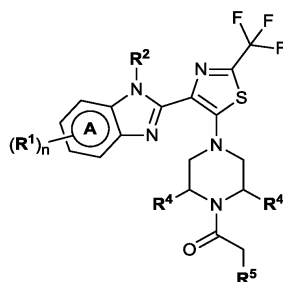
№ Примера	FLIPR IC ₅₀ (нМ)	Интернализация IC ₅₀ (нМ)	№ Примера	FLIPR IC ₅₀ (нМ)	Интернализация IC ₅₀ (нМ)
1	30	3080	124	10	нТ
2	198	3360	125	71	нТ
3	15	1200	126	68	нТ
4	15	2610	127	490	нТ
5	33	нТ	128	47	нТ
6	130	нТ	129	109	нТ
7	516	нТ	130	3	2670
8	392	нТ	131	8	нТ
9	90	нТ	132	3	6380
10	1'070	нТ	133	6	нТ
11	311	нТ	134	115	нТ
12	314	нТ	135	88	нТ
13	92	нТ	136	26	нТ
14	11	1800	137	5	1140
15	14	2420	138	4	1090
16	2	524	139	2	2930
17	6	447	140	6	нТ
18	1	2420	141	0,2	363
19	25	875	142	2	352
20	69	нТ	143	1	723
21	2	нТ	144	2	933
22	1	568	145	11	нТ
23	0,2	181	146	1	492
24	1	215	147	1	39
25	3	3140	148	24	4490
26	1	нТ	149	16	5070
27	3	314	150	45	5680
28	1	нТ	151	4	547
29	4	нТ	152	3	663
30	2	566	153	7	1030
31	2	540	154	14	3040
32	2	633	155	6	1100
33	5	нТ	156	64	нТ
34	10	нТ	157	4	нТ
35	3	1510	158	5	3430
36	17	нТ	159	1	1540
37	4	1490	160	2	92
38	3	1580	161	2	146
39	15	5880	162	1	181
40	20	нТ	163	5	47
41	77	нТ	164	1	93
42	547	нТ	165	1	98
43	55	4090	166	1	111
44	3	3900	167	1	140
45	48	нТ	168	3	435
46	3	1200	169	0,3	685
47	18	нТ	170	6	1060
48	448	нТ	171	1	1080
49	4	851	172	1	73
50	9	2230	173	0,5	395
51	1	66	174	0,2	53
52	136	нТ	175	0,1	227
53	15	нТ	176	0,1	111
54	112	нТ	177	3	7520
55	4	1660	178	2	224
56	4	нТ	179	2	138
57	2	4130	180	2	703
58	34	нТ	181	58	3090
59	4	нТ	182	27	2240
60	8	1400	183	15	1440
61	2	458	184	53	3420
62	6	нТ	185	37	6620
63	13	нТ	186	4	1610
64	111	нТ	187	0,3	1110
65	3	816	188	4	3820
66	31	нТ	189	2	1760
67	9	нТ	190	1	514
68	8	749	191	1	470
69	69	нТ	192	1	116
70	13	нТ	193	1	210
71	6	639	194	8	1410
72	1	231	195	8	2710
73	6	800	196	6	6560
74	2	1040	197	8	5310
75	15	721	198	2	6900
76	10	нТ	199	0,4	658
77	6	1440	200	28	627
78	11	3120	201	2	2860
79	6	828	202	1	44
80	1	459	203	5	2100

81	23	нт	204	6	4180
82	96	нт	205	2	111
83	1	340	206	2	260
84	1	517	207	1	332
85	1	499	208	1	310
86	1	нт	209	3	101
87	1	205	210	1	121
88	1	126	211	1	227
89	1	нт	212	4	737
90	2	нт	213	1	373
91	0,4	895	214	2	72
92	1	317	215	2	271
93	1	нт	216	2	90
94	0,5	нт	217	21	5010
95	4	нт	218	8	540
96	0,5	566	219	4	1460
97	2	нт	220	19	2620
98	9	нт	221	6	1090
99	1	221	222	16	1500
100	1	747	223	27	1130
101	14	нт	224	100	нт
102	14	нт	225	54	3460
103	1	81	226	1	363
104	1	119	227	8	69
105	89	нт	228	4	12
106	99	нт	229	1	98
107	78	нт	230	1	139
108	4	нт	231	1	332
109	16	1970	232	7	494
110	487	нт	233	6	376
111	280	нт	234	6	822
112	10	нт	235	30	нт
113	9	1510	236	3	265
115	1	809	237	2	84
116	3	306	238	1	103
117	75	нт	239	0,1	324
118	3	3780	240	2	222
119	2	2450	241	2	169
120	16	нт	242	4	438
121	42	нт	243	3	1120
122	152	нт	244	23	531
123	69	нт			
Сравнительный Пример 114				2990	нт

