

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **026152**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.03.31

(21) Номер заявки
201490545

(22) Дата подачи заявки
2012.08.29

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗЫ c-kit

(31) **61/530,038**

(32) **2011.09.01**

(33) **US**

(43) **2014.07.30**

(86) **PCT/US2012/052802**

(87) **WO 2013/033167 2013.03.07**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Мольтени Валентина, Петрасси
Ханк Майкл Джеймс, Ли Сяолин, Лю Сяодун, Лорен Джон, Набакка
Джультет, Нгуйен Бао, Ех Винс (US)

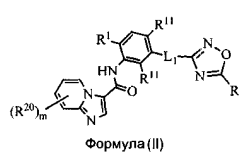
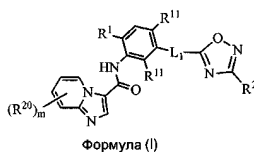
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **WO-A1-2008058037**

US-A1-2007072862

DATABASE REGISTRY [Online],
CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE,
COLUMBUS, OHIO, US; 14 March 2010
(2010-03-14), XP002685990, Database accession
no. 1209616-10-3, N-3-[6-[(4-morpholinyl)-3-
pyridazinyl]phenyl-2-methyl]imidazo[1,2-
a]pyridine-3-carboxamide

(57) Изобретение относится к соединениям формул (I) и (II):



где значения R^1 , R^2 , R^{11} , R^{20} , L^1 и m определены в формуле изобретения, и их фармацевтическим композициям, которые являются пригодными в качестве ингибиторов протеинкиназ, а также к применению таких соединений для лечения, ослабления или предупреждения состояния, ассоциированного с аномальной или нерегулируемой активностью киназ. В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к применению таких соединений для лечения, ослабления или предупреждения заболеваний или расстройств, в которые вовлечена аномальная активация киназ c-kit и PDGFR (PDGFR α и PDGFR β).

B1**026152****026152****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к ингибиторам киназ PDGFR и/или c-kit и способам применения таких соединений.

Уровень техники

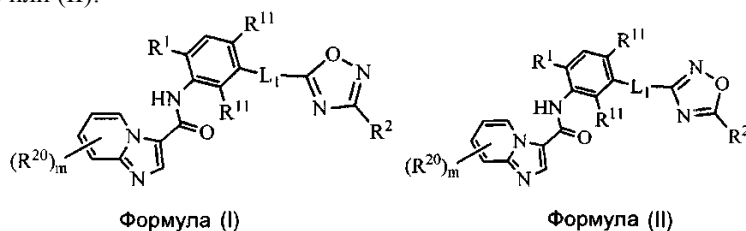
Протеинкиназы (РК) представляют большую группу близких в структурном отношении фосфорилтрансфераз, обладающих высококонсервативными структурами и каталитическими функциями. Протеинкиназы представляют ферментативные компоненты путей передачи сигналов, которые катализируют перенос концевой фосфата с АТФ на гидроксильную группу остатков тирозина, серина и/или треонина в белках, и, следовательно, подразделяются на семейства согласно субстратам, которые они фосфорилируют: протеинтирозинкиназы (РТК) и протеинсерин/треонинкиназы.

Протеинкиназы играют ключевую роль в регуляции роста и дифференцировки клеток и ответственны за регуляцию широкого ряда процессов передачи сигналов в клетках, где протеинкиназы являются ключевыми медиаторами клеточных сигналов, приводящих к продукции ростовых факторов и цитокинов. Сверхэкспрессия или аномальная экспрессия нормальных и мутантных протеинкиназ играет существенную роль в развитии многих заболеваний и расстройств, включая расстройства центральной нервной системы, такие как болезнь Альцгеймера, воспалительные заболевания, такие как артрит, заболевания костной системы, такие как остеопороз, метаболические расстройства, такие как диабет, пролиферативные заболевания кровеносных сосудов, такие как ангиогенез, аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, глазные болезни, сердечно-сосудистое заболевание, атеросклероз, рак, тромбоз, псориаз, рестеноз, шизофрения, болевые ощущения, отторжение трансплантата и инфекционные заболевания, такие как вирусные и грибковые болезни.

Сущность изобретения

Изобретение относится к соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, которые являются ингибиторами киназы c-kit или ингибиторами киназ c-kit и PDGFR (PDGFR α и PDGFR β).

В одном аспекте изобретение относится к таким соединениям и их фармацевтически приемлемым солям формулы (I) или (II):



где m равно 1 и R^{20} выбран из H, атома галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, дейтерия, дейтерированного C_1 - C_6 -алкила, $-CN$, $-(C(R^9)_2)_nR^4$, $-C(O)R^4$, $-(C(R^9)_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10} , $-(C(R^9)_2)_nR^{10}$, $-(C(R^9)_2)_nO(C(R^9)_2)_nR^7$, $-(C(R^9)_2)_nC(=O)R^4$, $-OR^4$ и $-(C(R^9)_2)_nCN$ или

m равно 4 и R^{20} представляет дейтерий;

R^1 выбран из C_1 - C_6 -алкила и атома галогена;

каждый R^{11} независимо выбран из H, атома галогена и C_1 - C_6 -алкила;

L_1 представляет связь;

L_2 представляет $-(C(R^9)_2)_n-$, $-CHR^6-$, $-(C(R^9)_2)_nO-$, $-NH-$, $-(C(R^9)_2)_nC(=O)-$, $-(C(R^9)_2)_nOC(=O)NR^4-$, $-(C(R^9)_2)_nNR^4C(=O)(C(R^9)_2)_n-$ или $-(C(R^9)_2)_nNR^4C(=O)-$;

R^2 представляет R^3 или L_2R^3 ;

R^3 выбран из незамещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, пиперидинона, оксазолидин-2-она, пирролидинона, пирролидин-2-она и замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, где замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил R^3 замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила, атома галогена, $-CN$, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-OR^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^5$, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-C(=O)O(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(C(R^9)_2)_nOR^4$, R^8 , $-(C(R^9)_2)_nR^8$, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(C(R^9)_2)_nC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(C(R^9)_2)_nOR^4$, спирособоединенного диоксолана, спирособоединенного диоксолана, который замещен C_1 - C_6 -алкилом, спирособоединенного диоксана, спирособоединенного тетрагидрофуранила, спирособоединенного оксетана, спирособоединенного циклобутанона, спирособоединенного циклобутанола и C_1 -алкильного мостика;

каждый R^4 независимо выбран из H и C_1 - C_6 -алкила;

R^5 представляет незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкил с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N или O, или C_3 - C_8 -циклоалкил, замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила;

каждый R^6 независимо выбран из $-NR^4C(=O)OR^4$, $-OR^4$ и $-(C(R^9)_2)_nOR^4$;

каждый R^7 независимо выбран из C_1 - C_6 -галогеналкила;

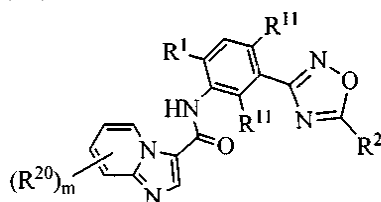
R^8 выбран из незамещенного фенила, незамещенного 5-6-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, незамещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, замещенного 5-6-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, и замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, где замещенный 5-6-членный гетероарил с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, и замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил R^8 замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила и $-C(O)OR^4$;

каждый R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_6 -алкила;

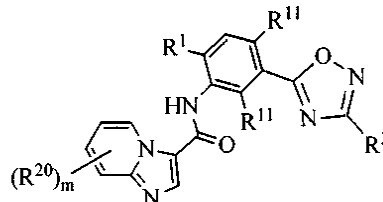
R^{10} выбран из незамещенного 5-6-членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, незамещенного 5-членного гетероарила с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, незамещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, замещенного 5-6-членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, замещенного 5-членного гетероарила с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, и оксазолидин-2-она, где замещенный 5-6-членный гетероарил с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, замещенный 5-членный гетероарил с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, R^{10} замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$ и $-(C(R^9)_2)_nR^5$; и

каждый n независимо выбран из 1, 2, 3 и 4.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или (II) представляет соединение формулы (Ia) или (IIa):



Формула (Ia)



Формула (IIa)

где m равно 1 и R^{20} выбран из H, атома галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, дейтерия, дейтерированного C_1 - C_6 -алкила, $-CN$, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-C(O)R^4$, $-(C(R^9)_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10} , $-(C(R^9)_2)_nR^{10}$, $-(C(R^9)_2)_nO$, R^4 , $-(C(R^9)_2)_nO(C(R^9)_2)_nR^7$, $-(C(R^9)_2)_nC(=O)R^4$, $-OR^4$ и $-(C(R^9)_2)_nCN$;

или m равно 4 и R^{20} представляет дейтерий;

R^1 выбран из C_1 - C_6 -алкила и атома галогена;

каждый R^{11} независимо выбран из H, атома галогена и C_1 - C_6 -алкила;

L_2 представляет $-(C(R^9)_2)_n$ -, $-CHR^6$ -, $-(C(R^9)_2)_nO$ -, $-NH$ -, $-(C(R^9)_2)_nC(=O)$ -, $-(C(R^9)_2)_nOC(=O)NR^4$ -, $-(C(R^9)_2)_nNR^4C(=O)(C(R^9)_2)_n$ - или $-(C(R^9)_2)_nNR^4C(=O)$ -;

R^2 представляет R^3 или L_2R^3 ;

R^3 выбран из незамещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, пиперидинона, оксазолидин-2-она, пирролидинона, пирролидин-2-она и замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, где замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил R_3 замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила, атома галогена, $-CN$, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-OR^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^5$, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-C(=O)O(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(C(R^9)_2)_nOR^4$, R^8 , $-(C(R^9)_2)_nR^8$, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(C(R^9)_2)_nC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(C(R^9)_2)_nOR^4$, спиросоединенного диоксолана, спиросоединенного диоксана, спиросоединенного тетрагидрофуранила, спиросоединенного оксетана, спиросоединенного циклобутанона, спиросоединенного циклобутанола и C_1 -алкильного мостика;

каждый R^4 независимо выбран из H и C_1 - C_6 -алкила;

R^5 представляет незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкил с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N или O, или C_3 - C_8 -циклоалкил, замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила;

каждый R^6 независимо выбран из $-NR^4C(O)OR^4$, $-OR^4$ и $-(C(R^9)_2)_nOR^4$;

каждый R^7 независимо выбран из C_1 - C_6 -галогеналкила;

R^8 выбран из незамещенного фенила, незамещенного 5-6-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, незамещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, замещенного 5-6-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, и замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, где замещенный 5-6-членный гетероарил с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, и замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил R^8 замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила и $-C(O)OR^4$;

каждый R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_6 -алкила;

R^{10} выбран из незамещенного 5-6-членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, незамещенного 5-членного гетероарила с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, незамещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, замещенного 5-6-членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, замещенного 5-членного гетероарила с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, и оксазолидин-2-она, где замещенный 5-6-членный гетероарил с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, и замещенный 5-членный гетероарил с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, R^{10} замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$ и $-(C(R^9)_2)_nR^5$; и

каждый n независимо выбран из 1, 2, 3 и 4.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных соединений формулы (I), (II), (Ia) или (IIa) R^1 выбран из $-CH_3$ и F.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных соединений формулы (I), (II), (Ia) или (IIa) каждый R^{11} представляет H.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных соединений формулы (I), (II), (Ia) или (IIa) R^3 выбран из незамещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N и O, пиперидинона, оксазолидин-2-она, пирролидинона, лирролидин-2-она и замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N и O, где замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил R^3 замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила, атома галогена, $-CN$, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-OR^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^5$, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-C(=O)O(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(C(R^9)_2)_nOR^4$, R^8 , $-(C(R^9)_2)_nR^8$, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-S(=O)_2(C(R^9)_2)_nC(=O)OR^4$ и C_1 -алкильного мостика.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных соединений формулы (I), (II), (Ia) или (IIa) каждый R^4 независимо выбран из H, метила, этила, пропила, бутила, изопропила и трет-бутила.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных соединений формулы (I), (II), (Ia) или (IIa) каждый R^5 независимо выбран из циклопропила, циклопропила, замещенного метилом или морфолинилом.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных соединений формулы (I), (II), (Ia) или (IIa) каждый R^7 независимо выбран из $-CH_2F$, $-CHF_2$, CH_2CHF_2 , $-CH_2CF_3$ и $-CF_3$.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных соединений формулы (I), (II), (Ia) или (IIa) каждый R^9 независимо выбран из H, метила и этила.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных соединений формулы (I), (II), (Ia) или (IIa) R^8 выбран из незамещенного фенила, незамещенного 5-6-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из N и O, незамещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N и O, замещенного 5-6-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из N и O, и замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N и O, где замещенный 5-6-членный гетероарил с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из N и O, и замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил R^8 замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила и $-C(O)OR^4$.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных соединений формулы (I), (II), (Ia) или (IIa) R^8 выбран из пиридинила, пирозолила, тетрагидрофуридила, тетрагидропиранила, пирролидинила, пиперидинила, пиримидинила и оксадиазолила, каждый из которых не замещен или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из $-CH_3$ и $-C(=O)OC(CH_3)_3$.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных соединений формулы (I), (II), (Ia) или (IIa) R^3 выбран из азетидинила, азетидин-1-ила, азетидин-2-ила, азетидин-3-ила, пирролидинила, пирролидин-1-ила, пирролидин-2-ила, пирролидин-3-ила, пиперидинила, пиперидин-1-ила, пиперидин-2-ила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, тетрагидропиранила, тетрагидропиран-2-ила, тетрагидропиран-3-ила, тетрагидропиран-4-ила, тетрагидрофуридила, тетрагидрофуран-2-ила, тетрагидрофуран-3-ила, оксетанила, оксетан-2-ила, оксетан-3-ила, морфолинила, морфолин-2-ила, морфолин-3-ила и морфолин-4-ила, каждый из которых не замещен или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-F$, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)CF_3$, $-OCH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_2OCH_3$, $C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-NHC(=O)OC(CH_3)_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-S(=O)_2CH(CH_3)_2$, $-S(=O)_2CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_2OCH_3$, $-S(=O)_2CHF_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OC(CH_3)_3$, C_1 -алкильного мостика, $-C(=O)OR^5$, $-S(=O)_2R^8$, $-(C(R^9)_2)_nR^8$ и R^8 .

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных соединений формулы (I), (II), (Ia) или (IIa) R^3 представляет азетидинил, замещенный $-C(=O)OCH_3$.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных соединений формулы (I), (II), (Ia) или (IIa) m равно 1, R^{20} выбран из H, атома галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, дейтерия, дейтерированного C_1 - C_6 -алкила, $-CN$, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-C(O)R^4$, $-(C(R^9)_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10} , $-(C(R^9)_2)_nR^{10}$, $-(C(R^9)_2)_nO(C(R^9)_2)_nR^7$, $-(C(R^9)_2)_nC(=O)R^4$, $-OR^4$ и $-(C(R^9)_2)_nCN$.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных соединений формулы (I), (II), (Ia) или (IIa) m равно 1, R^{20} выбран из H, -D, -F, -CH₃, -CF₃, -CN, -CH₂CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂CN, -OCH₃, -CH₂CH₂C(=O)OC(CH₃)₃, -C(=O)CH₃, -CH₂CH₂C(=O)CH₃, -CD₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CF₃, -CH₂OCH₂CHF₂ и -CH₂OCH₂CH₂F.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных соединений формулы (I), (II), (Ia) или (IIa) m равно 1 и R^{20} представляет -CH₃.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных соединений формулы (I), (II), (Ia) или (IIa) m равно 1 и R^{20} представляет H.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных соединений формулы (I), (II), (Ia) или (IIa) R^{10} представляет собой морфолинил? или R^{10} представляет собой пиперидинил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперазинил, пиперазин-1-ил, пиразолил, пиразол-1-ила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, триазилил, 1H-1,2,3-триазол-4-ил, 4H-1,2,4-триазол-3-ил, 1H-1,2,4-триазол-5-ил, тиазолил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, имидазолил, имидазол-1-ил, имидазол-2-ил, каждый из которых не замещен или каждый из которых замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆-алкила, -(C(R⁹)₂)_nOR⁴ и -(C((R⁹)₂)_nR⁵, или R^{10} представляет собой оксазолидин-2-он.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных соединений формулы (I), (II), (Ia) или (IIa) R^{10} представляет собой морфолинил или R^{10} выбран из пиперидинила, пиперидин-1-ила, пиперидин-2-ила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пиперазинила, пиперазин-1-ила, пиразолила, пиразол-1-ила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, триазилила, 1H-1,2,3-триазол-4-ила, 4H-1,2,4-триазол-3-ила, 1H-1,2,4-триазол-5-ила, тиазолила, тиазол-4-ила, тиазол-5-ила, имидазолила, имидазол-1-ила, имидазол-2-ила, каждый из которых не замещен или замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из -CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(O)OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -S(O)₂CH₃ и -CH₂CH₂-R₅.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеуказанных соединений формулы (I), (II), (Ia) или формулы (IIa) m равно 4 и R^{20} представляет дейтерий.

Некоторые варианты соединений формулы (I) или (II) выбраны из следующих соединений:

- N- {5- [3- (азетидин-1-ил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] -2-метилфенил} имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
- N- {5- [3- (3,3-дифторазетидин-1-ил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] -2-метилфенил} имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
- N- (2-метил-5- {3- [(1S,4S) -2-окса-5-азабицикло [2.2.1] гептан-5-ил] -1,2,4-оксадиазол-5-ил} фенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
- N- {5- [3- (4,4-дифторпиперидин-1-ил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] -2-метилфенил} имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
- N- {5- [3- (4-фторпиперидин-1-ил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] -2-метилфенил} имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
- N- (5- {5- [3-гидрокси-3- (трифторметил) азетидин-1-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил] -2-метилфенил) -6-метиимидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
- N- {2-метил-5- [5- (оксолан-3-ил) -1,2,4-оксадиазол-3-ил] фенил} имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
- N- {2-метил-5- [5- (оксан-2-ил) -1,2,4-оксадиазол-3-ил] фенил} имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
- метил 2- [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] пиперидин-1-карбоксилата;
- N- {5- [5- (5,5-дифтороксан-2-ил) -1,2,4-оксадиазол-3-ил] -2-метилфенил} имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
- N- (5- {5- [(2S) -5,5-дифтороксан-2-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил] -2-метилфенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
- N- (5- {5- [(2R) -5,5-дифтороксан-2-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил] -2-метилфенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
- трет-бутил 3- [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;
- N- {5- [5- (1-метансульфонилазетидин-3-ил) -1,2,4-оксадиазол-3-ил] -2-метилфенил} имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
- метил 3- [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;
- N- (2-метил-5- {5- [1- (пропан-1-сульфонил) азетидин-3-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} фенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
- N- {2-метил-5- [5- (оксан-4-илметил) -1,2,4-оксадиазол-3-ил] фенил} имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
- N- {2-метил-5- [5- (оксолан-2-илметил) -1,2,4-оксадиазол-3-ил] фенил} имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- (5- {5- [1- (этансульфонил) азетидин-3-ил] -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 N- (2-метил-5- {5- [3- (морфолин-4-ил) пропил] -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил} фенил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 N- (5- {5- [(3, 3-дифторазетидин-1-ил) метил] -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 N- {2-метил-5- [5- (морфолин-4-илметил) -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил] фенил} имидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 N- {2-метил-5- [5- (1-сульфамоилазетидин-3-ил) -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил] фенил} имидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 трет-бутил (2S) -2- [3- (3- {имидазо [1, 2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1, 2, 4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;
 N- (5- {5- [(2S) -1-метансульфонилазетидин-2-ил] -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 метил N- {3- [3- (3- {имидазо [1, 2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1, 2, 4-оксадиазол-5-ил] оксетан-3-ил} карбамата;
 трет-бутил 3- [3- (4-фтор-3- {имидазо [1, 2-а] пиридин-3-амидо} фенил) -1, 2, 4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;
 N- (5- {5- [1- (этансульфонил) азетидин-3-ил] -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил} -2-фторфенил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 N- (5- {5- [(3, 3-дифторпирролидин-1-ил) метил] -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 N- (5- {5- [(4, 4-дифторпиперидин-1-ил) метил] -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 N- (5- {5- [1- (бутан-1-сульфонил) азетидин-3-ил] -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 N- (5- {5- [(2S) -4, 4-дифтор-1-метансульфонилпирролидин-2-ил] -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 метил 4- [3- (3- {имидазо [1, 2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1, 2, 4-оксадиазол-5-ил] пиперидин-1-карбоксилата;
 N- {5- [5- (1-метансульфонилпиперидин-4-ил) -1, 2, 4-оксадиазол-

3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-{5-[5-(4-метансульфонилморфолин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(5-{5-[(2S)-1-метансульфонилпирролидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(5-{5-[(2R)-4-метансульфонилморфолин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-[5-(5-{[(3S)-1-метансульфонилпирролидин-3-ил]метил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(5-{5-[(3R)-1-метансульфонилпиперидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

метил (2S)-2-{[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}пирролидин-1-карбоксилата;

N-[5-(5-{[(2S)-1-метансульфонилпирролидин-2-ил]метил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(2-метил-5-{5-[(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(5-{5-[1-(диформетан)сульфонилазетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-{2-метил-5-[5-(оксан-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(5-{5-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(5-{5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(2-метил-5-{5-[(2S)-1-(пропан-2-сульфонил)азетидин-2-

ил) -1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил) имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

метил 3-[3-(4-метил-3-{пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-{2-метил-5-[5-(оксан-3-илметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(5-{5-[(1S)-1-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(5-{5-[(1S)-1-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

метил 3-(3-{4-метил-3-[6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

этил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

метил 3-[3-(3-{7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

метил 3-[3-(3-{6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

метил 3-(3-{4-метил-3-[7-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

метил 3-(3-{4-метил-3-[7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-{5-[5-(1-метансульфонил-3-метилазетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

метил 3-(3-{3-[6-(3-цианопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

метил 3-[3-(3-{6-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

метил 3-[3-(4-метил-3-{7-метилямидазо[1,2-а]пиридин-3-

амидо}фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;
метил 3-[3-(4-метил-3-{6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;
метил 3-{3-[4-метил-3-(7-{1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1Н-пиразол-4-ил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;
метил 3-(3-{3-[6-(2-цианоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]-4-метилфенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;
метил 3-(3-{4-метил-3-[6-(3-оксобутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}фенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;
метил 3-[3-(4-метил-3-{6-[2-(морфолин-4-ил)этил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;
метил 3-(3-{3-[6-(3-гидрокси-3-метилбутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]-4-метилфенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;
метил 3-(3-{4-метил-3-[7-(1Н-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}фенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;
N-(2-метил-5-{[5-(оксан-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]амино}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;
N-(2-метил-5-{[5-(оксан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]амино}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;
N-[2-метил-5-{[5-{(2R)-оксолан-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]амино}фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;
N-[2-метил-5-{[5-{(2S)-оксолан-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]амино}фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;
метил 3-(3-{4-метил-3-[7-(3-оксобутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}фенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;
метил 3-(3-{3-[7-(3-гидрокси-3-метилбутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]-4-метилфенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;
N-{2-метил-5-[3-(морфолин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-