нт: не тестировали.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (II)



Формула (II)

где кольцо А представляет собой бензольное, пиридиновое или пиримидиновое кольцо;

$(R^1)_n$ представляет собой один или два необязательных заместителя, каждый независимо выбран из группы, включающей (C_{1-4}) алкил; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкил; (C_{1-3}) фторалкокси; галоген; циано; (C_{3-6}) циклоалкил, необязательно монозамещенный с помощью гидрокси; (C_{1-3}) алкокси (C_{1-4}) алкил; (C_{1-3}) алкокси (C_{2-4}) алкокси; гидрокси (C_{1-4}) алкил; гидрокси (C_{2-4}) алкокси; гидрокси; (C_{1-4}) алкилсульфонил; фенил; 5-членный гетероарил, выбранный из группы, включающей оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пирролил, имидазолил, пиразолил и триазолил, где 5-членный гетероарил необязательно замещен с помощью (C_{1-4}) алкила; $-CO-(C_{1-4})$ алкил; $-CO-(C_{1-4})$ алкокси; $-(CH_2)_q-NR^6R^7$, где R^6 и R^7 независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил; и q представляет собой целое число 0, 1 или 2; и $-L$ -гетероцикл, где $-L$ - представляет собой $-O-$ или $-(CH_2)_r-$, где r представляет собой целое число 0, 1 или 2; и гетероцикл независимо представляет собой 4-7-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, где указанный гетероцикл необязательно замещен одним заместителем, независимо выбранным из (C_{1-4}) алкила, (C_{1-4}) алкокси и оксо;

R^2 представляет собой водород, (C_{1-4}) алкил или (C_{1-3}) алкокси (C_{2-4}) алкил;

R^4 представляет собой водород и R^4 представляет собой метил, где атом углерода, к которому присоединен R^4 , находится в абсолютной (R)-конфигурации;

R^5 представляет собой

арил, где арил обозначает фенил или нафтил и где указанный арил незамещен или моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C_{1-4}) алкил; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкил; (C_{1-3}) фторалкокси; галоген; циано; (C_{1-3}) алкокси (C_{1-4}) алкил; (C_{1-3}) алкокси (C_{2-4}) алкокси; гидрокси; гидрокси (C_{1-4}) алкил; 5-членный гетероарил и гетероцикл, где гетероцикл представляет собой 5-7-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее один или два атома азота, где указанный гетероцикл необязательно замещен на азоте, имеющем свободную валентность, с помощью (C_{1-4}) алкила; или

5- или 6-членный гетероарил, где указанный гетероарил содержит один до максимально четырех гетероатомов, каждый независимо выбран из кислорода, азота и серы, и где указанный гетероарил независимо незамещен или моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C_{1-4}) алкил; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкил; (C_{1-3}) фторалкокси; галоген; циано; (C_{1-3}) алкокси (C_{1-4}) алкил; (C_{1-3}) алкокси (C_{2-4}) алкокси; гидрокси; $-CO-(C_{1-4})$ алкокси; гидрокси (C_{1-4}) алкил; $-(C_{1-4})$ алкилен- $NR^{10}R^{11}$, где R^{10} и R^{11} независимо представляют собой (C_{1-3}) алкил; фенил и гетероцикл, где гетероцикл представляет собой 5-7-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее один или два атома азота, где указанный гетероцикл необязательно замещен на азоте, имеющем свободную валентность, с помощью (C_{1-4}) алкила; или

9- или 10-членный гетероарил, где указанный гетероарил содержит один до максимально четырех гетероатомов, каждый независимо выбран из кислорода, азота и серы, и где указанный гетероарил независимо незамещен или моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C_{1-4}) алкил; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкил; (C_{1-3}) фторалкокси; галоген; циано; (C_{1-3}) алкокси (C_{1-4}) алкил; (C_{1-3}) алкокси (C_{2-4}) алкокси; гидрокси и гидрокси (C_{1-4}) алкил; или

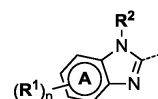
9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл; где указанный гетероцикл состоит из фенильного или пиридинового кольца, которое сопряжено с 5- или 6-членным насыщенным или частично ненасыщенным неароматическим кольцом, содержащим один атом азота, и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей кислород и азот; где указанный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы с помощью указанного неароматического атома азота; где указанная гетероциклическая группа незамещена или моно-, ди- или тризамещена, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила, (C_{1-4}) алкокси, галогена и оксо; или