ил}фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
метил 3-[3-(4-метил-3-{5,6,7,8-тетрадейтероимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;
N-{5-[5-(азетидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
N-{5-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
метил 3-[3-(5-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-2,4-диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;
метил 3-[3-(4-метил-3-{7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;
7-фтор-N-{2-метил-5-[5-(оксан-4-иламино)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
6-метил-N-{2-метил-5-[5-(оксан-4-иламино)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
метил 3-(3-{4-метил-3-[6-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;
метил 3-[3-(4-метил-3-{6-[(2,2,2-трифторэтокси)метил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;
N-(5-[5-[3-гидрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил)-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
N-{5-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
N-{5-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}-7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
N-{5-[5-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
N-{5-[5-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
N-{5-[5-(4-фторпиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

7-метил-N- {2-метил-5- [5- (морфолин-4-ил) -1,2,4-оксадиазол-3-ил] фенил} имидазо-1,2-а пиридин-3-карбоксамида;

N- {5- [5- (3,3-дифторпирролидин-1-ил) -1,2,4-оксадиазол-3-ил] -2-метилфенил} -7-метилимидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

7-метил-N- (2-метил-5- {5- [3- (трифторметил) пиперидин-1-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} фенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- (2-метил-5- {3- [(1S,4S) -2-окса-5-азабицикло [2.2.1] гептан-5-ил] -1,2,4-оксадиазол-5-ил} фенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

метил 3- [3- (3- {6- [(2,2-дифторэтокси) метил] имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;

метил 3- [3- (3- {6- [(2-фторэтокси) метил] имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;

метил 3- [3- (3- {7-гидрогениоимидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;

метил 3- [3- (3- {6-гидрогениоимидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата; N- (5- {5- [(3-цианоазетидин-1-ил) метил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) -6- (2,4-диметил-1,3-тиазол-5-ил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- [5- (3- {2- [(1-бензилпиперидин-4-ил) окси] этил} -1,2,4-оксадиазол-5-ил) -2-метилфенил] имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

метил 3- [5- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-3-ил] азетидин-1-карбоксилата;

N- (2-метил-5- [5- (оксан-4-ил) -1,2,4-оксадиазол-3-ил] фенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- (2-метил-5- {5- [(2R) -оксолан-2-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} фенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- (2-метил-5- {5- [(2S) -оксолан-2-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} фенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

трет-бутил 4- [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] пиперидин-1-карбоксилата;

трет-бутил 2-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилата;

трет-бутил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилата;

N-{2-метил-5-[5-(пирролидин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{2-метил-5-[5-(пиперидин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-5-[5-(1-метансульфонилпиперидин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{2-метил-5-[5-(1-метилпиперидин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{5-[5-(5-гидроксиоксан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

трет-бутил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-(5-{5-[(5S)-5-гидроксиоксан-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{5-[5-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

трет-бутил (3S)-3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]морфолин-4-карбоксилата;

трет-бутил (3R)-3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]морфолин-4-карбоксилата;

N-(2-метил-5-{5-[(3R)-морфолин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-метил-5-{5-[(2S)-6-оксопиперидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

трет-бутил (2S)-4,4-дифтор-2-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилата;

трет-бутил (2S)-2-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]морфолин-4-карбоксилата;

N-(2-метил-5-{5-[(2S)-морфолин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-метил-5-{5-[3-(морфолин-4-ил)-3-оксопропил]-1,2,4-

оксадиазол-3-ил}фенил) имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N- (5- {5- [3- (3,3-дифторпирролидин-1-ил) -3-оксопропил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

1-метилциклопропил 3- [3- (3- {имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;

2-метоксиэтил 3- [3- (3- {имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;

N- {2-метил-5- [5- (3-метилоксетан-3-ил) -1,2,4-оксадиазол-3-ил} фенил) имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N- (5- {5- [(3-цианоазетидин-1-ил) метил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N- (5- {5- [(3-фторазетидин-1-ил) метил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N- (5- {5- [(3-гидроксиазетидин-1-ил) метил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N- (5- {5- [(3-метоксиазетидин-1-ил) метил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

трет-бутил N- {3- [3- (3- {имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-сульфонил} карбамата;

N- (5- {5- [(2S) -азетидин-2-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

[3- (3- {имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] метил N- (1-метилазетидин-3-ил) карбамата;

[3- (3- {имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] метил-3-метоксиазетидин-1-карбоксилата;

трет-бутил N- {3- [3- (3- {имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] оксетан-3-ил} карбамата;

метил N- {3- [3- (3- {имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] оксетан-3-ил} карбамата;

N- (5- {5- [3- (2-метоксиацетамидо) оксетан-3-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N- (2-метил-5- {5- [(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил) метил] -

1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(2-метил-5-{5-[2-оксопирролидин-1-ил]метил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-{2-метил-5-(5-{[2-(морфолин-4-ил)ацетиамидо]метил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-[2-метил-5-(5-{[2-(оксолан-2-ил)ацетиамидо]метил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-[2-метил-5-(5-{[(2R)-оксолан-2-ил]формамидо]метил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-[2-метил-5-(5-{[(2S)-оксолан-2-ил]формамидо]метил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-[2-метил-5-(5-{[(3-метилоксетан-3-ил)формамидо]метил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(2-метил-5-{5-[(оксан-4-ил]формамидо]метил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

2-гидроксиэтил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

метил (2S)-2-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-(5-{5-[2S]-1-ацетилазетидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

трет-бутил 3-[3-(4-фтор-3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-{2-фтор-5-[5-(1-метансульфонилазетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(5-{5-[1-(этансульфонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(2-фтор-5-{5-[1-(пропан-1-сульфонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(2-метил-5-{5-[1-(пиридин-3-сульфонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(2-метил-5-{5-[1-(1-метил-1H-пиразол-3-

сульфонил) азетидин-3-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил) фенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- (2-метил-5- {5- [1- (оксолан-3-сульфонил) азетидин-3-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил) фенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- (2-метил-5- {5- [1- (оксан-4-сульфонил) азетидин-3-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил) фенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

трет-бутил 3- {3- [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-сульфонил) пирролидин-1-карбоксилата;

трет-бутил 4- {3- [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-сульфонил) пиперидин-1-карбоксилата;

метил (3S) -3- [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] морфолин-4-карбоксилата;

N- (5- {5- [(3S) -4-метансульфонилморфолин-3-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

метил (3R) -3- [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] морфолин-4-карбоксилата;

N- (5- {5- [(3R) -4-метансульфонилморфолин-3-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- (5- {5- [(3R) -4-ацетилморфолин-3-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

метил 3- [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] пирролидин-1-карбоксилата;

N- {5- [5- (1-метансульфонилпирролидин-3-ил) -1,2,4-оксадиазол-3-ил] -2-метилфенил} имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- {5- [5- (1-ацетилпирролидин-3-ил) -1,2,4-оксадиазол-3-ил] -2-метилфенил} имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

метил (2S) -4,4-дифтор-2- [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] пирролидин-1-карбоксилата;

N- (5- {5- [(2S) -1-ацетил-4,4-дифторпирролидин-2-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

3- [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] -N,N-диметилазетидин-1-карбоксамида;

трет-бутил 2- [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] морфолин-4-карбоксилата;

трет-бутил (2S) -2- [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] пирролидин-1-карбоксилата;

метил 3- { [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] метил} азетидин-1-карбоксилата;

N- (5- {5- { (1-метансульфонилазетидин-3-ил) метил} -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- (5- {5- [2- (3,3-дифторазетидин-1-ил) этил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- (2-метил-5- {5- [2- (морфолин-4-ил) этил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} фенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- [5- (5- { [3- (гидроксиметил) азетидин-1-ил] метил} -1,2,4-оксадиазол-3-ил) -2-метилфенил] имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- [5- (5- { [3- (метоксиметил) азетидин-1-ил] метил} -1,2,4-оксадиазол-3-ил) -2-метилфенил] имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

трет-бутил N- { [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] (оксетан-3-ил) метил} карбамата;

трет-бутил (3S) -3- { [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] метил} пирролидин-1-карбоксилата;

трет-бутил (3R) -3- { [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] метил} пирролидин-1-карбоксилата;

трет-бутил (3R) -3- [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-

метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] пиперидин-1-карбоксилата;
 трет-бутил (3S) -3- [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] пиперидин-1-карбоксилата;
 N- {2-метил-5- [5- (морфолин-2-ил) -1,2,4-оксадиазол-3-ил] фенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 N- (2-метил-5- {5- [(2R) -морфолин-2-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} фенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 N- (2-метил-5- {5- [(2S) -пирролидин-2-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} фенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 N- (2-метил-5- {5- [(2S) -5-оксопирролидин-2-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} фенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 N- {2-метил-5- [5- (5-оксопирролидин-2-ил) -1,2,4-оксадиазол-3-ил] фенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 N- {5- [5- (1-ацетилпиперидин-4-ил) -1,2,4-оксадиазол-3-ил] -2-метилфенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 метил 2- [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] морфолин-4-карбоксилата;
 N- {5- [5- (4-ацетилморфолин-2-ил) -1,2,4-оксадиазол-3-ил] -2-метилфенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 метил (2S) -2- [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] пирролидин-1-карбоксилата;
 N- (5- {5- [(2S) -1-ацетилпирролидин-2-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 метил (2R) -2- [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] морфолин-4-карбоксилата;
 N- (5- {5- [(2R) -4-ацетилморфолин-2-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 N- (2-метил-5- {5- [(2R) -пирролидин-2-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} фенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 метил 3- [3- (4-фтор-3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} фенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;
 1-метилциклопропил (2S) -2- [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;
 N- (2-метил-5- {5- [(3R) -пиперидин-3-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} фенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

метил (3S)-3-{[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}пирролидин-1-карбоксилата;

метил (3R)-3-{[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}пирролидин-1-карбоксилата;

N-[5-(5-{[(3R)-1-метансульфонилпирролидин-3-ил]метил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

метил (3R)-3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата;

метил (3S)-3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата;

N-(5-{5-[(3S)-1-метансульфонилпиперидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

трет-бутил 4-{[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}пиперидин-1-карбоксилата;

трет-бутил (2S)-2-{[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}пирролидин-1-карбоксилата;

метил (2R)-2-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилата;

N-(5-{5-[(2R)-1-метансульфонилпирролидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

метил 4-{[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}пиперидин-1-карбоксилата;

N-(5-{5-[(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-метил-5-{5-[(2S)-пирролидин-2-илметил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-метил-5-{5-[1-(1-метил-1H-пиразол-4-

сульфонил) азетидин-3-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил) фенил) имидазо[1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- (2-метил-5- {5- [1- (1Н-пиразол-4-сульфонил) азетидин-3-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил) фенил) имидазо[1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- (5- {5- [1- (бутан-1-сульфонил) азетидин-3-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-фторфенил) имидазо[1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- (2-фтор-5- {5- [1- (пиридин-3-сульфонил) азетидин-3-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил) фенил) имидазо[1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- (2-фтор-5- {5- [1- (1-метил-1Н-пиразол-3-сульфонил) азетидин-3-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил) фенил) имидазо[1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- [2-фтор-5- (5- {1- [(2-метоксиэтан) сульфонилазетидин-3-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил) фенил) имидазо[1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- (5- {5- [1- (диформетан) сульфонилазетидин-3-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-фторфенил) имидазо[1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- (2-фтор-5- {5- [1- (1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонил) азетидин-3-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил) фенил) имидазо[1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- (5- {5- [1- (3-метоксипропил) азетидин-3-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо[1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- (5- {5- [(1R) -1- (3,3-дифторазетидин-1-ил) этил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо[1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- (5- {5- [(1R) -1- (3,3-дифторпирролидин-1-ил) этил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо[1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- (5- {5- [(3,3-дифторазетидин-1-ил) метил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-фторфенил) имидазо[1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- {2-фтор-5- [5- (морфолин-4-илметил) -1,2,4-оксадиазол-3-ил] фенил) имидазо[1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- (2-метил-5- {5- [1- (2, 2, 2-трифторацетил) азетидин-3-ил] - 1, 2, 4-оксадиазол-3-ил} фенил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида;

метил 3- [3- (2-фтор-5- {имидазо [1, 2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1, 2, 4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;

N- {4-фтор-5- [5- (1-метансульфонилазетидин-3-ил) -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил] -2-метилфенил} имидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида;

метил 3- (3- {4-метил-3- [6- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-амидо] фенил) -1, 2, 4-оксадиазол-5-ил) азетидин-1-карбоксилата;

пропан-2-ил 3- [3- (3- {имидазо [1, 2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1, 2, 4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;

метил 3- [3- (3- {7-цианоимидазо [1, 2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1, 2, 4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;

метил 3- [3- (3- {6-цианоимидазо [1, 2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1, 2, 4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;

N- (5- {5- [1- (3, 3-дифторпирролидин-1-ил) -2-метоксиэтил] -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил] -2-метилфенил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида;

метил 3- (3- {4-метил-3- [7- (трифторметил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-амидо] фенил) -1, 2, 4-оксадиазол-5-ил) азетидин-1-карбоксилата;

трет-бутил 3- [3- (3- {имидазо [1, 2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1, 2, 4-оксадиазол-5-ил] -3-метилазетидин-1-карбоксилата;

метил 3- [3- (3- {имидазо [1, 2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1, 2, 4-оксадиазол-5-ил] -3-метилазетидин-1-карбоксилата;

метил 3- [3- (3- {6- [3- (трет-бутокси) -3-оксопропил] -имидазо [1, 2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1, 2, 4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;

метил 3- [3- (3- {8-фторимидазо [1, 2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1, 2, 4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;

N- (2-метил-5- {5- [1- (пиразин-2-ил) азетидин-3-ил] -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил} фенил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- (2-метил-5- {5- [1- (5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил) азетидин-3-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} фенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 метил 3- [3- (3- {6-ацетилимидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;
 метил 3- (3- {3- [6- (2-гидроксипропан-2-ил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо] -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил) азетидин-1-карбоксилата;
 метил 3- (3- {3- [6- (2-гидрокси-2-метилпропил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо] -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил) азетидин-1-карбоксилата;
 N- {5- [5- (азетидин-1-ил) -1,2,4-оксадиазол-3-ил] -2-метилфенил} имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 метил 3- [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -2,4-диметилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;
 метил 3- (3- {4-метил-3- [7- (2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо] фенил} -1,2,4-оксадиазол-5-ил) азетидин-1-карбоксилата;
 N- {5- [3- (3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] -2-метилфенил} имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 метил 3- (3- {3- [6- (1H-имидазол-1-ил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо] -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил) азетидин-1-карбоксилата;
 метил 3- [3- (3- {6- [3- (метоксиметил) -1H-1,2,4-триазол-5-ил] имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;
 N- {5- [5- (3-метоксиазетидин-1-ил) -1,2,4-оксадиазол-3-ил] -2-метилфенил} -7-метилимидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 N- (5- {5- [(3aS) -1-оксо-гексагидро-1H- [1,3] оксазоло [3,4-а] пиперазин-5-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) -7-метилимидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 N- (5- {5- [(3-цианоазетидин-1-ил) метил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) -6- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;
 метил 3- (3- {4-метил-3- [7- (трифторметил) имидазо [1,2-

а) пиридин-3-амидо}фенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил) азетидин-1-карбоксилата;

N- {5- {5- [(3-цианоазетидин-1-ил) метил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил} -6- [1- (2-гидрокси-2-метилпропил) -1Н-пиразол-4-ил] имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

2,2-дифторэтил 3- [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;

6-метил-N- (2-метил-5- {5- [(оксетан-3-илокси) метил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} фенил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

трет-бутил (2S) -2- [3- (4-метил-3- {6-метилимидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} фенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;

метил (2S) -2- [3- (4-метил-3- {6-метилимидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} фенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;

N- {2-метил-5- [5- (оксетан-2-ил) -1,2,4-оксадиазол-3-ил] фенил} имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

2,2,2-трифторэтил 3- [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;

трет-бутил 4- [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] пиперидин-1-карбоксилата;

метил 3- (3- {3- [6- (гидроксиметил) имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо] -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил) азетидин-1-карбоксилата;

трет-бутил 3- { [3- (4-метил-3- {6-метилимидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} фенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] метокси} азетидин-1-карбоксилата;

трет-бутил 3- [3- (3- {имидазо [1,2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] пирролидин-1-карбоксилата;

N- {5- {5- [(2R) -1-ацетилпирролидин-2-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил} имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида

N- [2-метил-5- (5- { [2- (оксан-4-ил) ацетамидо] метил} -1,2,4-оксадиазол-3-ил) фенил] имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

N- {5- [5- (1-этилазетидин-3-ил) -1,2,4-оксадиазол-3-ил] -2-метилфенил} имидазо [1,2-а] пиридин-3-карбоксамида;

6-фтор-N- (5- {5- [(2S,4R) -4-гидрокси-1-метансульфонилпирролидин-2-ил] -1,2,4-оксадиазол-3-ил} -2-

метилфенил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида ;

6-фтор-N- (5- { 5- [(2R, 4R) -4-гидрокси-1-метансульфонилпирролидин-2-ил] -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида ;

N- { 2-метил-5- [5- (пиперидин-3-ил) -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил] фенил} имидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида ;

N- (5- { 5- [(3S) -4-ацетилморфолин-3-ил] -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида ;

N- (2-метил-5- { 5- [(3S) -морфолин-3-ил] -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил} фенил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида ;

трет-бутил (2R) -2- [3- (3- {имидазо [1, 2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1, 2, 4-оксадиазол-5-ил] морфолин-4-карбоксилата ;

трет-бутил (2R) -2- [3- (3- {имидазо [1, 2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1, 2, 4-оксадиазол-5-ил] пирролидин-1-карбоксилата ;

трет-бутил 3- [3- (2-фтор-5- {имидазо [1, 2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1, 2, 4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата ;

N- (5- { 5- [(2S) -азетидин-2-ил] -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) -6-метиимидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида ;

N- { 5- [5- (3-метансульфонилазетидин-1-ил) -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил] -2-метилфенил} -7-метиимидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида ;

трет-бутил 3- [3- (3- {имидазо [1, 2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1, 2, 4-оксадиазол-5-ил] пиперидин-1-карбоксилата ;

трет-бутил 3- { [3- (3- {имидазо [1, 2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1, 2, 4-оксадиазол-5-ил] метил} азетидин-1-карбоксилата ;

N- (2-метил-5- { 5- [(3R) -пирролидин-3-илметил] -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил} фенил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида ;

N- (2-метил-5- { 5- [(3S) -пиперидин-3-ил] -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил} фенил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида ;

N- { 5- [5- (3-аминооксетан-3-ил) -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил] -2-метилфенил} имидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида ;

6-фтор-N- (5- { 5- [(2S, 4S) -4-гидрокси-1-метансульфонилпирролидин-2-ил] -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) имидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида ;

трет-бутил 2- [3- (3- {имидазо [1, 2-а] пиридин-3-амидо} -4-

метилфенил) -1,2,4-оксадиазол-5-ил] пиперидин-1-карбоксилата;

N-{2-метил-5-[5-(пиперидин-4-илметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-{2-метил-5-[5-(пиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-{5-[5-[(3-метансульфонилаазетидин-1-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-{[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}морфолин-4-карбоксамида;

N-{5-[5-[(азетидин-3-илокси)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-[2-метил-5-(3-{2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-{5-[5-(азетидин-3-илиетил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-{2-метил-5-[5-(пирролидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(2-метил-5-{5-[(2S)-оксолан-2-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-{5-[5-(азетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-{5-[5-[1-(1H-имидазол-4-сульфонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

трет-бутил 3-[5-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-(2-метил-5-{5-[1-(1-метил-1H-имидазол-4-сульфонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

6-фтор-N-{5-[5-{(2R,4R)-4-гидроксипирролидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(2-метил-5-{5-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-оксопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(2-метил-5-{5-[(3S)-пирролидин-3-илметил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

6-фтор-N-{5-[5-{(2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пирролидин-3-карбоксамида и

6-фтор-N-{5-[5-{(2S,4S)-4-гидроксипирролидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида.

Предпочтительный вариант осуществления соединений формулы (I) представляет 3-[3-(4-метил-3-{5,6,7,8,-тетрадейтериоимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидл}фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилат.

Предпочтительные соединения настоящего изобретения выбраны из:

2- (морфолин-4-ил) этил 3- [3- (3- {имидазо [1, 2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1, 2, 4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;

3- (морфолин-4-ил) пропил 3- [3- (3- {имидазо [1, 2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1, 2, 4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата;

N- (5- {5- { (3aS) -1-оксогексагидро-1H- [1, 3] оксазол [3, 4-а] пиперазин-5-ил} -1, 2, 4-оксадиазол-3-ил} -2-метилфенил) -7-метилимидазо [1, 2-а] пиридин-3-карбоксамида;

2, 2-дифторэтил 3- [3- (3- {имидазо [1, 2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1, 2, 4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата и

2, 2, 2-трифторэтил 3- [3- (3- {имидазо [1, 2-а] пиридин-3-амидо} -4-метилфенил) -1, 2, 4-оксадиазол-5-ил] азетидин-1-карбоксилата.

Другой аспект изобретения относится к фармацевтическим композициям, которые содержат терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), (II), (Ia) или (IIa) и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах таких фармацевтических композиций фармацевтическую композицию формулируют для внутривенного введения, интравитриального введения, внутримышечного введения, перорального введения, ректального введения, трансдермального введения, пульмонарного введения, ингаляционного введения, интраназального введения, местного введения, внутриглазного введения и внутриушного введения. В других вариантах осуществления такие фармацевтические композиции находятся в форме таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, ингаляционного препарата, назального спрея, суппозитория, раствора, эмульсии, мази, глазных капель или ушных капель. В еще одних вариантах осуществления такие фармацевтические композиции находятся в форме таблетки, пилюли, капсулы, жидкости, раствора или эмульсии. В еще одних вариантах осуществления такие фармацевтические композиции формулируют для перорального введения, и они находятся в форме таблетки, пилюли или капсулы.

Другой аспект изобретения относится к лекарственным средствам для лечения заболевания, опосредованного киназой у пациента, нуждающегося в этом, где лекарственное средство содержит терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), (II), (Ia) или (IIa), киназа выбрана из c-kit, PDGFR α и PDGFR β , и заболевание представляет заболевание, связанное с тучными клетками, респираторное заболевание, воспалительное заболевание, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), аутоиммунное заболевание, метаболическое заболевание, фиброзную болезнь, дерматологическое заболевание, легочную артериальную гипертензию (ПАН) или первичную легочную гипертензию (ППН). В некоторых вариантах осуществления данного аспекта заболевание представляет астму, аллергический ринит, легочную артериальную гипертензию (ПАН), фиброз легких, фиброз печени, фиброз сердца, склеродерму, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), крапивницу, дерматоз, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, меланому, желудочно-кишечную стромальную опухоль, тучноклеточную опухоль, мастоцитоз, анафилактический синдром, диабет типа I и типа II.

Другой аспект изобретения представляет применение соединения формулы (I), (II), (Ia) или (IIa) в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства у пациента, в которое вовлечена модуляция киназы, где киназа выбрана из c-kit, PDGFR α и PDGFR β .

Предпочтительно вышеуказанное заболевание представляет собой заболевание, связанное с тучными клетками, респираторное заболевание, воспалительное заболевание, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), аутоиммунное заболевание, метаболическое заболевание, фиброзную болезнь, дерматологическое заболевание, легочную артериальную гипертензию (ПАН) или первичную легочную гипертензию (ППН).

В некоторых вариантах осуществления такого применения заболевание представляет собой астму, аллергический ринит, легочную артериальную гипертензию (ПАН), фиброз легких, фиброз печени, фиброз сердца, склеродерму, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), крапивницу, дерматоз, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, меланому, желудочно-кишечную стромальную опухоль, тучноклеточную опухоль, мастоцитоз, анафилактический синдром, диабет типа I и типа II.

Еще один аспект изобретения представляет способ модуляции активности киназы, включающий введение в систему или субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), (II), (Ia) или (IIa), или его фармацевтически приемлемых солей или фармацевтических композиций, где киназа выбрана из c-kit, PDGFR α и PDGFR β .

Подробное описание изобретения

Определения

В том смысле, в котором в данном документе используется, термин "алкил" относится к насыщенному углеводороду с разветвленной или прямой цепью. В некоторых вариантах осуществления такие алкильные группы необязательно замещены. В том смысле, в котором в данном документе, используются термины "C₁-C₃-алкил", "C₁-C₄-алкил", "C₁-C₅-алкил", "C₁-C₆-алкил", "C₁-C₇-алкил" и "C₁-C₈-алкил" относятся к алкильной группе, содержащей по меньшей мере 1 и не более чем 3, 4, 5, 6, 7 и 8 атомов углерода. Если не указано иначе, то в общем алкильная группа представляет C₁-C₆-алкил. Неограничивающие примеры алкильных групп, использованных здесь, включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил и т.п.

В том смысле, в котором в данном документе используется, термин "алкокси" относится к группе -OR_a, где R_a представляет алкил, имеющий значения, определенные выше. В том смысле, в котором в данном документе, используются термины "C₁-C₃-алкокси", "C₁-C₄-алкокси", "C₁-C₅-алкокси", "C₁-C₆-алкокси", "C₁-C₇-алкокси" и "C₁-C₈-алкокси" относятся к алкоксильной группе, где алкил содержит по меньшей мере 1 и не более чем 3, 4, 5, 6, 7 и 8 атомов углерода. Неограничивающие примеры алкоксильных групп, использованных здесь, включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутилокси, трет-бутилокси, пентилокси, гексилокси, гептилокси, октилокси, нонилокси, децилокси и т.п.

В том смысле, в котором в данном документе используется, термин "циклоалкил" относится к насыщенной, моноциклической, конденсированной бициклической, конденсированной трициклической, спироциклической или связанной мостиковой связью полициклической кольцевой системе. В том смысле, в котором в данном документе, используются термины "C₃-C₅-циклоалкил", "C₃-C₆-циклоалкил", "C₃-C₇-циклоалкил", "C₃-C₈-циклоалкил", "C₃-C₉-циклоалкил" и "C₃-C₁₀-циклоалкил" относятся к циклоалкильной группе, где насыщенная моноциклическая, конденсированная бициклическая или связанная мостиковой связью полициклическая кольцевая система содержит по меньшей мере 3 и не более чем 5, 6, 7, 8, 9 и 10 атомов углерода. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп, использованных здесь, включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклонил, циклодецил и т.п.

В том смысле, в котором в данном документе используется, термин "атом галогена" относится к заместителям фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) или йоду (I).

В том смысле, в котором в данном документе используются, термины "галогеналкил" или "алкил, замещенный атомом галогена", относятся к алкильной группе, имеющей значения, определенные выше, замещенной одним или более атомами галогена, имеющими значения, определенные выше. Атомы галогена могут быть одинаковыми или различными. Галогеналкил может представлять моногалогеналкил, дигалогеналкил или полигалогеналкил, включая пергалогеналкил. Пергалогеналкил относится к алкилу, в котором все атомы водорода замещены атомами галогена. Моногалогеналкил может содержать один атом йода, брома, хлора или фтора в алкильной группе. Дигалогеналкил или полигалогеналкил может содержать два или более одинаковых атома галогена или комбинацию различных атомов галогена в алкиле. Такие галогеналкильные группы также относятся к "C₁-C₃-галогеналкилу", "C₁-C₄-галогеналкилу", "C₁-C₅-галогеналкилу", "C₁-C₆-галогеналкилу", "C₁-C₇-галогеналкилу" и "C₁-C₈-галогеналкилу", где алкильная группа содержит по меньшей мере 1 и не более чем 3, 4, 5, 6, 7 и 8 атомов углерода соответственно. Неограничивающие примеры таких галогеналкильных групп с разветвленной или прямой цепью, использованных здесь, включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. В некоторых вариантах осуществления галогеналкил является трифторметилом.

В том смысле, в котором в данном документе используется, термин "гетероарил" относится к 5-6-членной гетероароматической моноциклической кольцевой системе, содержащей 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода и серы, 8-10-членной конденсированной бициклической кольцевой системе, содержащей 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода и серы, и где по меньшей мере одно из колец является ароматическим, или 12-14-членной конденсированной бициклической кольцевой системе, содержащей 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из атомов азота, кислорода и серы, и где по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Такие конденсированные бициклические или трициклические кольцевые системы могут быть конденсированы с одним или более арильным, циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом.

Неограничивающие примеры гетероарильных групп, использованных здесь, включают 2- или 3-фурил; 1-, 2-, 4- или 5-имидазолил; 3-, 4- или 5-изотиазолил; 3-, 4- или 5-изоксазолил; 2-, 4- или 5-оксазолил; 4- или 5-1,2,3-оксадиазолил; 2- или 3-пиразинил; 1-, 3-, 4- или 5-пиразолил; 3-, 4-, 5- или 6-пиридазинил; 2-, 3- или 4-пиридил; 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинил; 1-, 2- или 3-пирролил; 1- или 5-тетразолил; 2- или 5-1,3,4-тиадиазолил; 2-, 4- или 5-тиазолил; 2- или 3-тиенил; 2-, 4- или 6-1,3,5-триазинил; 1-, 3- или 5-1,2,4-триазолил; 1-, 4- или 5-1,2,3-триазолил; 1, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или

9-акридинил; 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-бензо[g]изохинолин; 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазол; 1-, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензимидазол; 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиазол; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-бензо[b]тиенил; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-бензо[b]оксепин; 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-бензоксазинил; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-карбазол; 3-, 4-, 5-, 7- или 8-циннолин; 2-, 4- или 5-4Н-имидазо[4,5-d]тиазол; 2-, 3-, 5- или 6-имидазо[2,1-b]тиазол; 2-, 3-, 6- или 7-имидазо[1,2-b][1,2,4]триазинил; 1-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индазол; 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-индолизинил; 1-, 2-, 3-, 5-, 6- или 7-индол; 1-, 2-, 3-, 5-, 6- или 7-изоиндол; 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолин; 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-нафтиридинил; 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-перимидинил; 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-фенантридинил; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-фенатролин; 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- или 9-феназинил; 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-фенотиазинил; 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-феноксазинил; 1-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-фалазинил; 2-, 4-, 6- или 7-птеридинил; 2-, 6-, 7- или 8-пуридинил; 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- или 11-7Н-пиразино[2,3-с]карбазол; 2-, 3-, 5-, 6- или 7-фуоро[2,3-b]пиранил; 1-, 3- или 5-1Н-пиразоло[4,3-d]оксазол; 2-, 3-, 5- или 8-пиразино[2,3-d]пиридазинил; 1-, 2-, 3-, 4-, 5- или 8-5Н-пиридо[2,3-d]-о-оксазинил; 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8- или 9-хинолинил; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинил; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хиназолинил; 2-, 3-, 4- или 5-тиено[2,3-b]фуранил и 1-, 3-, 6-, 7-, 8- или 9-фуоро[3,4-с]циннолинил.

В том смысле, в котором в данном документе используется, термин "гетероатомы" относится к заместителям азоту (N), кислороду (O) или сере (S).

В том смысле, в котором в данном документе используется, термин "гетероциклоалкил" относится к насыщенной 3-6-членной моноциклической углеводородной кольцевой структуре, насыщенной 6-9-членной конденсированной бициклической углеводородной кольцевой структуре или насыщенной 10-14-членной конденсированной трициклической углеводородной кольцевой системе, где один-четыре кольцевых атомов углеводородной кольцевой структуры замещены одной-четырьмя группами, независимо выбранными из -O-, -NR- или -S-, где R является атомом водорода, C₁-C₄-алкилом или амино-защитной группой.

Неограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп, используемых здесь, включают азиридинил, азиридин-1-ил, азиридин-2-ил, азиридин-3-ил, оксиранил, оксиран-2-ил, оксиран-3-ил, тиранил, тиран-2-ил, тиран-3-ил, азетадинил, азетадин-1-ил, азетадин-2-ил, азетадин-3-ил, оксетанил, оксетан-2-ил, оксетан-3-ил, оксетан-4-ил, тиеанил, тиеан-2-ил, тиеан-3-ил, тиеан-4-ил, пирролидинил, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пирролидин-4-ил, пирролидин-5-ил, тетрагидрофуранил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидрофуран-4-ил, тетрагидрофуран-5-ил, тетрагидротиенил, тетрагидротиен-2-ил, тетрагидротиен-3-ил, тетрагидротиен-4-ил, тетрагидротиен-5-ил, пиперидинил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперидин-5-ил, пиперидин-6-ил, тетрагидропиранил, тетрагидропиран-2-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, тетрагидропиран-5-ил, тетрагидропиран-6-ил, тетрагидротииопиранил, тетрагидротииопиран-2-ил, тетрагидротииопиран-3-ил, тетрагидротииопиран-4-ил, тетрагидротииопиран-5-ил, тетрагидротииопиран-6-ил, пиперазинил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, пиперазин-3-ил, пиперазин-4-ил, пиперазин-5-ил, пиперазин-6-ил, морфолинил, морфолин-2-ил, морфолин-3-ил, морфолин-4-ил, морфолин-5-ил, морфолин-6-ил, тиоморфолинил, тиоморфолин-2-ил, тиоморфолин-3-ил, тиоморфолин-4-ил, тиоморфолин-5-ил, тиоморфолин-6-ил, оксатианил, оксатиан-2-ил, оксатиан-3-ил, оксатиан-5-ил, оксатиан-6-ил, дитианил, дитиан-2-ил, дитиан-3-ил, дитиан-5-ил, дитиан-6-ил, азепанил, азепан-1-ил, азепан-2-ил, азепан-3-ил, азепан-4-ил, азепан-5-ил, азепан-6-ил, азепан-7-ил, оксепанил, оксепан-2-ил, оксепан-3-ил, оксепан-4-ил, оксепан-5-ил, оксепан-6-ил, оксепан-7-ил, тиепанил, тиепан-2-ил, тиепан-3-ил, тиепан-4-ил, тиепан-5-ил, тиепан-6-ил, тиепан-7-ил, диоксоланил, диоксолан-2-ил, диоксолан-4-ил, диоксолан-5-ил, тиоксанил, тиоксан-2-ил, тиоксан-3-ил, тиоксан-4-ил, тиоксан-5-ил, дитиоланил, дитиолан-2-ил, дитиолан-4-ил, дитиолан-5-ил, пирролинил, пирролин-1-ил, пирролин-2-ил, пирролин-3-ил, пирролин-4-ил, пирролин-5-ил, имидазолинил, имидазолин-1-ил, имидазолин-3-ил, имидазолин-4-ил, имидазолин-5-ил, имидазолидинил, имидазолидин-1-ил, имидазолидин-2-ил, имидазолидин-3-ил, имидазолидин-4-ил, пиразолинил, пиразолин-1-ил, пиразолин-3-ил, пиразолин-4-ил, пиразолин-5-ил, пиразолидинил, пиразолидин-1-ил, пиразолидин-2-ил, пиразолидин-3-ил, пиразолидин-4-ил, пиразолидин-5-ил, гексагидро-1,4-дiazепинил, дигидрофуранилдигидропиранил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, дигидропиранил, дигидротиенил, дигидрофуранил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, пирролидинил-2-он, пиперидинил-3-он, пиперидинил-2-он, пиперидинил-4-он и 2Н-пирролил.

В том смысле, в котором в данном документе используется, термин "приемлемые" по отношению к соединению, лекарственной форме, композиции или ингредиенту означает отсутствие токсического действия на общее состояние здоровья субъекта, который подвергается лечению.

Термины "введение" или "проводить введение" соединения по изобретению означает введение соединения формулы (I) или (II), его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в лечении.

В том смысле, в котором в данном документе используется, термин "аутоиммунное заболевание" или "аутоиммунное расстройство" относится к заболеваниям, при которых клетки бесконтрольно атакуют собственные ткани и органы организма (аутоиммунитет), вызывая воспалительные реакции и другие серьезные симптомы и заболевания. Неограничивающие примеры аутоиммунных заболеваний включают

идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, гемолитическую анемию, системную красную волчанку, ревматоидный артрит (RA), рассеянный склероз (MS), иммуноопосредованный или сахарный диабет типа I, иммуноопосредованный гломерулонефрит, склеродерму, пернициозную анемию, алопецию, пемфигус, пемфигус вульгарный, тяжелую миастению, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, аутоиммунные тиреоидные заболевания и болезнь Хашимото, тиреоидит Хашимото, дерматомиозит, синдром Гудпасчера, тяжелую псевдопаралитическую миастению, симпатическую офтальмию, факогенный увеит, хронический агрессивный гепатит, первичный билиарный цирроз, аутоиммунную гемолитическую анемию, болезнь Верлофа, витилиго вульгарный, болезнь Бехчета, коллагеновую болезнь, увеит, синдром Шегрена, аутоиммунный миокардит, аутоиммунные болезни печени, аутоиммунный гастрит, пемфигус, синдром Гуллиана-Барра и связанную с HTLV-1 миелопатию.

В том смысле, в котором в данном документе используется, термин "носитель" относится к химическим соединениям или агентам, которые облегчают включение соединения, описанного в данном документе, в клетки или ткани.

В том смысле, в котором в данном документе используется, термины "совместное введение" или "комбинированное введение" или т.п., означают введение выбранных терапевтических агентов одному пациенту, и они предназначаются для включения схем лечения, в которых агенты необязательно вводятся одним и тем же путем введения или в одно и то же время.

В том смысле, в котором в данном документе используются, термины "дерматологическое заболевание" или "дерматологическое расстройство", относятся к кожному заболеванию. Такие дерматологические расстройства включают, не ограничиваясь этим, пролиферативные или воспалительные расстройства кожи, такие как атопический дерматит, буллезные нарушения, коллагенозы, контактный дерматит, экзему, болезнь Кавасаки, розацеа, синдром Шегрена-Ларссона, актинический кератоз, базально-клеточную карциному и крапивницу.

В том смысле, в котором в данном документе используется, термин "разбавитель" относится к химическим соединениям, которые используются для разведения соединения, описанного в данном документе, до введения. Разбавители также могут использоваться для стабилизации соединений, описанных в данном документе.

В том смысле, в котором в данном документе используются, термины "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относятся к достаточному количеству соединения, описанного в данном документе, которое при введении будет ослаблять до некоторой степени один или более симптомов заболевания или состояния, которое подвергается лечению. Результатом может быть снижение и/или ослабление признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое требуемое изменение биологической системы. Например, "эффективное количество" для терапевтических применений представляет количество композиции, содержащей соединение, раскрытое в данном документе, которое требуется для обеспечения значимого снижения симптомов заболевания. Соответствующее "эффективное" количество в каждом отдельном случае может быть определено с использованием методов, таких как испытание с увеличением вводимых дозировок.

В том смысле, в котором в данном документе используются, термины "усиливать" или "усиление" относятся к повышению или пролонгации активности или продолжительности требуемого эффекта. Так, по отношению к повышению эффекта терапевтических агентов термин "повышение" относится к способности повышать или пролонгировать активность или продолжительность эффекта других терапевтических агентов на систему. В том смысле, в котором в данном документе используется, термин "повышающий эффективность агент" относится к количеству, адекватному для повышения эффекта другого терапевтического агента в желаемой системе.

В том смысле, в котором в данном документе используются, термины "фиброз" или "фиброзная болезнь" относятся к состояниям, которые следуют за острым или хроническим воспалением и которые связаны с аномальным накоплением клеток и/или коллагена, и включают, но не ограничиваются этим, фиброз отдельных органов или тканей, таких как сердце, почки, суставы, легкие или кожа, и он включает такие расстройства, как идиопатический легочной фиброз и криптогенный фиброзирующий альвеолит.

В том смысле, в котором в данном документе используется, термин "воспалительные заболевания или расстройства" относится к таким заболеваниям или состояниям, которые характеризуются одним или более симптомами, состоящими из боли (боль в результате образования токсических веществ и стимуляции нервов), жара (жара в результате расширения сосудов), покраснения (красноты в результате расширения сосудов и усиленного кровотока), отека (припухлости в результате избыточного притока или ограниченного оттока жидкости) и потери функции (function laesa, которая может быть частичной или полной, временной или постоянной). Воспаление принимает многие формы и включает, но не ограничивается этим, воспаление, которое представляет одно или более из следующего: острое, адгезивное, атрофическое, катаральное, хроническое, цирротическое, диффузное, диссеминированное, экссудативное, фибринозное, фиброзирующее, фокальное, грануломатозное, гиперпластическое, гипертрофическое, интестинальное, метастатическое, некротическое, облитеративное, паренхиматозное, пластическое, продуктивное, пролиферативное, псевдомембранозное, гнойное, склерозирующее, серопластическое, серозное, неспецифическое, специфическое, подострое, гнойное, токсическое, травматическое и/или язвенное.

Воспалительные расстройства включают, без ограничения, воспаления, поражающие кровеносные сосуды (полиартрит, височный артрит); суставы (артрит: кристаллический, остеоартрит, псориатический, реактивный, ревматоидный артрит, болезнь Рейтера); желудочно-кишечный тракт (болезнь); кожу (дерматит) или многочисленные органы и ткани (системная красная волчанка).

В том смысле, в котором в данном документе используются, термины "ингибировать", "ингибирование" или "подавление" относятся к снижению или подавлению данного состояния, симптома, или расстройства, или заболевания или существенному снижению фонового уровня биологической активности или процесса.

В том смысле, в котором в данном документе используется, термин "фармацевтически приемлемое" относится к веществу, такому как носитель или разбавитель, которое не снижает биологическую активность или свойства соединений, описанных в данном документе. Такие вещества вводятся индивидууму, не вызывая нежелательных биологических эффектов или взаимодействуя токсическим образом с любыми компонентами в композиции, в состав которой они входят.

В том смысле, в котором в данном документе используется, термин "фармацевтически приемлемый носитель", включает любой или все растворители, дисперсионные среды, покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные агенты, антигрибковые агенты), изотонические вещества, вещества, замедляющие всасывание, соли, консерванты, стабилизаторы препаратов, связующие вещества, эксципиенты, дезинтегранты, лубриканты, подсластители, вкусовые вещества, красители и тому подобное, и их комбинации, известные специалистам в данной области (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, p. 1289-1329). За исключением того если любой обычный носитель не совместим с активным ингредиентом, то предусматривается его применение в терапевтических или фармацевтических композициях.

В том смысле, в котором в данном документе используется, термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к композиции соединения, которое не вызывает значительного раздражения для организма, которому оно вводится и не оказывает отрицательного влияния на биологическую активность и свойства соединений, описанных в данном документе.

В том смысле, в котором в данном документе используются, термины "комбинация" или "фармацевтическая комбинация" означают продукт, который образуется в результате смешения или комбинирования одного или более активных ингредиентов, и включают фиксированные и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, в качестве примера, соединение формулы (I) или (II) и дополнительный терапевтический агент, оба вводятся пациенту одновременно в виде одной композиции или дозы. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, в качестве примера, соединение формулы (I) или (II) и дополнительный терапевтический агент, оба, вводятся пациенту в виде отдельных композиций вместе, одновременно или последовательно без определенных временных ограничений, где такое введение обеспечивает терапевтически эффективные дозы 2 соединений в организме пациента. Последнее также относится к смешанной терапии, например, введению 3 или более активных ингредиентов.

В том смысле, в котором в данном документе используются, термины "комбинация" или "фармацевтическая композиция" относятся к смеси по меньшей мере одного соединения формулы (I) или (II), описанного в данном документе по меньшей мере с одним и необязательно более чем одним другим фармацевтически приемлемыми химическими компонентами, такими как носители, стабилизаторы, разбавители, дезинтегранты, суспендирующие агенты, загустители и/или эксципиенты.

В том смысле, в котором в данном документе используется, термин "респираторное заболевание" относится к заболеваниям, поражающим органы, которые участвуют в дыхании, такие как нос, рот, гортань, трахея, бронхи и легкие. Респираторные заболевания включают, не ограничиваясь этим, астму, респираторный дистресс-синдром взрослых и аллергическую (экзогенную) астму, неаллергическую (эндогенную) астму, острую тяжелую астму, хроническую астму, клиническую астму, ночную астму, вызванную аллергенами астму, чувствительную к аспирину астму, вызванную физическими упражнениями астму, изокапническую гипервентиляцию, астму с началом в детском возрасте, астму с началом во взрослом возрасте, астму кашлевого варианта, профессиональную астму, устойчивую к стероидам астму, сезонную астму, сезонный аллергический ринит, многолетнюю астму, хроническую обструктивную болезнь легких, включая хронический бронхит или эмфизему, легочную гипертензию, интерстициальный фиброз легких и/или воспаление дыхательных путей и кистозный фиброз, и гипоксию.

В том смысле, в котором в данном документе используются, термины "субъект" или "пациент" включают млекопитающих и животных, отличных от млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются этим, людей, шимпанзе, человекообразных обезьян, обезьян, крупный рогатый скот, лошадей, овец, коз, свиней; кроликов, собак, кошек, крыс, мышей, морских свинок и т.п. Примеры животных, отличных от млекопитающих, включают, не ограничиваясь этим, птиц, рыб и т.п. Обычно субъект является человеком и может быть человеком, которому поставлен диагноз, нуждающимся в лечении заболевания или расстройства, раскрытого в данном документе.

В том смысле, в котором в данном документе используется, это выражение, субъект, "нуждается в" лечении, если такой субъект будет иметь пользу биологически, медицински или в отношении качества

жизни от такого лечения.