9-членный частично ароматический бициклический гетероцикл; где указанный гетероцикл состоит из пиразольного или имидазольного кольца, которое сопряжено с 6-членным насыщенным или частично ненасыщенным неароматическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей кислород и азот; где указанный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы с помощью ароматического атома азота указанного пиразольного или имидазольного кольца; где указанная гетероциклическая группа незамещена или моно- или дизамещена, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила и оксо; или

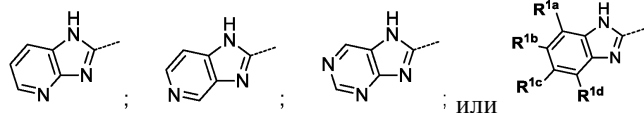
9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл; где указанный гетероцикл состоит из фенильного или пиридинового кольца, которое сопряжено с 5- или 6-членным насыщенным или частично ненасыщенным неароматическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей кислород, серу и азот; где указанный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы с помощью ароматического атома углерода; где указанная гетероциклическая группа незамещена или моно- или дизамещена, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила, (C_{1-4}) алкокси, галогена и оксо;

или его соль.

2. Соединение в соответствии с п.1, где группа



представляет собой



где R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} , все, представляют собой водород; или R^{1a} и R^{1d} , оба, представляют собой водород;

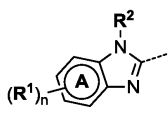
один из R^{1b} и R^{1c} выбран из группы, включающей (C_{1-4}) алкил; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкил; (C_{1-3}) фторалкокси; галоген; циано; (C_{3-6}) циклоалкил, необязательно монозамещенный с помощью гидрокси; (C_{1-3}) алкокси (C_{1-4}) алкил; (C_{1-3}) алкокси (C_{2-4}) алкокси; гидрокси (C_{1-4}) алкил; гидрокси (C_{2-4}) алкокси; гидрокси; (C_{1-4}) алкилсульфонил; фенил; 5-членный гетероарил, выбранный из группы, включающей оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пирролил, имидазолил, пирозолил и триазолил, где 5-членный гетероарил необязательно замещен с помощью (C_{1-4}) алкила;

-CO-(C₁₋₄)алкил; -CO-(C₁₋₄)алкокси; -(CH₂)_q-NR⁶R⁷, где R⁶ и R⁷ независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил; и q представляет собой целое число 0, 1 или 2; и -L-гетероцикл, где -L- представляет собой -O- или -(CH₂)_r-, где r представляет собой целое число 0, 1 или 2; и гетероцикл независимо представляет собой 4-7-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, где указанный гетероцикл необязательно замещен одним заместителем, независимо выбранным из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси и оксо;

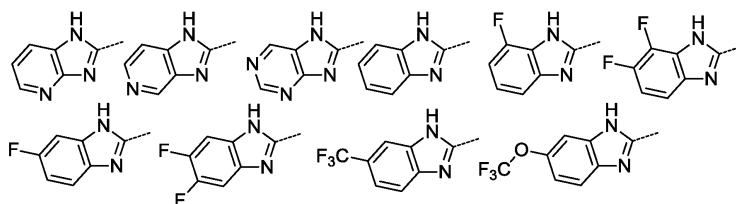
другой из R^{1b} и R^{1c} выбран из группы, включающей водород; (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил и галоген; или

один из R^{1a} и R^{1d} представляет собой галоген и остальные R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d}, все, представляют собой водород;

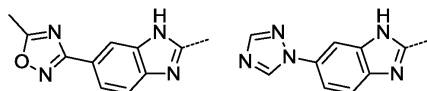
или его соль.

3. Соединение в соответствии с п.1, где группа  представляет собой группу, независимо выбранную из любой из следующих групп A, B, C и D:

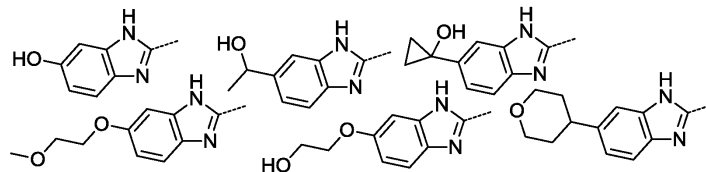
A)



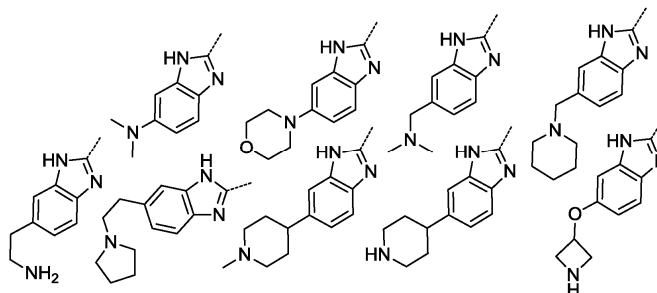
B)



C)



D)



или его соль.

4. Соединение в соответствии с п.1, где R² представляет собой водород; или его соль.

5. Соединение в соответствии с любым из пп.1-4, где

R⁵ представляет собой 5-членный гетероарил, где указанный гетероарил содержит один-три атома азота; где указанный гетероарил присоединен к остальной части молекулы на одном из указанных атомов азота; где указанный гетероарил независимо незамещен или моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; (C₁₋₃)фторалкокси; галоген; циано; (C₁₋₃)алкокси(C₁₋₄)алкил; (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкокси; гидроксид; -CO-(C₁₋₄)алкокси; гидроксид(C₁₋₄)алкил; -(C₁₋₄)алкилен-NR¹⁰R¹¹, где R¹⁰ и R¹¹ независимо представляют собой (C₁₋₃)алкил; фенил и гетероцикл, где гетероцикл представляет собой 5-7-членное моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее один или два атома азота, где указанный гетероцикл необязательно замещен на азоте, имеющем свободную валентность, с помощью (C₁₋₄)алкила; или

R⁵ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где указанный гетероарил содержит один-три гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота; где указанный гетероарил присоединен к остальной части молекулы на кольцевом атоме углерода; где указанный гетероарил независимо незамещен или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; галоген и фенил; или

R⁵ представляет собой 9- или 10-членный гетероарил, где указанный гетероарил содержит один-три гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы и азота; где указанный гетероарил присоединен к остальной части молекулы на кольцевом атоме углерода; где указанный гетероарил независимо незамещен или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил и галоген; или

R⁵ представляет собой 9-членный гетероарил, где указанный гетероарил представляет собой бициклическое ароматическое кольцо, содержащее один-три атома азота, где указанный гетероарил присоединен к остальной части молекулы на одном из указанных атомов азота; где указанный гетероарил независимо незамещен или моно-, ди- или тризамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C₁₋₄)алкил; (C₁₋₄)алкокси; (C₁₋₃)фторалкил; (C₁₋₃)фторалкокси; галоген; циано; (C₁₋₃)алкокси(C₁₋₄)алкил; (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкокси; гидроксид и гидроксид(C₁₋₄)алкил; или

R⁵ представляет собой 9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл; где указанный гетероцикл состоит из фенильного или пиридинового кольца, которое сопряжено с 5- или 6-членным насыщенным или частично ненасыщенным неароматическим кольцом, содержащим один атом азота и необязательно один дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей кислород и азот; где указанный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы с помощью указанного неароматического атома азота; где указанная гетероциклическая группа незамещена или моно-, ди- или тризамещена, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, галогена и оксо; или

R⁵ представляет собой 9-членный частично ароматический бициклический гетероцикл; где указанный гетероцикл состоит из пиразольного или имидазольного кольца, которое сопряжено с 6-членным насыщенным или частично ненасыщенным неароматическим кольцом, содержащим один или два гетероатома, независимо выбранных из группы, включающей кислород и азот; где указанный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы с помощью ароматического атома азота указанного пиразольного или имидазольного кольца; где указанная гетероциклическая группа незамещена или моно- или дизамещена, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила и оксо;

или его соль.

6. Соединение в соответствии с п.5, где, в случае если R⁵ представляет собой 5-, 6-, 9- или 10-членный гетероарил, указанный гетероарил независимо выбирают из любой из следующих групп А, В, С и D:

А) 3-метилпиразол-1-ил, 3,5-диметилпиразол-1-ил, 3-трифторметилпиразол-1-ил, 3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил, индазол-1-ил, пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил, пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил, 6-хлорпирроло[2,3-б]пиридин-1-ил, 7-хлорпирроло[2,3-с]пиридин-1-ил, 3-хлорпирроло[2,3-б]пиридин-1-ил, 2-метилпирроло[2,3-б]пиридин-1-ил, 3-метилпирроло[2,3-б]пиридин-1-ил, 6-метилпирроло[2,3-б]пиридин-1-ил, 6-метокси-пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил, индол-1-ил, 5-фториндол-1-ил, 6-фториндол-1-ил, 7-фториндол-1-ил, 4-хлориндол-1-ил, 2-метилиндол-1-ил, 7-метилиндол-1-ил, 3-цианоиндол-1-ил, 7-цианоиндол-1-ил, 5-фтор-3-метилиндол-1-ил, 5,6-дихлориндол-1-ил, 4-метоксииндол-1-ил, 5-хлор-6-метоксииндол-1-ил, 6-трифторметилиндол-1-ил, имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил, имидазо[4,5-с]пиридин-3-ил, имидазо[4,5-б]пиридин-3-ил, пиразоло[3,4-б]пиридин-1-ил, пиразоло[3,4-б]пиридин-2-ил, 3-хлорпирроло[2,3-б]пиазин-5-ил, бензоимидазол-1-ил, 2-метилбензоимидазол-1-ил, 2-трифторметилбензоимидазол-1-ил;

В) пиразол-1-ил, 4-хлор-пиразол-1-ил, 5-метилпиразол-1-ил, 4-метилпиразол-1-ил, 3-метоксикарбонилпиразол-1-ил, 4-диметиламинометил-3-метилпиразол-1-ил, 4-диметиламинометил-3,5-диметилпиразол-1-ил, 3-фенилпиразол-1-ил, 5-фенилпиразол-1-ил, 4-пиперидин-4-ил-пиразол-1-ил, 4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиразол-1-ил, [1,2,4]триазол-1-ил, 3-бром[1,2,4]триазол-1-ил, 3-метил[1,2,4]триазол-1-ил, 5-метил[1,2,4]триазол-1-ил, 3-диметиламинометил-5-метил[1,2,4]триазол-1-ил, [1,2,3]триазол-2-ил, 4-фенил[1,2,3]триазол-1-ил, 2-гидроксиметилпирроло[2,3-б]пиридин-1-ил;

С) 5-метил[1,3,4]оксадиазол-3-ил, 5-фенил[1,3,4]оксадиазол-3-ил, 2-метилпиридин-5-ил, 2,6-диметилпиридин-4-ил, 4,6-диметилпиридин-2-ил;

Д) 2-метилтиазол-4-ил, 2,4-диметилтиазол-5-ил, 1Н-индазол-3-ил, индол-3-ил, индол-4-ил, 5-хлор-1Н-индол-3-ил, 5-фтор-1Н-индол-3-ил, 1-метил-1Н-индол-3-ил, 5-метокси-1Н-индол-3-ил, 5-хлор-1Н-бензоимидазол-2-ил, пиридин-3-ил, 6-метоксибензофуран-3-ил, бензо[б]тиофен-3-ил, 5-хлор-бензо[б]тиофен-3-ил, бензо[д]изоксазол-3-ил, 5-метоксибензо[д]изоксазол-3-ил, 5-метилбензо[д]изоксазол-3-ил, хиноксалин-6-ил, хинолин-7-ил, хинолин-8-ил, 2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил, 6-хлор-имидазо[1,2-б]пиридазин-2-ил;

или его соль.

7. Соединение в соответствии с любым из пп.5 или 6, где, в случае если R⁵ представляет собой 9- или 10-членный частично ароматический бициклический гетероцикл, указанный гетероцикл независимо выбирают из любой из следующих групп А и В:

А) 3Н-бензооксазол-2-он-3-ил, 2,3-дигидропирроло[2,3-б]пиридин-1-ил, 1,3-дигидроимидазо[4,5-б]пиридин-2-он-3-ил, 1,3-дигидробензоимидазол-2-он-1-ил, 3-метил-1,3-дигидробензоимидазол-2-он-1-ил, 2,3-дигидроиндол-1-ил, 1,3-дигидроиндол-2-он-1-ил, 2,3-дигидробензо[1,4]оксазин-4-ил, 4Н-

бензо[1,4]оксазин-3-он-4-ил, 3,4-дигидро-2Н-хиолин-1-ил, 3,4-дигидро-1Н-хиолин-2-он-1-ил, 2,3-дигидро-1Н-хиолин-4-он-1-ил, 2,3-дигидробензофуран-5-ил, 4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он-6-ил;