В том смысле, в котором в данном документе используется, термин "ингибитор c-kit" относится к соединению, которое ингибирует киназу c-kit.

В том смысле, в котором в данном документе используется, термин "заболевание или расстройство, связанное с активностью киназы c-kit" относится к любому болезненному состоянию, ассоциированному с киназой c-kit. Такие заболевания или расстройства включают, не ограничиваясь этим, заболевание, связанное с тучными клетками, воспалительные заболевания, респираторные заболевания, фиброзные болезни, дерматологическое заболевание, метаболические болезни и аутоиммунные заболевания, такие как, только в качестве примера, астма, дерматит, аллергический ринит, фиброз легких, фиброз печени, фиброз сердца, склеродерма, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), крапивница, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, крапивница, легочная артериальная гипертензия (ПАН), первичная легочная гипертензия (PPH), дерматоз, диабет типа I и типа II.

В том смысле, в котором в данном документе используется, термин "ингибитор PDGFR" относится к соединению, которое ингибирует киназу PDGFR.

В том смысле, в котором в данном документе используется, термин "заболевание или расстройство, связанное с активностью PDGFR" относится к любому болезненному состоянию, ассоциированному с киназой PDGFR. Такие заболевания или расстройства включают, не ограничиваясь этим, воспалительные заболевания, респираторные заболевания, метаболические заболевания и аутоиммунные заболевания, такие как, только в качестве примера, астма, дерматит, аллергический ринит, склеродерма, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), крапивница, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, легочная артериальная гипертензия и диабет.

В том смысле, в котором в данном документе используется, термин "терапевтически эффективное количество" соединения по настоящему изобретению относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать ответную биологическую или медицинскую реакцию субъекта, например, снижение или ингибирование активности фермента или белка, или ослабление симптомов, облегчение состояний, замедление или задержка прогрессирования заболевания, или профилактика заболевания и т.д. В одном неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое, при введении субъекту, является эффективным (i) по меньшей мере, для частичного облегчения, подавления, предупреждения и/или ослабления состояния или расстройства, или заболевания (i), опосредованного киназой c-kit или киназами c-kit и PDGFR или (ii) ассоциированного с активностью киназы c-kit или киназ c-kit и PDGFR, (iii) характеризующегося активностью (нормальной или аномальной) киназы c-kit или киназ c-kit и PDGFR; или (2) снижения или ингибирования активности киназы c-kit или киназ c-kit и PDGFR; или (3) снижения или ингибирования экспрессии киназы c-kit или киназ c-kit и PDGFR. В еще одном неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении в клетку, или ткань, или неклеточное биологическое вещество, или среду является эффективным, по меньшей мере, для частичного снижения или ингибирования активности киназы c-kit или киназ c-kit и PDGFR или, по меньшей мере, для частичного снижения или ингибирования экспрессии киназы c-kit или киназ c-kit и PDGFR.

В том смысле, в котором в данном документе используются, термины "лечить", "лечение" или "проводить лечение" относятся к способам облегчения, подавления или ослабления симптомов заболевания или состояния, предупреждения развития дополнительных симптомов, ослабления или предупреждения лежащих в основе метаболических причин симптомов, подавления заболевания или состояния, остановки развития заболевания или состояния, обеспечения регрессии заболевания или состояния, ослабления состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращения симптомов заболевания или состояния, профилактически и/или терапевтически.

Кроме того, в том смысле, в котором в данном документе, используются термины "лечить", "лечение" или "проводить лечение" любого заболевания или расстройства относятся в одном варианте осуществления к ослаблению заболевания или состояния (т.е. замедлению или остановке, или подавлению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В еще одном варианте осуществления термины "лечить", "лечение" или "проводить лечение" относятся к облегчению или ослаблению по меньшей мере одного физического показателя, включая показатели, которые могут быть не заметны для пациента. В еще одном варианте осуществления термины "лечить", "лечение" или "проводить лечение" относятся к модуляции заболевания или расстройства, физически (например, стабилизацией заметного для пациента симптома), физиологически (например, стабилизацией физического показателя) или обоих вместе. В еще одном варианте осуществления термины "лечить", "лечение" или "проводить лечение" относятся к предупреждению или замедлению начала или развития, или прогрессирования заболевания или расстройства.

Названия соединений, приведенные в данном описании, получены с использованием ChemDraw Ultra 10.0 (CambridgeSoft®) или (J Chem version 5.3.1 (CheraAxon).

Если не указано иначе, термин "соединения по настоящему изобретению" или "соединения, описанные здесь", относятся к соединениям формулы (I) или (II) и их субформулам (таких как формула (Ia)

или формула (IIa)), и их фармацевтически приемлемым солям и меченым изотопами соединениям (включая соединения с замещением дейтерием).

В том смысле, в котором в данном документе используются, термины в единственном числе (в частности, в контексте формулы изобретения) предназначены для включения единственных и множественных форм, если не указано иначе или четко диктуется по контексту.

Все способы, описанные в данном документе, могут быть осуществлены в любом подходящем порядке, если не указано иначе или четко диктуется по контексту. Использование любого или всех примеров или образцового языка (например, "такой как"), приведенных здесь, предназначается только для лучшего освещения изобретения и не является ограничением объема изобретения, заявленного иначе.

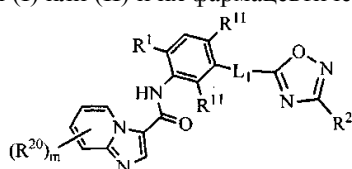
В данном документе описаны различные перечисленные варианты осуществления изобретения. Очевидно, понятно, что признаки, определенные в каждом варианте осуществления, могут быть объединены с другими определенными признаками для обеспечения других вариантов осуществления настоящего изобретения.

Описание предпочтительных вариантов осуществления

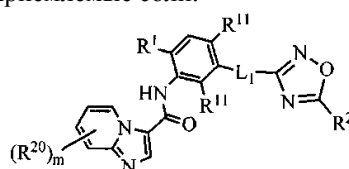
Настоящее изобретение относится к соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, которые являются ингибиторами киназы c-kit или киназ c-kit и PDGFR. Некоторые варианты осуществления соединений, описанных в данном документе, имеют соотношение IC_{50} для ингибирования PDGFR к IC_{50} для ингибирования c-kit ($IC_{50} \text{ PDGFR}/IC_{50} \text{ c-kit}$) от 750 до 1000. Некоторые варианты осуществления соединений, описанных в данном документе, имеют соотношение IC_{50} для ингибирования PDGFR к IC_{50} для ингибирования c-kit ($IC_{50} \text{ PDGFR}/IC_{50} \text{ c-kit}$) от 500 до 750. Некоторые варианты осуществления соединений, описанных в данном документе, имеют соотношение IC_{50} для ингибирования PDGFR к IC_{50} для ингибирования c-kit ($IC_{50} \text{ PDGFR}/IC_{50} \text{ c-kit}$) от 250 до 500. Некоторые варианты осуществления соединений, описанных в данном документе, имеют соотношение IC_{50} для ингибирования PDGFR к IC_{50} для ингибирования c-kit ($IC_{50} \text{ PDGFR}/IC_{50} \text{ c-kit}$) от 100 до 250. Некоторые варианты осуществления соединений, описанных в данном документе, имеют соотношение IC_{50} для ингибирования PDGFR к IC_{50} для ингибирования c-kit ($IC_{50} \text{ PDGFR}/IC_{50} \text{ c-kit}$) от 75 до 100. Некоторые варианты осуществления соединений, описанных в данном документе, имеют соотношение IC_{50} для ингибирования PDGFR к IC_{50} для ингибирования c-kit ($IC_{50} \text{ PDGFR}/IC_{50} \text{ c-kit}$) от 50 до 75. Некоторые варианты осуществления соединений, описанных в данном документе, имеют соотношение IC_{50} для ингибирования PDGFR к IC_{50} для ингибирования c-kit ($IC_{50} \text{ PDGFR}/IC_{50} \text{ c-kit}$) от 25 до 50. Некоторые варианты осуществления соединений, описанных в данном документе, имеют соотношение IC_{50} для ингибирования PDGFR к IC_{50} для ингибирования c-kit ($IC_{50} \text{ PDGFR}/IC_{50} \text{ c-kit}$) от 10 до 25. Некоторые варианты осуществления соединений, описанных в данном документе, имеют соотношение IC_{50} для ингибирования PDGFR к IC_{50} для ингибирования c-kit ($IC_{50} \text{ PDGFR}/IC_{50} \text{ c-kit}$) от 7,5 до 10. Некоторые варианты осуществления соединений, описанных в данном документе, имеют соотношение IC_{50} для ингибирования PDGFR к IC_{50} для ингибирования c-kit ($IC_{50} \text{ PDGFR}/IC_{50} \text{ c-kit}$) от 5 до 7,5. Некоторые варианты осуществления соединений, описанных в данном документе, имеют соотношение IC_{50} для ингибирования PDGFR к IC_{50} для ингибирования c-kit ($IC_{50} \text{ PDGFR}/IC_{50} \text{ c-kit}$) от 2,5 до 5. Некоторые варианты осуществления соединений, описанных в данном документе, имеют соотношение IC_{50} для ингибирования PDGFR к IC_{50} для ингибирования c-kit ($IC_{50} \text{ PDGFR}/IC_{50} \text{ c-kit}$) от 1 до 2,5. Некоторые варианты осуществления соединений, описанных в данном документе, имеют соотношение IC_{50} для ингибирования PDGFR к IC_{50} для ингибирования c-kit ($IC_{50} \text{ PDGFR}/IC_{50} \text{ c-kit}$) от 0,95 до 2,5.

Также настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые содержат такие соединения. Также настоящее изобретение относится к применению указанных соединений в производстве лекарственного средства для лечения заболеваний и/или расстройств, связанных с киназой c-kit или киназами c-kit и PDGFR.

Ингибиторы киназы c-kit или киназ c-kit и PDGFR по настоящему изобретению представляют соединения формулы (I) или (II) и их фармацевтически приемлемые соли:



Формула (I)



Формула (II)

где m равно 1 и R^{20} выбран из H, атома галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, дейтерия, дейтерированного C_1 - C_6 -алкила, $-CN$, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-C(O)R^4$, $-(C(R^9)_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10} , $-(C(R^9)_2)_nR^{10}$, $-(C(R^9)_2)_nO(C(R^9)_2)_nR^7$, $-(C(R^9)_2)_nC(=O)R^4$, $-OR^4$ и $-(C(R^9)_2)_nCN$ или

m равно 4 и R^{20} представляет дейтерий;

R^1 выбран из C_1 - C_6 -алкила и атома галогена;

каждый R^{11} независимо выбран из H, атома галогена и C_1 - C_6 -алкила;

L_1 представляет связь;

L_2 представляет $-(C(R^9)_2)_n-$, $-CHR^6-$, $-(C(R^9)_2)_nO-$, $-NH-$, $-(C(R^9)_2)_nC(=O)-$, $-(C(R^9)_2)_nOC(=O)NR^4-$, $-(C(R^9)_2)_nNR^4C(=O)(C(R^9)_2)_n-$ или $-(C(R^9)_2)_nNR^4C(=O)-$;

R^2 представляет R^3 или L_2R^3 ;

R^3 выбран из незамещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, пиперидинона, оксазолидин-2-она, пирролидинона, пирролидин-2-она и замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, где замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил R^3 замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 -алкила, атома галогена, $-CN$, C_1-C_6 -галогеналкила, $-OR^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^5$, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-C(=O)O(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(C(R^9)_2)_nOR^4$, R^8 , $-(C(R^9)_2)_nR^8$, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(C(R^9)_2)_nC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(C(R^9)_2)_nOR^4$, спирособоединенного диоксолана, спирособоединенного диоксолана, который замещен C_1-C_6 -алкилом, спирособоединенного диоксана, спирособоединенного тетрагидрофуранила, спирособоединенного оксетана, спирособоединенного циклобутанона, спирособоединенного циклобутанола и C_1 -алкильного мостика;

каждый R^4 независимо выбран из H и C_1-C_6 -алкила;

R^5 представляет незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкил с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N или O, или C_3-C_8 -циклоалкил, замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 -алкила;

каждый R^6 независимо выбран из $-NR^4C(=O)OR^4$, $-OR^4$ и $-(C(R^9)_2)_nOR^4$;

каждый R^7 независимо выбран из C_1-C_6 -галогеналкила;

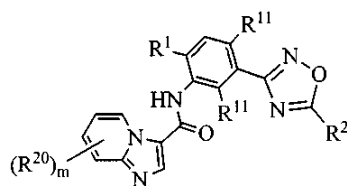
R^8 выбран из незамещенного фенила, незамещенного 5-6-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, незамещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, замещенного 5-6-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, и замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, где замещенный 5-6-членный гетероарил с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, и замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил R^8 замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 -алкила и $-C(O)OR^4$;

каждый R^9 независимо выбран из H и C_1-C_6 -алкила;

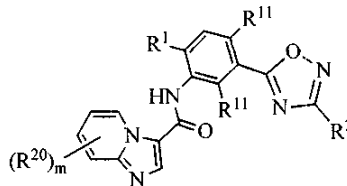
R^{10} выбран из незамещенного 5-6-членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, незамещенного 5-членного гетероарила с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, незамещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, замещенного 5-6-членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, замещенного 5-членного гетероарила с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, и оксазолидин-2-она, где замещенный 5-6-членный гетероарил с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, замещенный 5-членный гетероарил с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, R^{10} замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 -алкила, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$ и $-(C(R^9)_2)_nR^5$; и

каждый p независимо выбран из 1, 2, 3 и 4.

В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (I) или (II), и их фармацевтически приемлемых солей, соединение формулы (I) или (II) представляет соединение формулы (Ia) или (IIa):



Формула (Ia)



Формула (IIa)

где m равно 1 и R^{20} выбран из H, атома галогена, C_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -галогеналкила, дейтерия, дейтерированного C_1-C_6 -алкила, $-CN$, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-C(O)R^4$, $-(C(R^9)_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10} , $-(C(R^9)_2)_nR^{10}$, $-(C(R^9)_2)_nO$, R^4 , $-(C(R^9)_2)_nO(C(R^9)_2)_nR^7$, $-(C(R^9)_2)_nC(=O)R^4$, $-OR^4$ и $-(C(R^9)_2)_nCN$ или

m равно 4 и R^{20} представляет дейтерий;

R^1 выбран из C_1-C_6 -алкила и атома галогена;

каждый R^{11} независимо выбран из H, атома галогена и C_1-C_6 -алкила;

L_2 представляет $-(C(R^9)_2)_n-$, $-CHR^6-$, $-(C(R^9)_2)_nO-$, $-NH-$, $-(C(R^9)_2)_nC(=O)-$, $-(C(R^9)_2)_nOC(=O)NR^4-$, $-(C(R^9)_2)_nNR^4C(=O)(C(R^9)_2)_n-$ или $-(C(R^9)_2)_nNR^4C(=O)-$;

R^2 представляет R^3 или L_2R^3 ;

R^3 выбран из незамещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, пиперидинона, оксазолидин-2-она, пирролидинона, пирролидин-2-она и замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, где замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил R^3 замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из

C_1 - C_6 -алкила, атома галогена, $-CN$, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-OR^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^5$, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-C(=O)O(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(C(R^9)_2)_nOR^4$, R^8 , $-(C(R^9)_2)_nR^8$, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(C(R^9)_2)_nC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(C(R^9)_2)_nOR^4$, спиросоединенного диоксолана, спиросоединенного диоксолана, который замещен C_1 - C_6 -алкилом, спиросоединенного диоксана, спиросоединенного тетрагидрофуранила, спиросоединенного оксетана, спиросоединенного циклобутанона, спиросоединенного циклобутанола и C_1 -алкильного мостика;

каждый R^4 независимо выбран из H и C_1 - C_6 -алкила;

R^5 представляет незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкил с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N или O, или C_3 - C_8 -циклоалкил, замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила;

каждый R^6 независимо выбран из $-NR^4C(O)OR^4$, $-OR^4$ и $-(C(R^9)_2)_nOR^4$;

каждый R^7 независимо выбран из C_1 - C_6 -галогеналкила;

R^8 выбран из незамещенного фенила, незамещенного 5-6-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, незамещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, замещенного 5-6-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, и замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, где замещенный 5-6-членный гетероарил с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, и замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил R^8 замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила и $-C(O)OR^4$;

каждый R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_6 -алкила;

R^{10} выбран из незамещенного 5-6-членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, незамещенного 5-членного гетероарила с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, незамещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, замещенного 5-6-членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, замещенного 5-членного гетероарила с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, и оксазолидин-2-она, где замещенный 5-6-членный гетероарил с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, и замещенный 5-членный гетероарил с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, R^{10} замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$ и $-(C(R^9)_2)_nR^5$; и

каждый n независимо выбран из 1, 2, 3 и 4.

Соединения формулы (I) или (II), их фармацевтически приемлемые соли, и фармацевтические композиции, описанные в данном документе, также включают все соответствующие изотопные варианты таких соединений, и их фармацевтически приемлемые соли. Следовательно, любая формула, приведенная в данном документе, предназначена для представления немеченых форм, а также меченных изотопами форм соединений. Меченные изотопами соединения имеют структуры, представленные формулами, приведенными в данном документе, за исключением того, что один или более атомов замещены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовый номер. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как соответственно 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I . Такие меченные изотопами соединения являются пригодными в метаболических исследованиях (с ^{14}C), в исследованиях по изучению кинетики реакций (например, с 2H или 3H), в детектирующих или визуализирующих методах, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая исследования по распределению лекарственных препаратов или субстратов в тканях, или в лучевой терапии пациентов. В частности, ^{18}F или меченое соединение могут быть особенно желательными для PET или SPECT. Меченные изотопами соединения формулы (I) могут быть приготовлены обычными способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными описанным в примерах и способах получения, которые приводятся в заявке, с использованием соответствующих меченных изотопами реагентов вместо немеченых реагентов, использованных ранее.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности, дейтерием (т.е. 2H или D) может иметь определенные преимущества для терапии за счет более высокой метаболической стабильности, например, для повышенного периода полураспада *in vivo* или снижения необходимости во введении, или повышения терапевтического индекса. Очевидно, понятно, что дейтерий, в данном контексте, рассматривается в качестве заместителя в соединении формулы (I). Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности, дейтерия, может быть определена с использованием коэффициента обогащения изотопов. В том смысле, в котором в данном документе используется, термин "коэффициент обогащения изотопом", он означает соотношение избыточности изотопа и природной избыточности определенного изотопа. Если заместитель в соединении по данному изобретению является дейтерием, то такое соединение имеет коэффициент обогащения изотопом для каждого определенного атома дейтерия по меньшей мере 3500 (введение 52,5% дейтерия в каждый указанный атом дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (введение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (введение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (введение 90% дей-

терия), по меньшей мере 6333,3 (введение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (введение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (введение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (введение 99,5% дейтерия).

Соединения по изобретению, т.е. соединения формул (I) и (II), которые содержат группы, способные функционировать в качестве доноров и/или акцепторов водородных связей, могут быть способны к образованию сокристаллов с подходящими веществами, образующими сокристаллы. Такие сокристаллы можно получить из соединений формулы (I) известными методами получения сокристаллов. Такие методы включают измельчение, нагревание, сосублимирование, соплавление или контактирование в растворе соединений формулы (I) с веществами, образующими сокристаллы, в условиях кристаллизации и выделение образовавшихся сокристаллов. Подходящие вещества, образующие сокристаллы, включают вещества, описанные в WO 2004/078163. Способы получения соединений формулы (I) и (II) Общие способы получения соединений формулы (I) и (II) описаны в примерах, которые приводятся ниже. В описанных реакциях реакционноспособные функциональные группы, например гидроксигруппы, аминогруппы, иминогруппы, тиогруппы или карбоксигруппы, наличие которых желательно в конечных продуктах, могут быть защищены для того, чтобы избежать их нежелательного участия в реакциях. Могут быть использованы обычные защитные группы согласно обычной практике (см., например, T.W. Greene and P.G.M. Wuts в "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991).

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I) и (II) получают в виде фармацевтически приемлемой аддитивной соли кислоты взаимодействием свободного основания соединения формул (I) и (II) со стехиометрическим количеством соответствующей фармацевтически приемлемой органической кислоты или неорганической кислоты, или подходящего анионообменного реагента. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемую аддитивную соль основания соединений формул (I) и (II) получают взаимодействием свободной кислоты со стехиометрическим количеством соответствующего фармацевтически приемлемого органического основания или неорганического основания, или подходящего ионообменного реагента. Как правило, такие реакции проводятся в воде или органическом растворителе, или их смеси. Как правило, желательно использование неводной среды, такой как диэтиловый эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, там, где это осуществимо.

Альтернативно, соли соединений формулы (I) и (II) получают с использованием солей исходных веществ или промежуточных соединений. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I) и (II) находятся в форме солей, включая, не ограничиваясь этим, оксалаты и трифторацетаты. В некоторых вариантах осуществления гемисоли кислот и оснований представляют, например, гемисульфат и соль гемикальция.

Такие фармацевтически приемлемые аддитивные соли кислоты соединений формулы (I) и (II) включают, не ограничиваясь этим, гидробромид, гидрохлорид, сульфат, нитрат, сукцинат, малеат, формиат, ацетат, адипат, безилат, бикарбонат/карбонат, пропионат, фумарат, цитрат, тартрат, лактат, бензоат, салицилат, глутамат, аспартат, п-толуолсульфонат, бензолсульфонат, метансульфонат, этансульфонат, этандисульфат, камфорсульфонат, хлортеофиллат, нафталинсульфонат (например, 2-нафталинсульфонат), гексаноат, бисульфат/сульфат, борат, камсилат, цикламат, эдисилат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гибензат, гиппурат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидройодид/йодид, изетионат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, нафтоат, напзилат, нафтилат, 2-напсилат, никотинат, октадеканоат, олеат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пироглутамат, сахарат, стеарат, сульфосалицилат, таннат, тозилат, трифторацетат и ксинофоат.

Органические кислоты или неорганические кислоты, используемые для получения фармацевтически приемлемых аддитивных солей кислоты соединений формулы (I) и (II), включают, не ограничиваясь этим, бромистоводородную кислоту, соляную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, миндальную кислоту, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, фумаровую кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, бензойную кислоту, салициловую кислоту, глутаминовую кислоту, аспарагиновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, нафталинсульфоновую кислоту, такую как 2-нафталинсульфоновая кислота, или гексановую кислоту.

Такие фармацевтически приемлемые аддитивные соли оснований соединений формулы (I) и (II) включают, не ограничиваясь этим, соли аммония, алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, меди, диэтиламина, диоламина, глицина, изопропиламина, холината, диэтанолламина, пиперазина, железа, лизина, магния, меглумаина, оламина, калия, серебра, натрия, трометамина и цинка.

Органические или неорганические основания, используемые для получения фармацевтически приемлемых аддитивных солей оснований соединений формулы (I) и (II), включают, не ограничиваясь этим, соли, полученные из солей аммония и металлов из рядов I-XII Периодической таблицы, или соли, полученные из первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т.п.

В некоторых вариантах осуществления свободную кислоту или свободное основание соединений

формулы (I) и (II), описанные здесь, получают из соответствующей аддитивной соли основания или аддитивной соли кислоты соответственно. Например, соединение формулы (I) в виде аддитивной соли кислоты превращается в соответствующее свободное основание обработкой подходящим основанием (только в качестве примера, раствором гидроксида аммония, гидроксида натрия и тому подобное). Например, соединение формулы (I) в виде аддитивной соли основания превращается в соответствующую свободную кислоту обработкой подходящей кислотой (только в качестве примера, соляной кислотой).

Перечни дополнительных подходящих солей можно найти, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); и в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use", by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Германия, 2002).

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I) и (II) в неокисленной форме получают из N-оксидов соединений формулы (I) и (II) обработкой восстановителем (только в качестве примера, серой, диоксидом серы, трифенилфосфином, борогидридом лития, борогидридом натрия, трихлоридом, трибромидом фосфора или тому подобное) в подходящем инертном органическом растворителе (только в качестве примера, ацетонитриле, этаноле, водном диоксане или т.п.) при температуре от 0 до 80°C.

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I) и (II) получают в виде защищенных производных с использованием способов, известных специалистам в данной области. Подробное описание методов, применимых для получения защитных групп и их удаления, можно найти в T.W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I) и (II) получают, или они образуются, в виде сольватов (например, гидратов). В некоторых вариантах осуществления гидраты соединений формул (I) и (II) получают перекристаллизацией из смеси водного/органического растворителя с использованием органических растворителей, таких как диоксин, тетрагидрофуран или метанол.

Любой асимметричный атом (например, атом углерода или тому подобное) по настоящему изобретению может находиться в рацемической или энантимерно обогащенной, например (R)-, (S)-, или (R,S)-конфигурации. В некоторых вариантах осуществления каждый асимметричный атом имеет по меньшей мере 50% энантиомерный избыток, по меньшей мере 60% энантиомерный избыток, по меньшей мере 70% энантиомерный избыток, по меньшей мере 80% энантиомерный избыток, по меньшей мере 90% энантиомерный избыток, по меньшей мере 95% энантиомерный избыток или по меньшей мере 99% энантиомерный избыток в (R)- или (S)-конфигурации. Заместители в атомах с ненасыщенными двойными связями, если это возможно, могут находиться в цис-(Z)- или транс-(E)-форме.

Любые полученные смеси изомеров могут быть разделены на основе физико-химических различий составляющих компонентов на чистые или по существу чистые геометрические или оптические изомеры, диастереоизомеры, рацематы, например, хроматографией и/или фракционной кристаллизацией.

Любые полученные рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений можно разделить на оптические антиподы известными методами, например разделением их диастереоизомерных солей, полученных с оптически активной кислотой или основанием, и выделением оптически активного кислого или основного соединения. В частности, основную группу можно использовать для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, фракционной кристаллизацией соли, образованной с оптически активной кислотой, например винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-O,O'-п-толуолвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоновой кислотой. Рацемические продукты также можно разделить хиральной хроматографией, например высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) с использованием хирального адсорбента.

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I) и (II) получают в виде их отдельных стереоизомеров. В других вариантах осуществления соединения формул (I) и (II), описанные в данном документе, получают в виде их отдельных стереоизомеров взаимодействием рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим агентом с образованием пары диастереоизомерных соединений, разделением диастереоизомеров и выделением оптически чистых энантиомеров. В некоторых вариантах осуществления разделение энантиомеров проводится с использованием ковалентных диастереоизомерных производных соединений формулы (I) и (II) или с использованием диссоциируемых комплексов (например, кристаллических диастереоизомерных солей). Диастереоизомеры имеют различные физические свойства (например, точки плавления, точки кипения, растворимость, реакционную способность и т.п.) и легко разделяются благодаря преимуществу их различий. В некоторых вариантах осуществления диастереоизомеры разделяются хроматографией или методами разделения/разрешения, основанными на различиях в их растворимости. Затем выделяют оптически чистый энантиомер вместе с разделяющим агентом любыми практическими средствами, которые не приводят к рацемизации. Более детальное описание методов, применимых для разделения стереоизомеров соединений из их рацемической смеси можно найти в Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981.

Смеси изомеров могут быть разделены методами, известными специалистам в данной области, на отдельные изомеры; диастереоизомеры можно разделить, например, распределением между многофазными смесями растворителей, перекристаллизацией и/или хроматографическим разделением, например,

на силикагеле или, например, жидкостной хроматографией среднего давления на обратно-фазовой колонке, и рацематы могут быть разделены, например, образованием солей с оптически чистыми солеобразующими реагентами и разделением смеси диастереоизомеров, полученной таким образом, например, с использованием фракционной кристаллизации или хроматографии на колонках с оптически активными наполнителями.

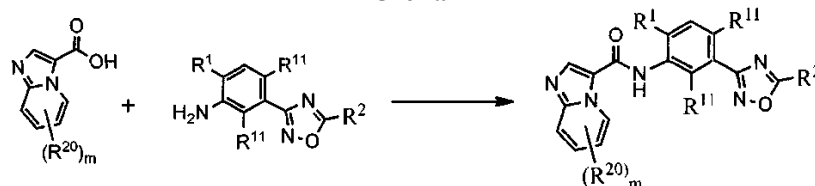
В зависимости от выбора исходных соединений и способов некоторые варианты осуществления соединений по настоящему изобретению находятся в виде одного из возможных изомеров и их смесей, например в виде чистых оптических изомеров или смесей изомеров, таких как рацематы и смеси диастереоизомеров, в зависимости от числа асимметричных атомов углерода. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделенных с использованием обычных методов. Если соединение содержит двойную связь, то заместитель может находиться в E- или Z-конфигурации. Если соединение содержит двузамещенный циклоалкил, то циклоалкильный заместитель может иметь цис- или трансконфигурацию. Все таутомерные формы также предназначаются для включения в объем изобретения.

Соединения формулы (I) и (II) получают способами, описанными в данном документе и приведенными в разделе "Примеры". Промежуточные соединения и конечные продукты могут быть обработаны и/или очищены с использованием обычных способов, например с использованием хроматографических способов, методов распределения, перекристаллизации и т.п. Также изобретение относится к таким видам способов, в которых соединение, полученное в качестве промежуточного соединения на какой-либо стадии способа, используется в качестве исходного соединения при проведении остальных стадий способа, или в которых исходное соединение образуется в реакционных условиях или используется в виде производного, например производного, например, в защищенной форме или в форме соли, или соединение, получаемое способом по изобретению, получают в условиях способа и затем обрабатывают *in situ*. Все исходные соединения, строительные блоки, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие агенты, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, являются промышленно доступными или могут быть получены способами органического синтеза, известными специалистам в данной области.

Неограничивающие примеры схем синтеза, используемые для получения соединений по изобретению, приведены на схемах реакций I-IV. Группы R^1 , R^{20} , R^{11} и R^2 имеют значения, определенные в данном документе.

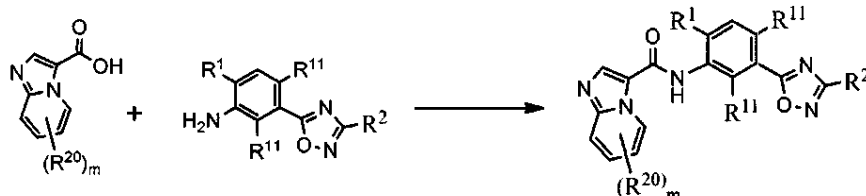
На схеме I показан синтез соединений формулы (I) сочетанием амина с карбоновой кислотой в присутствии основания и сочетающего реагента. Только в качестве примера сочетающим реагентом является HATU, и основание представляет диизопропилэтиламин.

Схема I



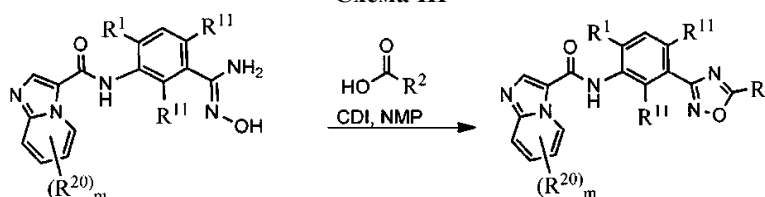
На схеме II) показан синтез соединений формулы (II) сочетанием амина с карбоновой кислотой в присутствии основания и сочетающего реагента. Только в качестве примера сочетающим реагентом является HATU, и основание представляет диизопропилэтиламин.

Схема II



На схеме III показан синтез соединений формулы (I) получением оксадиазола из соответствующего N'-гидроксиформимидаида и карбоновой кислоты.

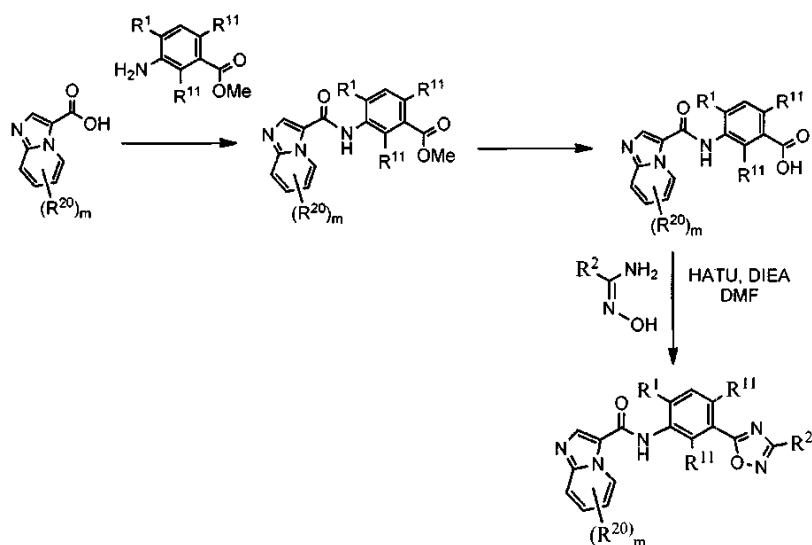
Схема III



На схеме IV показан синтез соединений формулы (II) получением оксадиазола из соответствующего

N'-гидроксиформимидамида и карбоновой кислоты.

Схема IV



Примеры, приведенные в данном документе, предлагаются для иллюстрации, но не для ограничения, соединений формулы (I) и (II), описанных в данном документе, и способов получения таких соединений.

Фармакология и применимость

Протеинтирозинкиназы (РТК) играют ключевую роль в регуляции широкого ряда клеточных процессов и поддержания регуляции клеточной функции. Протеинкиназы катализируют и регулируют процесс фосфорилирования, посредством того, что киназы ковалентно связывают фосфатные группы с белками- или липидами-мишенями в ответ на различные внеклеточные сигналы. Примеры таких стимулов включают гормоны, нейромедиаторы, факторы роста и дифференцировки, события клеточного цикла, стрессы окружающей среды и питательные стрессы. Внеклеточный стимул может оказывать влияние на одну или более клеточных ответных реакций, связанных с клеточным ростом, миграцией, дифференцировкой, секрецией гормонов, активацией транскрипционных факторов, сокращением мышц, метаболизмом глюкозы, регуляцией синтеза белка и регуляцией клеточного цикла.

Многие заболевания связаны с аномальными клеточными ответными реакциями, запущенными опосредованными протеинкиназами событиями. Данные заболевания включают, не ограничиваясь этим, аутоиммунные болезни, воспалительные заболевания, заболевания костей, метаболические заболевания, неврологические и нейродегенеративные заболевания, рак, сердечно-сосудистые заболевания, респираторные заболевания, аллергии и астму, болезнь Альцгеймера и связанные с гормонами заболевания.

Примеры протеинтирозинкиназ включают, не ограничиваясь этим:

(а) тирозинкиназы, такие как *Irk*, *IGFR-1*, *Zap-70*, *Bmx*, *Btk*, *CHK* (гомологичная киназа *Csk*), *CSK* (С-концевая киназа *Src*), *Itk-1*, *Src* (с-*Src*, *Lyn*, *Fyn*, *Lck*, *Syc*, *Hck*, *Yes*, *Blk*, *Fgr* и *Frk*), *Tec*, *Txk/Rlk*, *Abl*, *EGFR* (*EGFR-1/ErbB-1*, *ErbB-2/NEU/HER-2*, *ErbB-3* и *ErbB-4*), *FAK*, *FGF1R* (также *FGFR1* или *FGR-1*), *FGF2R* (также *FGR-2*), *MET* (также *Met-I* или с-*MET*), *PDGFR* (α и β), *Tie-1*, *Tie-2* (также *tek-1* или *Tek*), *VEGFR1* (также *FLT-1*), *VEGFR2* (также *KDR*), *FLT-3*, *FLT-4*, с-*kit*, *JAK1*, *JAK2*, *JAK3*, *TYK2*, *LOK*, *RET*, *TRKA*, *RYK2*, *ALK* (киназа анапластической лимфомы), *EPHA* (1-8), *EPHB* (1-6), *RON*, *Fes*, *Fer* или *EPHB4* (также *EPHB-1*); и

(b) серин/треонинкиназы, такие как *Aurora*, с-*RAF*, *SGK*, киназы *MAP* (например, *MKK4*, *MMK6* и т.д.), *SAK2 α* , *SAPK2 β* , *Ark*, *ATM* (1-3), *CamK* (1-IV), *CamKK*, *Chk1* и 2 (чекпойнт-киназы), *CKI*, *CK2*, *Erk*, *IKK-I* (также *IKK- α* или *CHUK*), *IKK-2* (также *IKK- β*), *Ilk*, *Jnk* (1-3), *LimK* (1 и 2), *MLK3Raf* (A, B и C), *CDK* (1-10), *PKC* (включая все субтипы *PKC*), *Plk* (1-3), *NIK*, *Pak* (1-3), *PDK1*, *PKR*, *RhoK*, *RIP*, *RIP-2*, *CSK3* (α и β), *PKA*, *P38*, *Erk* (1-3), *PKB* (включая все субтипы киназ *PKB*) (также *AKT-1*, *AKT-2*, *AKT-3* или *AKT3-1*), *IRAK1*, *FRK*, *SGK*, *TAK1* и *Trp1-2* (также *COT*).

Фосфорилирование модулирует или регулирует разнообразные клеточные процессы, такие как пролиферация, рост, дифференцировка, метаболизм, апоптоз, подвижность, транскрипция, трансляция и другие сигнальные процессы. Аномальная или чрезмерная активность РТК отмечена при многих заболеваниях, включая, не ограничиваясь этим, доброкачественные и злокачественные пролиферативные расстройства, болезни, возникающие в результате неадекватной активации иммунной системы, и болезни, возникающие в результате неадекватной активации нервной системы. Конкретные заболевания и болезненные состояния включают, не ограничиваясь этим, аутоиммунные заболевания, отторжение аллотрансплантата, синдром трансплантат против хозяина, диабетическую ретинопатию, неоваскуляризацию сетчатки за счет возрастной макулярной дегенерации, псориаз, артрит, остеоартрит, ревматоидный артрит, синовиальный паннус при артрите, рассеянный склероз, тяжелую миастению, сахарный диабет,

диабетическую ангиопатию, ретинопатию недоношенных, гемангиомы у новорожденных, немелкоклеточный рак легких, рак мочевого пузыря и карциномы головы и шеи, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак яичников, рак желудка и поджелудочной железы, псориаз, фиброз, ревматоидный артрит, атеросклероз, рестеноз, аутоиммунное заболевание, аллергию, респираторные болезни, астму, отторжение трансплантата, воспаление, тромбоз, пролиферацию сосудов сетчатки, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, болезнь костной системы, отторжение трансплантата органа или трансплантата костного мозга, волчанку, хронический панкреатит, кахексию, септический шок, фибропролиферативные и дифференцированные кожные болезни или расстройства, болезни центральной нервной системы, нейродегенеративные заболевания, расстройства или состояния, связанные с повреждением нервов и дегенерацией аксонов в результате повреждения головного мозга и спинного мозга, острый и хронический рак, глазные болезни, вирусные инфекции, болезнь сердца, болезни легких или пульмонарные заболевания, или болезни почек и выделительной системы, и бронхов.

Тирозинкиназы можно в широком плане классифицировать как протеинтирозинкиназы рецепторного типа (содержащие внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный домены) и протеинтирозинкиназы нерецепторного типа (которые полностью являются внутриклеточными). Тирозинкиназы катализируют передачу концевой фосфата с АТФ на остатки тирозина белков, тем самым активируя или инактивируя пути передачи сигналов. Неадекватная или неконтролируемая активация многих этих киназ (аномальная активность протеинтирозинкиназ), например, в результате сверхэкспрессии или мутации приводит к неконтролируемому росту клеток. Было установлено, что многие из протеинтирозинкиназ, независимо от того являются они тирозинкиназами рецепторного типа или нерецепторного типа, участвуют в клеточных путях передачи сигналов, вовлеченные в многочисленные патогенные состояния, включая, не ограничиваясь этим, например, иммуномодуляцию, воспаление или пролиферативные расстройства, такие как рак.

c-Kit.

Тучные клетки являются тканевыми элементами, происходящими из определенной субпопуляции гемопоэтических стволовых клеток, которые экспрессируют антигены CD34, c-kit и CD13. Тучные клетки характеризуются их гетерогенностью не только в отношении локализации в тканях и структуры, но также на функциональном и гистохимическом уровнях. Незрелые предшественники тучных клеток циркулируют в кровотоке и подвергаются дифференцировке в различные ткани. Эти процессы дифференцировки и пролиферации находятся под влиянием цитокинов, из них наиболее важным является фактор стволовых клеток (SCF), также называемый лигандом c-kit, фактор стиля или фактор роста тучных клеток. Рецептор фактора стволовых клеток кодируется протоонкогеном, c-kit, который экспрессируется в предшественниках гемопоэтических стволовых клеток, тучных клетках, зародышевых клетках, и интерстициальных клетках Кахала (ICC) и некоторых опухолях человека, и также экспрессируется негемопоэтическими клетками.

Фактор стволовых клеток (SCF), также известный как лиганд c-kit, представляет основной регулирующий фактор роста и функционирования тучных клеток человека. Рецептор SCF, рецептор c-kit, представляет собой трансмембранную рецепторную протеинтирозинкиназу типа III, которая инициирует каскад передачи сигналов роста и пролиферации клеток в ответ на связывание SCF. Связывание рецептора c-kit с SCF индуцирует его димеризацию с последующим его трансфосфорилированием, приводящим к рекрутменту и активации различных внутрицитоплазматических субстратов. Данные активированные субстраты индуцируют многочисленные внутриклеточные сигнальные пути, ответственные за пролиферацию и активацию клеток. Известно, что эти белки вовлечены во многие клеточные механизмы, которые в случае прерывания, приводят к нарушениям, таким как аномальная пролиферация и миграция клеток, а также воспаление.

Взаимосвязь между тучными клетками, SCF и рецептором c-kit обсуждается в следующих источниках: Huang E. et al., "The hematopoietic growth factor KL is encoded by the SI locus and is the ligand of the c-kit receptor, the gene product of the W locus", *Cell*, 63, 225-233, 1990; Zeebo K.M. et al., "Stem cell factor is encoded at the SI locus of the mouse and is the ligand for the c-kit tyrosine kinase receptor", *Cell*, 63, 213-224, 1990; Zhang S. et al., "Cytokine production by cell cultures from bronchial subepithelial myofibroblasts", *J. Pathol.*, 180, 95-100, 1996; Zhang S. et al., "Human mast cells express stem cell factor", *J. Pathol.*, 186, 59-66, 1998; Kassel O. et al., "Up and down-regulation by glucocorticoids of the constitutive expression of the mast cell growth factor stem cell factor by human lung fibroblasts in culture", *Mol. Pharmacol.*, 54, 1073-1079, 1998; Kassel O. et al., "Human bronchial smooth muscle cells in culture produce Stem Cell Factor", *Eur. Respir J.*, 13, 951-954, 1999; Kassel O. et al., "The Stem Cell Factor, Stem cell factor, its Properties and potential Role in the Airways", *Pulmonary. Pharmacology & Therapeutics.*, 14, 227-288, 2001; de Paulis A. et al., "Stem cell factor is localized in, released from, and cleaved by human mast cells", *J. Immunol.*, 163, 2799-2808, 1999; Mol C.D. et al., "Structure of a c-kit product complex reveals the basis for kinase transactivation", *J. Biol. Chem.*, 278, 31461-31464, 2003; Lemura A. et al., "The c-kit ligand, stem cell factor, promotes mast cell survival by suppressing apoptosis", *Am. J. Pathol.*, 144, 321-328, 1994; Nilsson G. et al., "Stem cell factor is a chemotactic factor for human mast cells", *J. Immunol.*, 153, 3717-3723, 1994; Meininger C.J. et al., "The c-kit receptor ligand functions as a mast cell chemoattractant", *Blood*, 79, 958-963, 1992 и Kinashi T. et al., "Steel factor and

c-kit regulate cell-matrix adhesion", *Blood*, 83, 1033-1038, 1994.

В следующих источниках обсуждается сигнальный путь с участием c-kit и его связь с различными даун-стрим путями и взаимосвязь с заболеваниями, ассоциированными с тучными клетками: Thommes K. et al., "Identification of Tyr-703 and Tyr-936 as the primary association sites for Grb2 and Grb7 in the c-kit/stem cell factor receptor", *Biochem. J.*, 341, 211-216, 1999; Ishizuka T. et al., "Stem cell factor augments Fc epsilon RI-mediated TNF-alpha production and stimulates MAP kinases via a different pathway in MC/9 mast cells", *J. Immunol.*, 161, 3 624-3630, 1998; Timokhina I. et al., "Kit signaling through PI3-kinase and Src kinase pathways: an essential role for Rac1 and JNK activation in mast cell proliferation", *EMBO. J.*, 17, 6250-6262, 1999; Tang B. et al., "Tec kinase associates with c-kit and is tyrosine phosphorylated and activated following stem cell factor binding", *Mol. Cell Biol.*, 14, 8432-8437, 1994 и Ueda S. et al., "Critical roles of c-kit tyrosine residues 567 and 719 in stem cell factor-induced chemotaxis: contribution of src family kinase and PI3-kinase on calcium mobilization and cell migration", *Blood*, 99, 3342-3349, 2002.