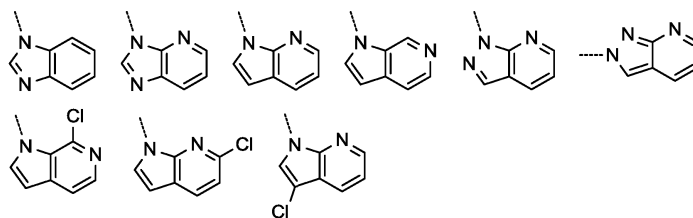
В) 5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-1-ил, 5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-с]пиридин-2-ил, 5-метил-4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-3-ил, 5-метил-4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-1-ил, 2-оксо-3Н-оксазол[4,5-б]пиридин-3-ил, 4-фтор-2-оксо-3Н-бензооксазол-3-ил, 2,3-диоксо-1Н-индол-1-ил, 4-метил-2-оксо-3Н-бензооксазол-3-ил, 3,3-дифтор-2-оксо-1,3-дигидроиндол-1-ил, 3,3-диметил-2-оксо-1,3-дигидроиндол-1-ил;

или его соль.

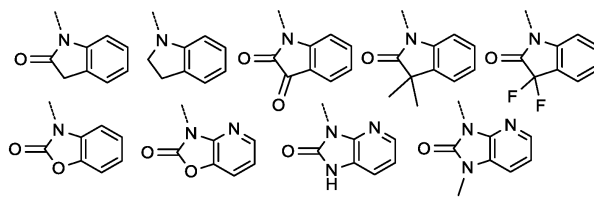
8. Соединение в соответствии с любым из пп.1-4, где R^5 представляет собой 5- или 9-членный гетероарил, где указанный гетероарил представляет собой 5-членное моноциклическое или 9-членное бициклическое ароматическое кольцо, каждое независимо содержащее один-три гетероатома, где один из указанных гетероатомов представляет собой азот, а оставшиеся гетероатомы, если присутствуют, независимо выбирают из кислорода, азота и серы; где указанный гетероарил присоединен к остальной части молекулы на указанном атоме азота; где указанный гетероарил незамещен или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из группы, включающей (C_{1-4}) алкил; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкил; галоген и циано; или его соль.

9. Соединение в соответствии с любым из пп.1-4, где R^5 представляет собой группу, независимо выбранную из любой из следующих групп A, B, C и D:

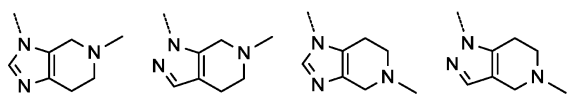
A)



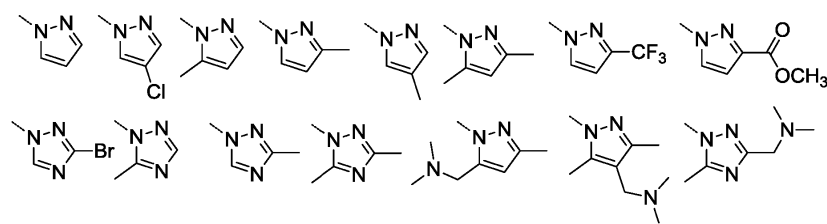
B)



C)



D)



или его соль.

10. Соединение в соответствии с п.1, выбранное из группы, включающей:

1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-(2-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифтомриметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)-1,3-дигидроиндол-2-он и

3-(2-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)-1,3-дигидроимидазо[4,5-b]пиридин-2-он;

или его соль.

11. Соединение в соответствии с п.1, выбранное из группы, включающей:

1-{(R)-4-[4-(5-хлор-1Н-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазол[4,5-*b*]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(6-гидроксиметил-1Н-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидazo[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-{(R)-4-[4-(5,6-диметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-

метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил-этанон;

2-бензоимидазол-1-ил-1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}этанон;

1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-пирозол-1-ил-этанол;

1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(3-метилпиразол-1-ил)этанон;

1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(4-хлор-пиразол-1-ил)этанол;

1- $\{(\text{R})$ -4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(5-метилпиразол-1-ил)этанон:

1- $\{(R)-4-[4-(1H\text{-бензоимидазол-2-ил})-2\text{-трифторметилтиазол-5-ил}]-2\text{-метилпиперазин-1-ил}\}-2-(3\text{-фенилпиразол-1-ил})\text{этанон}$;

1-[(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтриазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]-2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)этанон;

1- $\{(R)-4-[4-(1H\text{-бензоимидазол-2-ил})-2\text{-трифторметилтиазол-5-ил}]-2\text{-метилпиперазин-1-ил}\}-2-(2-[1,2,3]\text{триазол-2-ил-фенил})\text{этанон}$.