Тучные клетки являются основными эффекторными клетками в аллергическом воспалении. Также тучные клетки вовлечены в другие патологические процессы, такие как острое воспаление и фиброз. Тучные клетки, находящиеся в тканях пациентов, участвуют или вносят свой вклад в генезис заболеваний, таких как аутоиммунные заболевания (рассеянный склероз, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника (IBD)), аллергические заболевания (аллергический ринит, аллергический синусит, анафилактический синдром, крапивница, ангиоэдема, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, узловатая эритема, мультиформная эритема, кожный некротизирующий васкулит и воспаление в результате укусов насекомых и бронхиальная астма), ангиогенез опухолей, герминогенные опухоли, тучноклеточные опухоли, желудочно-кишечные стромальные опухоли, мелкоклеточный рак легких, меланома, рак молочной железы, острый миелогенный лейкоз, глиобластома, нейробластома и мастоцитоз, воспалительные заболевания, диабет типа I, диабет типа II, синдром раздраженного кишечника (IBS), расстройства ЦНС и интерстициальный цистит. При этих заболеваниях тучные клетки участвуют в разрушении тканей посредством высвобождения смеси различных протеаз и медиаторов, которые подразделяются на три группы: заранее образовавшиеся ассоциированные с гранулами медиаторы (гистамин, протеоглики и нейтральные протеазы), происходящие из липидов медиаторы (простагландины, тромбоксаны и лейкотриены) и различные цитокины (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α , GM-CSF, MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-2 и IFN- γ). Высвобождение активированными тучными клетками медиаторов (TNF- α , гистамина, лейкотриенов, простагландинов и т.д.), а также протеаз может i) индуцировать воспаление и расширение сосудов и ii) участвовать в процессе разрушения тканей.

Кроме того, активация тучных клеток индуцирует различные эффекторные ответные реакции, такие как секреция аллергических медиаторов, протеаз, хемокинов, таких как MCP-1 и RANTES, лейкотриены, простагландины и нейротрофины; и индукцию транскрипции генов цитокинов (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, TNF- α и GM-CSF). Данные медиаторы вносят свой вклад в развитие астматического фенотипа посредством воздействия на эндотелиальные клетки, клетки гладкой мускулатуры, фибробласты и внеклеточный матрикс, и посредством рекрутмента других воспалительных клеток.

Астма характеризуется обструкцией дыхательных путей, гиперреактивностью бронхов и воспалением дыхательных путей. Воспаление дыхательных путей является основным фактором в развитии и сохранении астмы. Полагается, что при аллергической астме аллергены инициируют воспалительный процесс посредством стимуляции ответной реакции, опосредованной Т-лимфоцитами (TH2), что приводит к продукции аллерген-специфического IgE. IgE связывается с его высокоаффинным рецептором Fc ϵ RI на тучных клетках дыхательных путей, запуская промежуточную аллергическую реакцию типа I (опосредованную IgE). Таким образом, тучные клетки играют роль при астме.

Активация тучных клеток различными стимулами, такими как стресс, травма, инфекция и нейромедиаторы, также участвует в усилении химического дисбаланса, вызывая расстройства ЦНС. Конкретнее, дегрануляция тучных клеток стимулируется обычными нейромедиаторами, такими как нейротензин, соматостатин, соединение Р и ацетилхолин, факторами роста и выживаемости, особенно такими как NGF. Тучные клетки, принимающие участие в развитии ответа на такой стимул, могут представлять собой тучные клетки головного мозга, но также и другие тучные клетки, высвобождающие содержимое своих гранул в кровотоке, которое в конечном итоге достигает сенсорных, моторных нейронов или нейронов головного мозга. После активации тучных клеток, высвобожденные гранулы выделяют факторы, способные модулировать и изменять нейротрансмиссию и выживаемость нейронов. Среди таких факторов серотонин имеет особое значение, поскольку повышение уровня свободного серотонина отмечалось у пациентов с депрессией. Альтернативно, за внезапным выбросом серотонина может следовать период дефицита серотонина, приводящий к развитию боли и мигрени. Как следствие, полагается, что тучные клетки усиливают аутокринным или паракринным путем нарушение нейротрансмиссии. Например, индуцированное состоянием тревоги или стрессом высвобождение нейромедиаторов, таких как серотонин, активирует тучные клетки, которые, в свою очередь, высвобождают содержимое их гранул, внося дополнительно свой вклад в химический дисбаланс в головном мозге, приводя к развитию расстройств ЦНС.

Другие медиаторы, высвобождаемые тучными клетками, можно разделить на вазоактивные, ноци-

цептивные, провоспалительные и иные нейромедиаторы. В совокупности данные факторы способны индуцировать дисбаланс в активности нейронов, не зависимо от того, являются они сенсорными, моторными или нейронами ЦНС. Кроме того, пациенты с мастоцитозом в большей степени имеют склонность к развитию расстройств ЦНС по сравнению с популяцией нормальных людей. Это можно объяснить наличием активирующих мутаций рецептора c-kit, которые индуцируют дегрануляцию тучных клеток и выброс факторов, вносящих свой вклад в химический дисбаланс и изменения нейротрансмиссии.

Активация тучных клеток под действием различных лекарственных средств, включая, не ограничиваясь этим, производные салициловой кислоты, производные морфина, опиоиды, героин, амфетамины, спирт, никотин, анальгетики, анестетики и анксиолитики, приводит к дегрануляции тучных клеток, которые участвуют в усилении химического дисбаланса, ответственного за привыкание к препаратам и синдром отмены. После активации тучных клеток высвобожденные гранулы выделяют различные факторы, способные модулировать и изменять нейротрансмиссию. В числе таких факторов находится морфин, который связан или находится в тучных клетках. Табачный дым также индуцирует высвобождение медиаторов из тучных клеток собак и модулирует продукцию простагландинов, приводящих к развитию астмы. Кроме того, пациенты с мастоцитозом в большей степени имеют склонность к развитию расстройств, связанных с применением препаратов, по сравнению с популяцией нормальных людей. Это можно объяснить наличием активирующих мутаций рецептора c-kit, которые индуцируют дегрануляцию тучных клеток и выброс факторов, вносящих свой вклад в химический дисбаланс и изменения нейротрансмиссии.

Также было установлено, что тучные клетки участвуют или вносят свой вклад в развитие зависимости от лекарственных средств и симптомов отмены.

Взаимосвязь между тучными клетками, SCF и киназой c-kit при различных заболеваниях обсуждается в следующих источниках: Oliveira et al., "Stem Cell Factor: A Hemopoietic Cytokine with Important Targets in Astma", *Current Drug Targets*, 2, 313-318, 2003; Puxeddu et al., "Mast cells in allergy and beyond", *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 35, 1601-1607, 2003; Rottem et al., "Mast cells and autoimmunity", *Autoimmunity Reviews*, 4, 21-27, 2005; Wolley D.E. et al., "The mast cell in inflammatory arthritis", *N. Engl. J. Med.*, 348, 1709-1711, 2003; Benoist C. et al., "Mast cells in autoimmune disease", *Nature*, 420, 875-878, 2002; Nigrovic P.A. et al., "Mast cells in inflammatory arthritis", *Arthritis Res. Ther.*, 7: 1-11, 2005; Wang H.W. et al., "Mast cell accumulation and cytokine expression in the tight skin mouse model of scleroderma", *Exp. Dermatol.*, 14, 295-302, 2005; Olsson N. et al., "Demonstration of mast cell chemotactic activity in bronchoalveolar lavage fluid collected from asthmatic patients before and during pollen season", *J. Allergy Clin. Immunol.*, 105, 455-461, 2000; Ma Y. et al., "Indolinone derivatives inhibit constitutively activated KIH mutants and kill neoplastic mast cells", *J. Invest. Dermatol.*, 114, 392-394, 2000; Kobayashi Y. et al., "Mast cells as a target of Rheumatoid Arthritis Treatment", *Jpn. J. Pharmacol.*, 7-11, 2002 и Al-Muhsen S.Z. et al., "The expression of stem cell factor and c-kit receptor in human asthmatic airways", *Clin. Exp. Allergy*, 34, 911-916, 2004.

Кроме того, лечение астмы и артрита введением ингибитора c-kit описывается в следующих источниках: Takeuchi et al., "STI571 inhibits growth and adhesion of human mast cells in culture", *Journal of Leukocyte Biology*, 74: 1026-1034, 2003; Berlin et al., "Treatment of Cockroach Allergen Asthma Model with Imatinib Attenuates Airway Responses", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171: 35-39, 2005; Eklund et al., "Treatment of rheumatoid arthritis with imatinib mesylate: clinical improvement in three refractory cases", *Annals of Medicine*, 35: 362-367, 2003; Miyachi et al., "Efficacy of imatinib mesylate (STI571) treatment for patient with rheumatoid arthritis developing chronic myelogenous leukemia", *Clinical Rheumatology*, 22, 329-332, 2003; Jurikivi et al., "Inhibition c-kit tyrosine kinase by imatinib mesylate induces apoptosis in mast cells in rheumatoid synovial: a potential approach to treatment of arthritis", *Ann. Rheum. Dis.*, 64, 1126-1131, 2005; Wolf A.M. et al., "The kinase inhibitor imatinib mesylate inhibits TNF-alpha production in vitro and prevents TNF-dependent acute hepatic inflammation", *Proc. natl. Acad. Sci. USA*, 102, 13622-13627, 2005; Leath et al., "Novel and emerging therapies for asthma", *Drug Discovery Today*, 10(23/24), 1647-1655, 2005; Berlin et al., "Inhibition of SCF attenuates peribronchial remodeling in chronic cockroach allergen-induced asthma", *Laboratory Investigations*, 86, 557-565, 2006; Paniagua et al., "Selective tyrosine kinase inhibition by imatinib mesylate for the treatment of autoimmune arthritis", *The Journal of Clinical Investigation*, 116(10), 2633-2642, 2006; Wenzel et al., "Update in asthma", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173, 698-706, 2006; Chaudhary et al., "Pharmacological differentiation of inflammation and Fibrosis in Bleomycin Model", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173: 769-776, 2006 и Reber et al., "Review: stem cell factor and its receptor c-Kit as targets for inflammatory diseases", *European Journal of Pharmacology*, 533: 327-340, 2006.

В нормальных клетках активность рецептора c-kit регулируется, и нормальная функциональная активность продукта данного гена c-kit является важной для поддержания нормального гематопоеза, меланогенеза, генетогенеза и роста и дифференцировки тучных клеток. Ингибирование активности киназы c-kit приводит к снижению роста и дифференцировки тучных клеток и тем самым опосредует заболевания и/или состояния, ассоциированные с тучными клетками, такие как аутоиммунные заболевания, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника (IBD), респираторные

заболевания, аллергические заболевания, аллергический ринит, аллергический синусит, анафилактический синдром, крапивница, ангиоэдема, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, узловатая эритема, мультиформная эритема, кожный некротизирующий васкулит и воспаление в результате укусов насекомых, бронхиальная астма, опухолевый ангиогенез, герминогенные опухоли, тучноклеточные опухоли, желудочно-кишечные стромальные опухоли, мелкоклеточный рак легких, меланома, рак молочной железы, острый миелогенный лейкоз, глиобластома, нейробластома и мастоцитоз, воспалительные заболевания, диабет типа I, диабет типа II, синдром раздраженного кишечника (IBS), расстройства ЦНС и интерстициальный цистит.

В дополнении к ее роли в физиологической активности нормальных клеток киназа c-kit играет роль в биологических аспектах некоторых видов рака человека, и нерегулируемая активность c-kit вовлечена в патогенез рака человека, и в некоторых типах опухолей. Пролиферация роста опухолевых клеток, опосредованная c-kit, может возникнуть за счет определенной мутации полипептида c-kit, которая приводит к независимой от лиганда активации или аутокринной стимуляции рецептора. В первом случае мутации, которые вызывают конститутивную активацию активности киназы c-kit в отсутствии связывания SCF, участвуют в развитии злокачественных опухолей человека, включая герминогенные опухоли, тучноклеточные опухоли, желудочно-кишечные стромальные опухоли, мелкоклеточный рак легких, меланому, рак молочной железы, острый миелогенный лейкоз, глиобластому, нейробластому и мастоцитоз.

Тест оценки пролиферации для определения эффективности ингибиторов c-kit и ингибиторов PDGFR описывается Kuriu et al., "Proliferation of human myeloid leukemia cell line associated with the tyrosine-phosphorylation and activation of the proto-oncogene c-kit product", *Blood*, 78(11), 2834-2840, 1991; Heinrich et al., "Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI571, a selective tyrosine kinase inhibitor", *Blood*, 96(3), 925-932, 2000; Buchdunger et al., "Abl protein-Tyrosine Inhibitor STI571 inhibits in vitro Signal Transduction Mediated by c-kit and Platelet-Derived Growth Factor Receptors", *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 295(1), 139-145, 2000; и Smolich et al., "The antiangiogenic protein kinase inhibitors SU5416 and SU6668 inhibit the SCF receptor (c-kit) in human myeloid leukemia cell line and in acute myeloid leukemia blasts", *Blood*, 97(5), 1413-1421, 2001.

В данном тесте используются клетки MO7e, которые представляют собой промиелокаринотическую лейкозную клеточную линию человека, которая зависит от SCF для пролиферации. Данные источники в комбинации с Berlin et al., Eklund et al. и Miyachi et al. (цитированы выше) показывают, что ингибитор киназы c-kit, отобранный в скрининге в данном тесте оценки пролиферации, позднее проявил себя эффективным в лечении ревматоидного артрита и астмы.

Кроме того, соединение, которое первоначально показало эффективность в качестве ингибитора киназы c-kit с использованием теста оценки пролиферации на клетках Ba/F3 и клетках, производных Ba/F3 (см. WO 2004/01903), позднее проявило эффективность в лечении тучноклеточных опухолей и астмы (см. Bellamy F. et al., "Pharmacokinetics of masitinib in cats", *Vet. Res. Commun.*, June 16 (epub) 2009; Hahn K.A. et al., "Masitinib is safe and effective for treatment of canine mast cell tumours", *J. Vet. Intern. Med.*, 22, 1301-1309, 2008 и Humbert M. et al., "Masitinib, a c-kit/PDGFR receptor tyrosine kinase inhibitor, improves disease control in severe corticosteroid-dependent asthmatics", 64, 1194-1201, 2009).

Рецептор c-kit имеет существенную гомологию с рецептором PDGF и с рецептором CSF-1 (c-Fms).

Семейство рецепторов тромбоцитарного фактора роста.

PDGF (тромбоцитарный фактор роста) является часто встречающимся фактором роста, который играет важную роль при нормальном росте и патологической клеточной пролиферации. В качестве примера его участие отмечено при канцерогенезе и при заболеваниях, связанных с клетками гладкой мускулатуры кровеносных сосудов, например при атеросклерозе и тромбозе. Семейство PDGF ростовых факторов состоит из PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C и PDGF-D, которые образуют гомо- или гетеродимеры (AA, BB, CC, DD), которые связываются с рецепторами протеинтирозинкиназы PDGFR- α и PDGFR- β . Димеризация факторов роста является предварительным условием для активации киназы, поскольку мономерные формы не активны. Две рецепторные изоформы димеризуются при связывании, приводя к образованию трех возможных комбинаций рецепторов, PDGFR- $\alpha\alpha$, PDGFR- $\beta\beta$ и PDGFR- $\alpha\beta$. Ростовый фактор AA связывается только с - $\alpha\alpha$, ростовой фактор BB может связываться с - $\alpha\alpha$, - $\beta\beta$ и - $\alpha\beta$, ростовые факторы CC и AB специфически взаимодействуют с - $\alpha\alpha$ и - $\alpha\beta$, и ростовой фактор DD связывается с - $\beta\beta$. PDGF-рецептор играет важную роль в поддержании, росте и развитии гемопоэтических и негемопоэтических клеток.

Ключевыми даун-стрим медиаторами сигнального пути PDGFR являются пути Ras/митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), киназы PI3 и фосфолипазы- γ (PLC γ). Члены семейства MAPK регулируют различные биологические функции посредством фосфорилирования молекул-мишеней (транскрипционных факторов и других киназ) и, таким образом, вносят свой вклад в регуляцию клеточных процессов, таких как пролиферация, дифференцировка, апоптоз и иммунные ответы. Активация киназы PI3 приводит к продукции PIP3, которая функционирует в качестве второго медиатора для активации даун-стрим тирозинкиназ Btk и Itk, Ser/Thr киназ PDK1 и Akt (PKB). Активация Akt: участвует в выживаемости, пролиферации и росте клеток. После активации PLC гидролизует ее субстрат, PtdIns (4,5)

P2 и образует два вторичных медиатора, диацилглицерол и Ins (1,4,5), которые стимулируют внутриклеточные процессы, такие как пролиферация, ангиогенез и подвижность клеток.

PDGFR экспрессируется в ранних стволовых клетках, тучных клетках, миелоидных клетках, мезенхимальных клетках и клетках гладкой мускулатуры. Только PDGFR- β участвует в развитии миелоидного лейкоза обычно в качестве партнера транслокации с Tel, взаимодействующим белком-гентингином (HIP1) или Rabaptin5. Активирующие мутации в домене киназы PDGFR- α связаны с желудочно-кишечными стромальными опухолями (GIST).

Некоторые варианты осуществления соединений формулы (I) и (II), описанные в данном документе, ингибируют активность рецептора PDGF (PDGFR α и PDGFR β) и активность киназы c-kit, и являются пригодными для лечения заболеваний, которые отвечают на ингибирование рецепторной киназы PDGF. Следовательно, соединения формул (I) и (II), описанные в данном документе, являются пригодными для лечения опухолевых заболеваний, таких как глиома, саркома, опухоли предстательной железы, мелко-клеточный рак и опухоли ободочной кишки, молочной железы и яичников. Кроме того, некоторые варианты осуществления соединений формулы (I) и (II), описанные в данном документе, являются пригодными для лечения расстройств, таких как тромбоз, псориаз, склеродерма, фиброз, астма, метаболические заболевания и гиперэозинофилия. Соединения формулы (I) и (II), описанные в данном документе, также являются эффективными против заболеваний, связанных с миграцией и пролиферацией клеток гладкой мускулатуры сосудов, таких как рестеноз и атеросклероз.

У пациентов с облитерирующим бронхиолитом (OB), хроническим отторжением аллогенных трансплантатов легких, часто имеет место повышенная концентрация PDGF в жидкостях бронхоальвеолярного лаважа. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I) и (II), описанные в данном документе, показывают полезные эффекты в лечении расстройств, возникающих в результате трансплантации, например аллогенной трансплантации, особенно при отторжении тканей, таких как облитерирующий бронхиолит (OB).

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I) и (II), описанные в данном документе, являются пригодными для защиты стволовых клеток, например для ослабления гемотоксического эффекта химиотерапевтических агентов, таких как 5-фторурацил.

Соединения формулы (I) и (II), описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли являются ингибиторами активности киназы c-kit или активности киназ c-kit и PDGFR (α и β). В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I) и (II), описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли являются ингибиторами активности киназы c-kit или активности киназ c-kit и PDGFR (α и β). В еще других вариантах осуществления соединения формул (I) и (II), описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли являются ингибиторами активности любой киназы c-kit. Такие соединения формул (I) и (II), описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли являются пригодными для лечения заболеваний или расстройств, при которых киназа c-kit или киназы c-kit и PDGFR (α и/или β) вносят свой вклад в патогенез и/или симптоматику заболевания или расстройства. Такие заболевания и расстройства включают, не ограничиваясь этим, заболевание, связанное с тучными клетками, воспалительные заболевания, респираторные заболевания, аллергическое заболевание, фиброзная болезнь, метаболические заболевания, аутоиммунные заболевания, расстройство ЦНС, нейродегенеративное расстройство, неврологические болезни, дерматологические заболевания, синдром трансплантат против хозяина, болевое состояние, неопластическое заболевание, сердечно-сосудистое заболевание и рак.

Неограничивающие примеры таких заболеваний включают астму, аллергический ринит, аллергический синусит, бронхиальную астму, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), легочную артериальную гипертензию (PAH), идиопатическую артериальную гипертензию (ИПАХ), первичную легочную гипертензию (PPH), фиброз легких, фиброз печени, фиброз сердца, склеродерму, крапивницу, дерматозы, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, диабет типа I, диабет типа II, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, цитопении (только в качестве примера, анемию, лейкоз, нейтропению, тромбоцитопению, гранулоцитопению, панцитопию и идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру), системную красную волчанку, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), респираторный дистресс-синдром взрослых (ARDS), язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, лимфомы (только в качестве примера, B- и T-клеточные лимфомы), миелодиспластический синдром, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, папиллярную тиреоидную карциному, карциному яичников, аденоидно-кистозную карциному человека, немелкоклеточный рак легких, секреторную карциному молочной железы, конгенитальную фибросаркому, конгенитальную мезобластную нефрому, острый миелогенный лейкоз, метастазирование хронического миелоидного лейкоза, боль, связанную с раком, нейробластома, остеосаркому, меланому, метастазы костей, опухоль молочной железы, почек, легких, предстательной железы, поджелудочной железы, ободочной кишки, яичников, щитовидной железы, колоректальные опухоли, нейрональные опухоли, опухоли матки, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), глиому, саркому, опухолевый ангиогенез, герминогенные опухоли, тучноклеточные опухоли, глиобластома, нейробластома, мастоцитоз, остеопороз, гиперэозинофилию, рестеноз, атеросклероз, анафилактический синдром, ангиоэдему, узловую эритему, мультиформную

ноз, атеросклероз, анафилактический синдром, ангиоэдему, узловую эритему, мультиформную эритему, кожный некротизирующий васкулит, кожное воспаление в результате укусов насекомых, расстройства ЦНС и интерстициальный цистит.

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I) и (II), описанные в данном документе, их фармацевтически приемлемые соли являются пригодными для лечения заболеваний или расстройств, при которых киназа c-kit вносит свой вклад в патогенез и/или симптоматику заболевания или расстройства. Неограничивающие примеры таких заболеваний и расстройств включают астму, аллергический ринит, аллергический синусит, бронхиальную астму, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), легочную артериальную гипертензию (ПАН), фиброз легких, фиброз печени, фиброз сердца, склеродерму, крапивницу, дерматозы, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, диабет типа I, диабет типа II, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, цитопении (только в качестве примера, анемию, лейкоз, нейтропению, тромбоцитопению, гранулоцитопению, панцитопению и идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру), системную красную волчанку, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), респираторный дистресс-синдром взрослых (ARDS), язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, лимфомы (только в качестве примера, В- и Т-клеточные лимфомы), миелодиспластический синдром, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, папиллярную тиреоидную карциному, карциному яичников, аденоидно-кистозную карциному человека, немелкоклеточный рак легких, секреторную карциному молочной железы, конгенитальную фибросаркому, конгенитальную мезобластную нефрому, острый миелогенный лейкоз, метастазирование хронического миелоидного лейкоза, боль, связанную с раком, нейробластому, остеосаркому, меланому, метастазы костей, опухоль молочной железы, почек, легких, предстательной железы, поджелудочной железы, ободочной кишки, яичников, щитовидной железы, колоректальные опухоли, нейрональные опухоли, опухоли матки, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), глиому, саркому, опухолевый ангиогенез, герминогенные опухоли, тучноклеточные опухоли, глиобластому, нейробластому, мастоцитоз, остеопороз, гиперэозинофилию, рестеноз, атеросклероз, анафилактический синдром, ангиоэдему, узловую эритему, мультиформную эритему, кожный некротизирующий васкулит, кожное воспаление в результате укусов насекомых, расстройства ЦНС и интерстициальный цистит.

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I) и (II), описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли являются пригодными для лечения заболеваний и расстройств, при которых киназа c-kit и киназа PDGFR (α и/или β) вносят свой вклад в патогенез и/или симптоматику заболевания или расстройства. Неограничивающие примеры таких заболеваний и расстройств включают астму, аллергический ринит, аллергический синусит, бронхиальную астму, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), легочную артериальную гипертензию (ПАН), фиброз легких, фиброз печени, фиброз сердца, склеродерму, крапивницу, дерматозы, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, диабет типа I, диабет типа II, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, цитопении (только в качестве примера, анемию, лейкоз, нейтропению, тромбоцитопению, гранулоцитопению, панцитопению и идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру), системную красную волчанку, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), респираторный дистресс-синдром взрослых (ARDS), язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, лимфомы (только в качестве примера В- и Т-клеточные лимфомы), миелодиспластический синдром, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, папиллярную тиреоидную карциному, карциному яичников, аденоидно-кистозную карциному человека, немелкоклеточный рак легких, секреторную карциному молочной железы, конгенитальную фибросаркому, конгенитальную мезобластную нефрому, острый миелогенный лейкоз, метастазирование хронического миелоидного лейкоза, боль, связанную с раком, нейробластому, остеосаркому, меланому, метастазы костей, опухоль молочной железы, почек, легких, предстательной железы, поджелудочной железы, ободочной кишки, яичников, щитовидной железы, колоректальные опухоли, нейрональные опухоли, опухоли матки, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), глиому, саркому, опухолевый ангиогенез, герминогенные опухоли, тучноклеточные опухоли, глиобластому, нейробластому, мастоцитоз, остеопороз, гиперэозинофилию, рестеноз, атеросклероз, анафилактический синдром, ангиоэдему, узловую эритему, мультиформную эритему, кожный некротизирующий васкулит, кожное воспаление в результате укусов насекомых, расстройства ЦНС и интерстициальный цистит.

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I) и (II), описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции и/или комбинации, описанные в данном документе, используются в лечении заболеваний и расстройств, включая, не ограничиваясь этим, астму, бронхиальную астму, аллергическую астму, эндогенную астму, экзогенную астму, вызванную физическими упражнениями астму, астму, вызванную лекарственными препаратами (включая вызванную аспирином и НСПВС) и вызванную пылью астму, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD); бронхит, включая инфекционный и эозинофильный бронхит; эмфизему; бронхоэктаз; кистозный фиброз; саркоидоз; легкое фермера и связанные заболевания; пневмонию в результате гиперчувствительности; фиброз легких, включая криптогенный фиброзирующий альвеолит, идиопатическую интерстициальную пневмонию, фиброз, возникший в результате антинеопластической терапии, и хроническую инфекцию, включая туберкулез и аспергиллез, и другие грибковые инфекции; осложнения в ре-

зультате трансплантации легких; васкулит и тромботические расстройства сосудистой системы легких, и легочную гипертензию; антикашлевую активность, включая лечение хронического кашля, ассоциированного с воспалительными и секреторными состояниями дыхательных путей, и ятрогенный кашель; острый и хронический ринит, включая медикаментозный ринит и вазомоторный ринит; продолжительный и сезонный аллергический ринит, включая нейровегетативный ринит (сенная лихорадка); полипоз носовой полости; острую вирусную инфекцию, включая обычную простуду и инфекцию, вызванную респираторным синцитиальным вирусом, грипп, инфекцию, вызванную коронавирусом (включая SARS) и аденовирусом.

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I) и (II), описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли фармацевтические композиции и/или комбинации, описанные в данном документе, используются в лечении дерматологических заболеваний, включая, не ограничиваясь этим, псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит или экземные дерматозы, и реакции гиперчувствительности замедленного типа; фито- и фотодерматит; себорейный дерматит; герпетический дерматит, плоский лишай, склероатрофический лишай, гангренозную пиодермию, кожный саркоид, базальноклеточную карциному, актинический кератоз, дискоидную эритематозную волчанку, пемфигус, пемфигоид, буллезный эпидермолиз, крапивницу, ангиоэдему, васкулит, токсическую эритему, эозинофилию при кожных заболеваниях, очаговую алопецию, облысение по мужскому типу, синдром Свита, синдром Вебера-Кристиана, мультиформную эритему; целлюлит, инфекционный и неинфекционный; панникулит; лимфому кожи; рак кожи, отличный от меланомы, и другие диспластические поражения; вызванные лекарственными препаратами расстройства, включая фиксированные высыпания после приема лекарственных препаратов.

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I) и (II), описанные в данном документе, их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции и/или комбинации, описанные в данном документе, используются в лечении ревматоидного артрита, синдрома раздраженного кишечника, системной красной волчанки, рассеянного склероза, тиреоидита Хашимото, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника (IBD), болезни Граве, болезни Аддисона, сахарного диабета, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, эозинофильного фасцита, гипер-IgE-синдрома, антифосфолипидного синдрома и синдрома Сазари.

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I) и (II), описанные в данном документе, их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции и/или комбинации, описанные в данном документе, используются в лечении рака, включая, не ограничиваясь этим, злокачественные опухоли предстательной железы, молочной железы, легких, яичников, поджелудочной железы, кишечника и ободочной кишки, желудка, кожи и головного мозга и злокачественные заболевания, поражающие костный мозг (включая лейкозы) и лимфопролиферативные заболевания, такие как ходжкинская и неходжкинская лимфомы; включая профилактику и лечение метастатического заболевания и рецидивов опухолей, и паранеопластические синдромы.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) и (II), фармацевтически приемлемым солям и фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II) или их фармацевтически приемлемые соли, для применения в активации активности киназы c-kit или активности киназы c-kit и киназы PDGFR (α и/или β) и, тем самым, использования в профилактике или лечении заболеваний и/или расстройств, ассоциированных с активностью киназы c-kit или активностью киназы c-kit и киназы PDGFR (α и/или β).

Настоящее изобретение относится к применению соединения формул (I) и (II) или их фармацевтически приемлемых солей в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с активностью киназы c-kit. Также настоящее изобретение относится к применению соединения формул (I) и (II) или их фармацевтически приемлемых солей в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с активностью киназы c-kit и активностью киназы PDGFR (α и/или β).

Для любого из вышеуказанных применений необходимая доза будет варьировать в зависимости от способа введения, конкретного состояния, которое подвергается лечению, и желаемого эффекта (см. раздел "Введение и фармацевтические композиции").

Введение и фармацевтические композиции.

Для терапевтических применений соединений формулы (I) и (II) или их фармацевтически приемлемых солей, описанных в данном документе, такие соединения вводятся в терапевтически эффективных количествах одни или в виде части фармацевтической композиции. Следовательно, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II) или их фармацевтически приемлемые соли и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или эксципиентов. Кроме того, такие соединения и композиции вводятся одни или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Способы введения таких соединений и композиций включают, не ограничиваясь этим, пероральное введение, ректальное введение, трансдермальное введение, парентеральное, внутривенное введение, интравитреальное

введение, внутримышечное введение, пульмонарное введение, ингаляционное введение, интраназальное введение, местное введение, внутриглазное введение или внутриушное введение. В некоторых вариантах осуществления способ введения таких соединений и композиций представляет пероральное введение. В других вариантах осуществления способ введения таких соединений и композиций представляет пульмонарное введение, ингаляционное введение и интраназальное введение.

Терапевтически эффективное количество будет варьировать в зависимости, среди прочего, от показанного заболевания, тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, активности вводимого соединения, способа введения и требуемого лечения. В некоторых вариантах осуществления суточной дозы соединения формул (I) и (II) удовлетворительные результаты предполагается получить при системном введении в суточных дозах примерно от 0,03 до 2,5 мг/кг массы тела. В некоторых вариантах осуществления суточная доза соединения формул (I) и (II), введенного ингаляционно, находится от 0,05 до 100 мкг/кг массы тела. В других вариантах осуществления суточная доза соединения формул (I) и (II), введенного перорально, находится от 0,01 мкг/кг массы тела до 100 мг/кг массы тела. Указанные суточные дозы для крупных млекопитающих, например людей, составляют примерно от 0,5 до примерно 100 мг соединения формул (I) и (II), введенного соответственно, например, в разделенных дозах до четырех раз в день или в лекарственной форме с контролируемым высвобождением. В некоторых вариантах осуществления единичные дозированные формы для перорального введения содержат примерно от 1 до 50 мг соединения формул (I) и (II).

Способы получения фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I) или (II) или их фармацевтически приемлемые соли, включают смешение соединения формул (I) и (II) или их фармацевтически приемлемых солей с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или эксципиентами. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) и (II) в свободной форме или в виде фармацевтически приемлемой соли в смеси по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом, получают смешением, грануляцией и/или покрытием. В еще одних вариантах осуществления такие композиции необязательно содержат эксципиенты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие вещества или эмульгаторы, усилители растворения, соли для регуляции осмотического давления и/или буферы. В еще одних вариантах осуществления такие композиции подвергаются стерилизации.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), адаптированы для перорального введения для лечения заболеваний и/или расстройств, связанных с активностью киназы c-kit. В других вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), адаптированы для перорального введения для лечения заболеваний и/или расстройств, связанных с активностью киназы c-kit и киназы PDGFR (α и/или β).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), адаптированы для ингаляционного введения, включая пульмонарное введение, ингаляционное введение или интраназальное введение, для лечения заболеваний и/или расстройств, связанных с активностью киназы c-kit. В еще одних вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), адаптированы для ингаляционного введения, включая пульмонарное введение, ингаляционное введение или интраназальное введение, для лечения заболеваний и/или расстройств, связанных с активностью киназы c-kit и киназы PDGFR (α и/или β).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), адаптированы для ингаляционного введения, включая пульмонарное введение, ингаляционное введение или интраназальное введение, для лечения респираторных заболеваний, связанных с активностью киназы c-kit. В некоторых вариантах осуществления респираторное заболевание представляет аллергический ринит или астму. В других вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), адаптированы для ингаляционного введения, включая пульмонарное введение, ингаляционное введение или интраназальное введение, для лечения респираторных заболеваний, связанных с активностью киназы c-kit и киназы PDGFR (α и/или β). В некоторых вариантах осуществления респираторное заболевание представляет аллергический ринит или астму.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), адаптированы для парентерального или внутривенного введения, для лечения заболеваний и/или расстройств, связанных с активностью киназы c-kit. В других вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), адаптированы для парентерального или внутривенного введения, для лечения заболеваний и/или расстройств, связанных с активностью киназы c-kit и киназы PDGFR (α и/или β).

Дозированные формы для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), вводятся перорально в виде дискретных дозированных форм, где такие дозированные формы включают, не ограничиваясь этим, капсулы, желатиновые капсулы, таблетки в виде капсулы, таблетки, жевательные таблетки, порошки, гранулы, сиропы, сиропы с вкусовыми веществами, растворы или суспензии в водных или неводных жидкостях, пищевые пены или муссы, эмульсии масло-в-воде или эмульсии вода-в-масле.

Капсулы, желатиновые капсулы, таблетки в виде капсулы, таблетки, жевательные таблетки, порошки или гранулы, используемые для перорального введения по меньшей мере одного соединения формул (I) и (II), готовятся смешением по меньшей мере одного соединения формул (I) и (II) (активный ингредиент), вместе по меньшей мере с одним эксципиентом с использованием обычных методов фармацевтической формуляции. Неограничивающие примеры эксципиентов, используемых в дозированных формах для перорального введения, включают, не ограничиваясь этим, связующие вещества, наполнители, дезинтегранты, лубриканты, абсорбенты, красители, вкусовые вещества и подсластители.

Неограничивающие примеры таких связующих веществ включают, не ограничиваясь этим, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, крахмальную пасту, прежелатинизированный крахмал, или другие крахмалы, сахара, желатин, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, альгинат натрия, альгиновая кислота, другие альгинаты, трагакант, гуаровая камедь, целлюлозу и ее производные (только в качестве примера этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, кальциевая соль карбоксиметилцеллюлозы, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и микрокристаллическая целлюлоза), алюмосиликат магния, поливинилпирролидон и их комбинации.

Неограничивающие примеры таких наполнителей включают, не ограничиваясь этим, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошковую целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал и их смеси. В некоторых вариантах осуществления связующее вещество или наполнитель в фармацевтических композициях, описанных в настоящем документе, находятся в количестве примерно от 50 до примерно 99 мас.% к массе фармацевтической композиции или дозированной формы.

Неограничивающие примеры таких дезинтегрантов включают, не ограничиваясь этим, агар-агар, альгиновую кислоту, альгинат натрия, карбонат кальция, карбонат натрия, микрокристаллическую целлюлозу, натриевую соль кроскармеллозы, кросповидон, полакрилин калия, натрия гликолят крахмала, картофельный или тапиоковый крахмал, прежелатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления количество дезинтегранта, используемое в фармацевтической композиции, описанной в данном документе, составляет примерно от 0,5 до примерно 15 мас.% дезинтегранта, в то время как в других вариантах осуществления количество составляет примерно от 1 до примерно 5 мас.% дезинтегранта.

Неограничивающие примеры таких лубрикантов веществ включают, не ограничиваясь этим, стеарат натрия, стеарат кальция, стеарат магния, стеариновую кислоту, минеральное масло, светлое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, лаурилсульфат натрия, тальк, гидролизованное растительное масло (только в качестве примера арахисовое масло, масло семян хлопчатника, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, олеат натрия, этилолеат, этиллауреат, агар, диоксид кремния, силиконовый силикагель (AEROSIL 200, производства W.R. Grace Co. Baltimore, Md.), коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния (производства Degussa Co. Of Piano, Tex.), CAB-O-SIL (пирогенный диоксид кремния, продукт Cabot Co. Boston, Mass.) и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления количество лубриканта в фармацевтических композициях, описанных в данном документе, составляет примерно 1 мас.% от массы фармацевтической композиции или дозированной формы.

Неограничивающие примеры таких разбавителей включают, не ограничиваясь этим, лактозу, декстрозу, сахарозу, маннит, сорбит, целлюлозу, глицин или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления таблетки и капсулы готовят однородным смешением по меньшей мере одного соединения формул (I) и (II) (активные ингредиенты) с жидкими носителями, мелко измельченными твердыми носителями или обоими и затем приданием продукту формы в желаемой презентации, если желательно. В некоторых вариантах осуществления таблетки готовят прессованием. В других вариантах осуществления таблетки готовят формованием.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II) вводится перорально в виде дозированной формы с контролируемым высвобождением. Такие дозированные формы используются для обеспечения замедленного или контролируемого высвобождения одного или более соединений формулы (I) и (II). Контролируемое высвобождение обеспечивается при использовании, например, гидроксипропилметилцеллюлозы, других полимерных матриксов, гелей, проницаемых мембран, осмотических систем, многослойных покрытий, микрочастиц, липосом, микросфер или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления дозированные формы с контролируемым высвобождением используются для повышения эффективности соединения формул (I) и (II), снижения частоты

введения и улучшения комплаенса у пациентов.

Введение соединений формулы (I) и (II) в виде жидкостей для перорального введения в виде раствора, сиропов и эликсиров готовят в единичных дозированных формах таким образом, что данное количество раствора, сиропов и эликсиров содержит заранее определенное количество соединения формул (I) и (II). Сиропа получают растворением соединения в ароматизированном соответствующим образом растворе, в то время как эликсиры готовятся при использовании нетоксичного спиртового носителя. Суспензии формулируют диспергированием соединения в нетоксичном носителе. Неограничивающие примеры эксципиентов, используемых в виде жидкостей для перорального введения, включают, не ограничиваясь этим, солюбилизаторы, эмульгаторы, вкусовые вещества, консерванты и красители. Неограничивающие примеры солюбилизаторов и эмульгаторов включают, не ограничиваясь этим, воду, гликоли, масла, спирты, этоксилированный изостеариловый спирт и эфиры полиоксиэтилена и сорбита. Неограничивающие примеры консервантов включают, не ограничиваясь этим, бензоат натрия. Неограничивающие примеры вкусовых веществ включают, не ограничиваясь этим, масло перечной мяты или природные подсластители, или сахарин, или другие искусственные подсластители.

Дозированные формы для парентерального введения.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), вводятся парентерально различными путями, включая, не ограничиваясь этим, подкожный, внутривенный (включая болюс-инъекцию), внутримышечный и интратекальный.

Такие парентеральные дозированные формы вводятся в виде стерильных или стерилизуемых инъекционных растворов, суспензий, сухих и/или лиофилизованных продуктов, готовых к растворению или суспендированию в фармацевтически приемлемом носителе для инъекции (восстанавливаемые порошки), и эмульсий. Растворители, используемые в таких дозированных формах, включают, не ограничиваясь этим, воду для инъекций по Фармакопее США; водные растворители, такие как, без ограничения, раствор хлорида натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, раствор декстрозы для инъекций, раствор хлорида натрия для инъекций и лактированный раствор Рингера для инъекций; смешиваемые с водой растворители, такие как, не ограничиваясь этим, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль; и неводные растворители, такие как, не ограничиваясь этим, кукурузное масло, масло семян хлопчатника, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмиристат и бензилбензоат.

Дозированные формы для трансдермального введения.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), вводятся трансдермально. Такие дозированные формы для трансдермального введения включают пластыри "резервуарного типа" или "матричного типа", которые наносятся на кожу и сохраняются в течение определенного периода времени для обеспечения проникновения требуемого количества соединения формул (I) и (II). Только в качестве примера такие трансдермальные устройства находятся в форме повязки, содержащей подложку, резервуар, содержащий соединение необязательно с носителями, необязательно барьер, контролирующий скорость доставки соединения на кожу хозяина с контролируемой и заранее определенной скоростью в течение продолжительного периода времени, и средства для прикрепления устройства на кожу. В еще одних вариантах осуществления используются матричные трансдермальные композиции.

Композиции для трансдермального введения соединения формул (I) и (II) содержат эффективное количество соединения формул (I) и (II), носитель и необязательный разбавитель. Носитель включает, не ограничиваясь этим, всасывающиеся фармакологически приемлемые растворители для обеспечения проникновения через кожу хозяина, такие как вода, ацетон, этанол, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, минеральное масло и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления такие трансдермальные системы для доставки включают вещества, усиливающие проникновение через кожу, для облегчения доставки одного или более соединений формулы (I) и (II) в ткань. Такие вещества, усиливающие проникновение через кожу, включают, не ограничиваясь этим, ацетон; различные спирты, такие как этанол, олеил и тетрагидрофурил; алкилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид; диметилацетамиды; диметилформамид; полиэтиленгликоль; пирролидоны, такие как поливинилпирролидон; коллидоны (повидон, поливидон); мочевины и различные водорастворимые и нерастворимые эфиры сахаров, такие как твин 80 (полисорбат 80) и спан 60 (сорбитан моностеарат).

В других вариантах осуществления доводится рН такой трансдермальной фармацевтической композиции или дозированной формы или ткани, в которую доставляется фармацевтическая композиция или дозированная форма, для повышения доставки одного или более соединений формулы (I) и (II). В других вариантах осуществления доводится полярность растворителя-носителя, его ионная сила или тоничность для улучшения доставки. В еще одних вариантах осуществления добавляются соединения, такие как стеараты, для преимущественного изменения гидрофильности или липофильности одного или более соединений формулы (I) и (II) в целях улучшения доставки. В некоторых вариантах осуществления такие стеараты служат в качестве липидного носителя при формуляции, в качестве эмульгирующего агента или поверхностно-активного вещества и в качестве повышающего доставку или повышающего проникнове-

ние агента. В еще одних вариантах осуществления применяются различные соли, гидраты или сольваты соединений формулы (I) и (II) для дополнительного доведения свойств полученной композиции.

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I) и (II) доставляются трансдермально из пластыря ионофорезом.

Дозированные формы для местного применения.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II) вводится местным применением фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), в форме лосьонов, гелей, мазей, эмульсий, суспензий или кремов. Подходящие композиции для местного применения на кожу представляют собой водные растворы, мази, кремы или гели, в то время как композициями для внутриглазного введения являются водные растворы. Такие композиции необязательно содержат солюбилизаторы, стабилизаторы, агенты, повышающие тоничность, буферы и консерванты.

Такие композиции для местного применения включают по меньшей мере один носитель и необязательно по меньшей мере один разбавитель. Такие носители и разбавители включают, не ограничиваясь этим, воду, ацетон, этанол, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, минеральное масло и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления такие композиции для местного применения включают вещества, усиливающие проникновение через кожу, для облегчения доставки одного или более соединений формулы (I) и (II) в ткани. Такие вещества, усиливающие проникновение через кожу, включают, не ограничиваясь этим, ацетон; различные спирты, такие как этанол, олеил и тетрагидрофурил; алкилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид; диметилацетамиды; диметилформамид; полиэтиленгликоль; пирролидоны, такие как поливинилпирролидон; коллидоны (повидон, поливидон); мочевины и различные водорастворимые и нерастворимые эфиры сахаров, такие как твин 80 (полисорбат 80) и спан 60 (сорбитан моностеарат).

Ингаляционное введение.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), вводятся ингаляцией. Ингаляция относится к введению в легкие пациента, независимо от того, происходит ингаляция через ротовую полость или через носовые пути. Дозированные формы для ингаляционного введения формулируются в виде аэрозолей, сухих порошков, суспензий или растворов. Композиции на основе сухих порошков содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II) или его фармацевтически приемлемую соль в виде мелко измельченного порошка вместе с одним или более фармацевтически приемлемым эксципиентами в виде мелко измельченных порошков. Такие фармацевтически приемлемые эксципиенты, используемые в сухих порошках, включают, но не ограничиваются этим, лактозу, крахмал, маннит и моно-, ди- и полисахариды. В некоторых вариантах осуществления мелко измельченный порошок готовят микронизацией и измельчением, где соединение с уменьшенным размером (микронизированное) определяется как соединение со значением D_{50} примерно от 1 до примерно 10 мкм.

Аэрозольные композиции для ингаляционного введения содержат раствор или мелкую суспензию по меньшей мере одного соединения формул (I) и (II) в фармацевтически приемлемом водном и/или неводном растворителе/пропелленте. Подходящие пропелленты включают галогенуглеводороды, углеводороды и другие сжиженные газы. Репрезентативные пропелленты включают трихлорфторметан (пропеллент 11), дихлорфторметан (пропеллент 12), дихлортetraфторэтан (пропеллент 114), тетрафторэтан (HFA-134a), 1,1-дифторэтан (HFA-152a), дифторметан (HFA-32), пентафторэтан (HFA-12), гептафторпропан (HFA-227a), перфторпропан, перфторбутан, перфторпентан, бутан, изобутан и пентан. Кроме того, такие фармацевтические композиции необязательно содержат порошковую основу, такую как лактоза, глюкоза, трегалоза, маннит или крахмал, и необязательно модификатор функционирования, такой как L-лейцин или другая аминокислота, и/или соли металлов стеариновой кислоты, такие как стеарат магния или кальция. Аэрозоль также необязательно содержит дополнительные фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как поверхностно-активные вещества, лубриканты, соразтворители и другие эксципиенты, для повышения физической стабильности композиции, для повышения растворимости или улучшения вкуса.