1- $\{(R)-4-(1H\text{-бензотриазол-2-ил})-2\text{-трифторметилтиазол-5-ил}\}-2\text{-метилпиперазин-1-ил}\}-2\text{-(3-[1,2,3-триазол-2-ил-фенил])этанон};$

1-{{(R)-4-[4-(5-ацетил-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1- $\{(\text{R})$ -4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил $\}$ -2-хинолин-8-ил-этанол;

1-((R)-4-{4-[5-(1-гидроксиэтил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}-2-метилпиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-({R}-4-[4-(1Н-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(4-фенил[1,2,3]триазол-1-ил)этанон;

1-[(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]-2-пиразоло[3,4-b]пиридин-2-ил-этанон;

1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(2-пиразол-1-ил-фенил)этанон;

1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифтомриметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(5-фенилпипразол-1-ил)этанон;

метилловый эфир 2-{5-[(R)-4-(2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-ацетил)-3-метилпиперазин-1-ил]-2-трифторметилтиазол-4-ил}-1Н-бензоимидазол-5-карбоновой кислоты;

1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил-этанон;

2-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил-1-((*R*)-4-{4-[5-(2-метоксиэтокси)-1Н-бензоимидазол-2-ил]-2-трифтометилтиазол-5-ил}-2-метилпиперазин-1-ил)этанон;

1-((R)-4-{4-[5-(2-гидроксиэтокси)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}-2-метилпиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-((R)-4-{4-[5-(1-гидроксициклопропил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}-2-метилпиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон;

1-(2-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)-3,3-дифтор-1,3-дигидроиндол-2-он;

1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(3-бром-[1,2,4]триазол-1-ил)этанон;

1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(4-метилпиразол-1-ил)этанон;

1- $\{$ (R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил $\}$ -2-(3,5-диметилпиразол-1-ил)этанон;

1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(3-трифторметилпиразол-1-ил)этанон;

1-[(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]-2-[1,2,4]триазол-1-ил-этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]-2-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]этанон;

1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидazol-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(5-метил[1,3,4]оксадиазол-2-ил)этанон;

1-[(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил]-2-(5-фенил[1,3,4]оксадиазол-2-ил)этанон;

1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-

[1,2,3] триазол-2-ил-этанон;
метилловый эфир 1-(2-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)]-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-оксоэтил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты;
1-((R)-2-метил-4-{4-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил} пиперазин-1-ил)-2-пиразол-1-ил-этанон;
1-{(R)-4-[4-(6-диметиламино-1H-бензоимидазол-2-ил)]-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-пиразол-1-ил-этанон;
2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-1-{(R)-4-[4-(3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил} этанон;
1-{(R)-2-метил-4-[4-(1-метил-1H-бензоимидазол-2-ил)]-2-трифторметилтиазол-5-ил} пиперазин-1-ил]-2-пиразол-1-ил-этанон;
1-((R)-4-{4-[1-(2-метоксиэтил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил)-2-пиразол-1-ил-этанон;
2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-1-{(R)-4-[4-(3H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил} этанон;
2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-1-{(R)-2-метил-4-[4-(9H-пурин-8-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил] пиперазин-1-ил} этанон;
1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(6-метилпиридин-3-ил)этанон;
1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)этанон;
1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-c]пиридин-1-ил)этанон;
1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(4-диметиламинометил-3-метилпиразол-1-ил)этанон;
1-{(R)-2-метил-4-[4-(6-пиперидин-1-илметил-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил] пиперазин-1-ил}-2-пиразол-1-ил-этанон;
1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(5-метил[1,2,4]триазол-1-ил)этанон;
1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(3-метил[1,2,4]триазол-1-ил)этанон;
1-{(R)-4-[4-(6-диметиламинометил-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-пиразол-1-ил-этанон;
1-((R)-4-{4-[6-(3-метоксипирролидин-1-илметил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил)-2-пиразол-1-ил-этанон;
1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(4,6-диметилпиридин-2-ил)этанон;
2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-{4-[6-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил} пиперазин-1-ил)этанон;
2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-{4-[6-(тетрагидропиранин-4-ил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил} пиперазин-1-ил)этанон;
1-((R)-4-{4-[5-(2-амино-этил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)этанон;
1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(4-пиперидин-4-ил-пиразол-1-ил)этанон;
1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-[4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиразол-1-ил]этанон;
1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-c]пиридин-3-ил)этанон;
2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-{4-[6-(2-пирролидин-1-ил-этил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил} пиперазин-1-ил)этанон;
1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-c]пиридин-2-ил)этанон;
1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[4,3-c]пиридин-1-ил)этанон;
1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(4-диметиламинометил-3,5-диметилпиразол-1-ил)этанон;
1-{(R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил}-2-(3-диметиламинометил-5-метил[1,2,4]триазол-1-ил)этанон;
2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-{(R)-2-метил-4-[4-(5-трифторметокси-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил] пиперазин-1-ил} этанон;
2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-{(R)-2-метил-4-[4-(6-морфолин-4-ил-1H-бензоимидазол-2-ил)-

- 2-трифторметилтиазол-5-ил]пиперазин-1-ил} этанон;
 1-((R)-4-{4-[6-(азетидин-3-илокси)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)этанон;
 2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-[4-(6-пиперидин-4-ил-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]пиперазин-1-ил} этанон;
 2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-[4-(6-[1,2,4]триазол-1-ил-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]пиперазин-1-ил} этанон;
 1-[2-(5-{(R)-4-[2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)ацетил]-3-метилпиперазин-1-ил}-2-трифторметилтиазол-4-ил)-3H-бензоимидазол-5-ил]пирролидин-2-он;
 2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-[4-[6-(5-метил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил]пиперазин-1-ил)этанон;
 2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-4-[4-(4-фтор-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил} этанон;
 1-((R)-4-[4-(4,5-дифтор-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)этанон и
 2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-[2-трифторметил-4-(4-трифторметил-1H-бензоимидазол-2-ил)тиазол-5-ил]пиперазин-1-ил} этанон;
 или его соль.
12. Соединение 2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-1-((R)-4-{4-[5-(2-метоксиэтокси)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}-2-метилпиперазин-1-ил)этанон или соль соединения.
13. Соединение 1-((R)-4-{4-[5-(2-гидроксиэтокси)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил}-2-метилпиперазин-1-ил)-2-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил-этанон или соль соединения.
14. Соединение 1-((R)-4-[4-(1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]-2-метилпиперазин-1-ил)-2-(3-метил[1,2,4]триазол-1-ил)этанон или соль соединения.
15. Соединение 2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-[4-(6-морфолин-4-ил-1H-бензоимидазол-2-ил)-2-трифторметилтиазол-5-ил]пиперазин-1-ил} этанон или соль соединения.
16. Соединение 2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-{4-[6-(5-метил[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил]пиперазин-1-ил)этанон или соль соединения.
17. Соединение 2-(3,5-диметил[1,2,4]триазол-1-ил)-1-((R)-2-метил-4-{4-[6-(тетрагидропиран-4-ил)-1H-бензоимидазол-2-ил]-2-трифторметилтиазол-5-ил]пиперазин-1-ил} этанон или соль соединения.
18. Фармацевтическая композиция, которая содержит в качестве активного компонента соединение формулы (II) в соответствии с п.1 или 11 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель, где соединение обладает активностью в качестве модуляторов CXCR₃ рецептора.
19. Применение соединения в соответствии с пп.1-17 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве лекарственного средства, где соединение обладает активностью в качестве модуляторов CXCR₃ рецептора.
20. Применение соединения в соответствии с пп.1-17 или его фармацевтически приемлемой соли для предотвращения или лечения заболевания, выбранного из группы, включающей аутоиммунные нарушения, воспалительные заболевания, инфекционные заболевания, отторжение трансплантата, фиброз, нейродегенеративные нарушения и злокачественное новообразование.
21. Применение соединения в соответствии с пп.1-17 или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для предотвращения или лечения заболевания, выбранного из группы, включающей аутоиммунные нарушения, воспалительные заболевания, инфекционные заболевания, отторжение трансплантата, фиброз, нейродегенеративные нарушения и злокачественное новообразование.
22. Применение в соответствии с п.20, где заболевание выбрано из группы, включающей ревматоидный артрит; рассеянный склероз; нейромиеелит зрительного нерва; воспалительное заболевание кишечника; болезнь Крона; неспецифический язвенный колит; системную красную волчанку; псориаз; псориатический артрит; волчаночный нефрит; интерстициальный цистит; глютеновую болезнь; миастению гравис; диабет I типа; увеит; астму; хроническое обструктивное заболевание легких; атеросклероз; миокардит; воспалительные миопатии; сухость глаз; саркоидоз; грипп; церебральную малярию; отторжение трансплантата; цирроз печени; системный склероз; гипертонию легочной артерии; болезнь Альцгеймера; деменцию, связанную с ВИЧ; хорею Гентингтона; болезнь Гийена-Барре; хроническую воспалительную демелинизирующую полиневропатию; рак головного мозга; рак ободочной кишки; рак молочной железы и их метастатическое распространение.