Размер частиц микронизированного соединения формул (I) и (II), входящего в состав аэрозольной композиции, составляет менее 100 мкм, в то время как в других вариантах осуществления менее 20 мкм. В некоторых вариантах осуществления размер частиц находится от 1 до 10 мкм, в других вариантах осуществления от 1 до 5 мкм, в еще одних вариантах осуществления от 2 до 3 мкм.

Таким образом, изобретение относится к фармацевтической аэрозольной композиции, содержащей по меньшей мере одно соединения формул (I) и (II) или его фармацевтически приемлемую соль и фторуглерод или водородсодержащий хлорфторуглерод в качестве пропеллента, необязательно в комбинации с поверхностно-активным веществом и/или соразтворителем. В некоторых вариантах осуществления в такой фармацевтической аэрозольной композиции пропеллент выбран из 1,1,1,2-тетрафторэтана, 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропана и их смесей.

В некоторых вариантах осуществления суспензии и растворы, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II) или его фармацевтически приемлемую соль, формулированные для ингаляционного введения, вводятся с помощью распылителя. Растворитель или суспендирующий агент, используемый для распыления, представляет собой любую фармацевтически приемлемую жидкость, такую как вода, водный раствор соли, спирты или гликоли (только в качестве примера этанол, изопропиловый спирт, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль или их смеси). В солевых растворах используются соли, которые обладают незначительной или вовсе не обладают фармакологической активностью после введения. Такая соль включает, не ограничиваясь этим, соли щелочных металлов или галогениды аммония или органических кислот (только в качестве примера аскорбиновой кислоты, лимонной кислоты, уксусной кислоты и винной кислоты). Такие суспензии необязательно содержат другие фармацевтически приемлемые эксципиенты, описанные в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I) и (II) вводятся непосредственно в легкие ингаляцией с использованием дозированного ингалятора ("MDI"), в котором используется резервуары, содержащие подходящий низкокипящий пропеллент, например дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ, или ингалятора для сухих порошков (DPI), в котором создается взрыв газа для создания облака сухого порошка внутри контейнера, которое затем вдыхается пациентом. В некоторых вариантах осуществления готовятся капсулы и картриджи желатина для применения в ингаляторе или инсуффляторе, содержащие порошковую смесь соединения формул (I) и (II) и порошковой основы, такой как лактоза или крахмал. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I) и (II) доставляются в легкие с использованием устройства для жидкого спрея, где в таких устройствах имеются очень маленькие выпускные отверстия для распыления жидких дозированных композиций, которые затем непосредственно вдыхаются в легкие. В других вариантах осуществления соединения формул (I) и (II) доставляются в легкие с использованием распыляющего устройства, где распылители создают аэрозоли жидких дозированных композиций при использовании ультразвуковой энергии для образования мелких частиц, которые можно легко вдыхать. В еще одних вариантах осуществления соединения формул (I) и (II) доставляются в легкие с использованием электродинамического ("EHD") аэрозольного устройства, где в таких аэрозольных устройствах EHD используется электрическая энергия для распыления жидких дозированных растворов и суспензий.

В некоторых вариантах осуществления относительное количество соединения формул (I) и (II) или его фармацевтически приемлемой соли, используемое в порошках для ингаляции или инсуффляции составляет от 0,1 до 10%. В других вариантах осуществления относительное количество соединения формул (I) и (II) или его фармацевтически приемлемой соли, используемое в порошках для ингаляции или инсуффляции, составляет от 0,1 до 5%. В некоторых вариантах осуществления аэрозольные композиции содержат от 20 мкг до 10 мг соединения формул (I) и (II), в то время как в других вариантах осуществления аэрозольные композиции содержат от 20 до 2000 мкг соединения формул (I) и (II). В некоторых вариантах осуществления аэрозольные композиции содержат от 20 до 500 мкг соединения формул (I) и (II). В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) и (II) вводится один раз в день ингаляционным путем, в то время как в других вариантах осуществления соединения формул (I) и (II) вводится несколько раз в день ингаляционным путем. Только в качестве примера такие многократные суточные дозы вводятся 2, 3, 4 или 8 раз в день, например 1, 2 или 3 дозы каждый раз.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II) или его фармацевтически приемлемые соли и сольваты, описанные в данном документе, также содержит одно или более веществ, усиливающих всасывание. В некоторых вариантах осуществления такие вещества, усиливающие всасывание, включают, не ограничиваясь этим, гликохолат натрия, каприлат натрия, N-лаурил-β-D-мальтопиранозид, ЭДТА и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), вводятся интраназально. Дозированные формы для назального введения формулируются в виде аэрозолей, растворов, капель, гелей или сухих порошков. Водные композиции, предназначенные для введения в легкие или нос, необязательно включают обычные эксципиенты, описанные в данном документе, такие как буферы, агенты, модифицирующие тоничность, и т.п.

Ректальное введение.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), вводятся ректально в форме суппозитория, клизм, мази, кремовых ректальных пен или ректальных гелей. В некоторых вариантах осуществления такие суппозитории готовятся из жирных эмульсий или суспензий, какао-масло или других глицеридов.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), вводятся внутрь глаза в форме глазных капель. Такие композиции представляют водные растворы, которые необязательно содержат солюбилизаторы, стабилизаторы, агенты, повышающие тоничность, буферы и консерванты.

Внутриушное введение.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), вводятся в ухо в форме ушных капель. Такие композиции представляют водные растворы, которые необязательно содержат солибулизаторы, стабилизаторы, агенты, повышающие тоничность, буферы и консерванты.

Введение в виде препаратов-депо.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), формулируются в форме препарата-депо. Такие композиции вводятся имплантацией (например, подкожно или внутримышечно), внутримышечной инъекцией. В некоторых вариантах осуществления такие композиции включают полимерные или гидрофобные вещества (например, в виде эмульсии в подходящем масле), или ионообменные смолы, или малорастворимые соединения, например, в виде малорастворимой соли.

Комбинированное лечение.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) и (II) по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемые соли, или фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), описанное в данном документе, вводится одно (без дополнительного терапевтического агента) для лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с активностью киназы c-kit.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) и (II) по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемые соли, или фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), описанное в данном документе, вводится одно (без дополнительного терапевтического агента) для лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с активностью киназы c-kit и активностью киназы PDGFR (α и/или β).

В еще одних вариантах осуществления соединение формулы (I) и (II), или его фармацевтически приемлемые соли, или фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), описанное в данном документе, вводится в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с активностью киназы c-kit.

В еще одних вариантах осуществления соединение формулы (I) и (II), или его фармацевтически приемлемые соли, или фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), описанное в данном документе, вводится в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с активностью киназы c-kit или активностью киназы PDGFR (α и/или β).

В еще одних вариантах осуществления соединение формулы (I) и (II), или его фармацевтически приемлемые соли, или фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), описанное в данном документе, формулируется в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с активностью киназы c-kit.

В еще одних вариантах осуществления соединение формулы (I) и (II), или его фармацевтически приемлемые соли, или фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), описанное в данном документе, формулируется в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с активностью киназы c-kit или активностью киназы PDGFR (α и/или β).

В еще одних вариантах осуществления соединение формул (I) и (II), или его фармацевтически приемлемые соли, или фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), описанное в данном документе, вводится последовательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с активностью киназы c-kit.

В еще одних вариантах осуществления соединение формул (I) и (II), или его фармацевтически приемлемые соли, или фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), описанное в данном документе, вводится последовательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с активностью киназы c-kit или активностью киназы PDGFR (α и/или β).

В еще одних вариантах осуществления комбинированная терапия, описанная в данном документе, включает введение соединения формул (I) и (II), или его фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), до введения одного или более дополнительных терапевтических агентов для лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с активностью киназы c-kit.

В еще одних вариантах осуществления комбинированная терапия, описанная в данном документе, включает введение соединения формул (I) и (II), или его фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), до введе-

ния одного или более дополнительных терапевтических агентов, для лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с активностью киназы c-kit или активностью киназы PDGFR (α и/или β).

В еще одних вариантах осуществления комбинированная терапия, описанная в данном документе, включает введение соединения формул (I) и (II), или его фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), после введения одного или более дополнительных терапевтических агентов для лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с активностью киназы c-kit.

В еще одних вариантах осуществления комбинированная терапия, описанная в данном документе, включает введение соединения формул (I) и (II), или его фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), после введения одного или более дополнительных терапевтических агентов для лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с активностью киназы c-kit или активностью киназы PDGFR (α и/или β).

В некоторых вариантах осуществления комбинированная терапия, описанная в данном документе, включает введение соединения формул (I) и (II), или его фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), совместно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с активностью киназы c-kit.

В еще одних вариантах осуществления комбинированная терапия, описанная в данном документе, включает введение соединения формул (I) и (II), или его фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I) и (II), совместно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения заболевания или расстройства, ассоциированного с активностью киназы c-kit или активностью киназы PDGFR (α и/или β).

В некоторых вариантах осуществления комбинированной терапии, описанной в данном документе, соединения формул (I) и (II) по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли и дополнительный терапевтический агент(ы) действуют аддитивно. В некоторых вариантах осуществления комбинированной терапии, описанной в данном документе, соединения формул (I) и (II) по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли и дополнительный терапевтический агент(ы) действуют синергически.

Дополнительные терапевтические агенты, используемые в комбинации по меньшей мере с одним соединением формулы (I) и (II) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемыми солями, включают, не ограничиваясь этим, противорвотные препараты, противовоспалительные препараты, иммуномодуляторы, цитокины, антидепрессанты, гормоны, алкилирующие агенты, антимаболины, противоопухолевые антибиотики, антимиотические агенты, ингибиторы топоизомеразы, цитостатические препараты, противоинвазивные агенты, антиангиогенные препараты, ингибиторы функции ростовых факторов, противораковые препараты и модуляторы toll-подобных рецепторов.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) и (II) или его фармацевтически приемлемые соли используются в комбинации со вторым терапевтическим агентом для лечения астмы. В некоторых комбинациях второй терапевтический агент представляет бронхорасширяющее средство, противовоспалительный препарат, антагонист лейкотриенов или блокатор IgE.

Противорвотные агенты, используемые в комбинации с соединениями формулы (I) и (II) или их фармацевтически приемлемыми солями, включают, не ограничиваясь этим, метоклопроамид, домперидон, проклоперазин, прометазин, хлорпромазин, триметобензамид, ондасетрон, гранисетрон, гидроксизин, ацетиллейцин, моноэтанолламин, ализаприд, азасетрон, бензквинамид, биетанаутин, бромоприд, булизин, клеоприн, циклизин, дименгидринат, дифенидол, доласетрон, меклизин, метилалат, метопимазин, набилон, оксиперндил, пипамазин, скополамин, сульпирид, тетрагидроканнабинолы, тиэтилперазин, тиопроперазин, трописетрон и их комбинации.

Противовоспалительные агенты, используемые в комбинации с соединениями формулы (I) и (II) или их фармацевтически приемлемыми солями, включают, не ограничиваясь этим, нестероидные противовоспалительные препараты, такие как салициловая кислота, ацетилсалициловая кислота, метилсалицилат, дифлунисал, салсалат, олсалазин, сульфасалазин, ацетаминофен, индометацин, сулиндак, этодолак, мефенамовую кислоту, меклофенамат натрия, толметин, кеторолак, диклофенак, ибупрофен, напроксен, напроксен натрия, фенопрофен, кетопрофен, флурбипрофен, оксапрозин, пироксикам, мелоксикам, амипироксикам, дроксикам, пивоксикам, теноксикам, набуметон, фенилбутазон, оксифенбутазон, антипирин, аминопирин, апазон и нимесулид, антагонисты лейкотриенов, включая, не ограничиваясь этим, зилейтон, ауриотиоглюкозу, тиомалат натрия и золота и ауранофин, стероиды, включая, не ограничиваясь этим, алклометазон дипропионат, беклометазон дипропионат, бетаметазон, бетаметазон бензоат, бетаметазон дипропионат, бетаметазон натрий фосфат, бетаметазон валерат, клобетазол пропионат, клокортолон пивалат, гидрокортизон, производные гидрокортизона, дезонид, дезоксиматазон, дексаметазон, флунисолид, флуоксиналид, флурандренолид, гальциноцид, медризон, метилпреднизолон, метпреднизолон ацетат, метилпреднизолон натрия сукцинат, мометазон фуруат, параметазон ацетат, преднизолон, преднизолон ацетат, преднизолон натрия фосфат, преднизолон тебуатат, преднизон, триамцинолон, триамци-

нолон ацетонид, триамцинолон диацетат и триамцинолон гексацетонид, и другие противовоспалительные препараты, включая, не ограничиваясь этим, метотрексат, колхицин, аллопуринол, пробенецид, талидомид или его производные, 5-аминосалициловую кислоту, ретиноид, дитранол или калципотриол, сульфипиразон и бензбромарон.

Иммуномодулирующие агенты, используемые в комбинации с соединениями формулы (I) и (II) или их фармацевтически приемлемыми солями, включают, не ограничиваясь этим, азатиоприн, такролимус, циклоспорин, метотрексат, лефлуномид, кортикостероиды, циклофосфамид, циклоспорин А, циклоспорин G, микофенолата мофетил, аскомицин, рапамицин (сиролимус), FK-506, мизорибин, дезоксиспергуалин, бреквинар, микофеноловую кислоту, малонитрилоамиды (такие как, только в качестве примера, лефлунамид), модуляторы Т-клеточных рецепторов и модуляторы рецепторов цитокинов, пептидные миметики, химерные, моноклональные, поликлональные антитела, фрагменты Fvs, scFvs, Fab или F(ab)₂, или фрагменты, связывающие эпитопы, нуклеиново-кислотные молекулы (такие как, только в качестве примера, молекулы антисмысловых нуклеиновых кислот и тройные спирали), небольшие молекулы, органические соединения и неорганические соединения. Примеры модуляторов Т-клеточных рецепторов включают, не ограничиваясь этим, антитела к Т-клеточным рецепторам (такие как, только в качестве примера, анти-CD-антитела (такие как, только в качестве примера, CM-T412 (Boehringer), IDEC-CE9.1TM (IDEC и SKB), mAb 4162W94, ортоклон и OKTcd4a (Janssen-Cilag)), анти-CD3-антитела (такие как, только в качестве примера, Nuvion (Product Design Labs), OKT3 (Johnson&Johnson) или Rituxan (IDEC)), анти-CD5-антитела (такие как, только в качестве примера, иммуноконъюгат анти-CD5-рицин), анти-CD7-антитела (такие как, только в качестве примера, CNH-380 (Novartis)), анти-CD8-антитела, моноклональные антитела к лиганду CD40 (такие как, только в качестве примера, IDEC-131 (IDEC)), анти-CD52-антитела (такие как, только в качестве примера, SAPATH 1H (Ilex)), анти-CD2-антитела, анги-CD11a-антитела (такие как, только в качестве примера, Xanelim (Genentech)), анти-B7-антитела (такие как, только в качестве примера, IDEC-114 (IDEC)), CTLA4-иммуноглобулин и toll-рецептор-подобные модуляторы (TLR). Примеры модуляторов цитокинов включают, не ограничиваясь этим, растворимые рецепторы цитокинов (такие как, только в качестве примера, внеклеточный домен рецептора TNF- α или его фрагмент, внеклеточный домен рецептора IL-1 β или его фрагмент и внеклеточный домен рецептора IL-6 или его фрагмент), цитокины и их фрагменты (такие как, только в качестве примера, интерлейкин IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, TNF- α , интерферон IFN- α , IFN- β , IFN- γ и GM-CSF), антитела к рецепторам цитокинов (такие как, только в качестве примера, антитела к рецептору IFN, антитела к рецептору IL-2, (такие как, только в качестве примера, Zenarax (Protein Design Labs)), антитела к рецептору IL-4, антитела к рецептору IL-6, антитела к рецептору IL-10 и антитела к рецептору IL-12), антитела к цитокинам (такие как, только в качестве примера, антитела к IFN, антитела к TNF- α , антитела к IL-1 β , антитела к IL-6, антитела к IL-8 (такие как, только в качестве примера, ABX-IL-8 (Abgenix)) и антитела к IL-12.

Алкилирующие агенты, используемые в комбинации с соединениями формулы (I) и (II) или их фармацевтически приемлемыми солями, включают, не ограничиваясь этим, азотистые иприты, этиленимины, метилмеламины, алкилсульфонаты, нитрозомочевины, кармустин, ломустин, триазены, мелфалан, мехлоретамин, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, клорамбуцил, гексаметиленамин, тиотепа, бусульфан, кармустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

Антиметаболиты, используемые в комбинации с соединениями формулы (I) и (II) или их фармацевтически приемлемыми солями, включают, не ограничиваясь этим, цитарабин, гемцитабин и антифолаты, такие как, только в качестве примера, фторпиримидины (только в качестве примера, 5-фторурацил и тегафур), ралтитрексед, метотрексат, цитозин арабинозид и гидроксимочевину.

Противоопухолевые антибиотики, используемые в комбинации с соединениями формулы (I) и (II) или их фармацевтически приемлемыми солями, включают, не ограничиваясь этим, антрациклины, блеомицин, доксорубицин, дауномицин, эпирубицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин.

Антимитотические агенты, используемые в комбинации с соединениями формулы (I) и (II) или их фармацевтически приемлемыми солями, включают, не ограничиваясь этим, алкалоиды барвинка (только в качестве примера, винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин), таксоиды (только в качестве примера, таксол, паклитасел и таксотер) и ингибиторы полокиназы.

Ингибиторы топоизомеразы, используемые в комбинации с соединениями формулы (I) и (II) или их фармацевтически приемлемыми солями, включают, не ограничиваясь этим, эпиподофиллотоксины, только в качестве примера, этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан, иринотекан и камптотецин.

В еще одних вариантах осуществления комбинации, описанные в данном документе, включают комбинацию соединения формул (I) и (II) или его фармацевтически приемлемых солей с ингибитором биосинтеза лейкотриенов, ингибитором 5-липооксигеназы (5-LO) или антагонистом белка, активирующего 5-липооксигеназу (FLAP), таким как зилейтон; ABT-761; фенлейтоном; гепоксалином; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-замещенный)тиофен-2-алкилсульфонамидом; 2,6-ди-трет-бутилфенолгидразонами; метокситетрагидропиранами, такими как Zeneca ZD-2138; соединением SB-210661; производным пири-

динил-замещенного 2-цианонафталина, таким как L-739010; производным 2-цианохинолина, таким как L-746530; или производным индола или хинолина, таким как МК-591, МК-886 BAY×1005.

В еще одних вариантах осуществления комбинации, описанные в данном документе, включают комбинацию соединения формул (I) и (II) или его фармацевтически приемлемых солей с антагонистом рецепторов лейкотриенов (LTB₄, LTC₄, LTD₄ и LTE₄), выбранных из группы, состоящей из фенотиазин-3-лов, таких как L-651392; амидинопроизводными, такими как CGS-25019с; бензоксаламинами, такими как онтазоласт; бензенкарбоксимидами, такими как BIIL 284/260; и препаратами, такими как зафирлукаст, аблукаст, монтелукаст, SINGULAIR™, пранлукаст, верлукаст (МК-676), RG-12525, Ro-245913, иралукаст (CGP 45715A) и BAY×7195.

В еще одних вариантах осуществления комбинации, описанные в данном документе, включают комбинацию соединения формул (I) и (II) или его фармацевтически приемлемых солей с ингибитором фосфодиэстеразы (PDE), таким как метилксантин, включая теофиллин и аминофиллин; селективным ингибитором изофермента PDE, включая ингибитор PDE₄, включая, не ограничиваясь этим, силомиласт или рофлумиласт, ингибитор изоформы PDE_{4D} или ингибитор изоформы PDE₅.

В еще одних вариантах осуществления комбинации, описанные в данном документе, включают комбинацию соединения формул (I) и (II) или его фармацевтически приемлемых солей с антагонистом гистаминового рецептора типа 1, таким как цетиризин, лоратадин, деслоратадин, фексофенадин, акривастин, терфенадин, астемизол, азеластин, левокабастин, хлорфенирамин, прометазин, циклизин или мизоластин.

В еще одних вариантах осуществления комбинации, описанные в данном документе, включают комбинацию соединения формул (I) и (II) или его фармацевтически приемлемых солей с гастропротективным антагонистом гистаминового рецептора типа 2.

В еще одних вариантах осуществления комбинации, описанные в данном документе, включают комбинацию соединений формулы (I) и (II) или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата с антагонистом гистаминового рецептора типа 4.

В еще одних вариантах осуществления комбинации, описанные в данном документе, включают комбинацию соединения формул (I) и (II) или его фармацевтически приемлемых солей с сосудорасширяющим симпатомиметическим агонистом адренорецептора альфа-1/альфа-2, таким как пропилгекседрин, фенилэфрин, фенилпропаноламин, эфедрин, псевдоэфедрин, нафазолин гидрохлорид, оксиметазолин гидрохлорид, тетрагидрозолин гидрохлорид, ксилометазолин гидрохлорид, трамазолин гидрохлорид или этилнорепинефрин гидрохлорид.

В еще одних вариантах осуществления комбинации, описанные в данном документе, включают комбинацию соединения формул (I) и (II) или его фармацевтически приемлемых солей с глюкокортикоидом, таким как флунизолид, триамцинолон ацетонид, беклометазон дипропионат, битезонид, флутиказон пропионат, циклезонид или мометазон фураат.

В еще одних вариантах осуществления комбинации, описанные в данном документе, включают комбинацию соединения формул (I) и (II) или его фармацевтически приемлемых солей с иммуноглобулином (Ig), гамма-глобулином, препаратом Ig или антагонистом, или антителом, модулирующим функцию Ig, таким как анти-IgE (омализумаб).

В еще одних вариантах осуществления комбинации, описанные в данном документе, включают комбинацию соединения формул (I) и (II) или его фармацевтически приемлемых солей с химиотерапевтическим средством для лечения клеточного пролиферативного заболевания, включая, не ограничиваясь этим, лимфому, остеосаркому, меланому или опухоль молочной железы, почек, предстательной железы, щитовидной железы, яичников, поджелудочной железы, нейронную опухоль, опухоль легких, матки или органов желудочно-кишечного тракта. Неограничивающими примерами химиотерапевтических препаратов, используемыми в таких комбинациях, являются антрациклины, алкилирующие агенты (например, митомицин C), алкилсульфонаты, азиридины, этиленимины, метилмеламины, азотистые иприты, нитрозомочевины, антибиотики, антиметаболиты, аналоги фолиевой кислоты (например, ингибиторы дигидрофолатредуктазы, такие как метотрексат), аналоги пуринов, аналоги пиримидинов, ферменты, подофиллотоксины, препараты платины, интерфероны и интерлейкины. Другими неограничивающими примерами химиотерапевтических препаратов, используемых в таких комбинациях, являются бусульфан, импросульфан, пипосульфан, бензодепа, карбоквон, метуредеп, уредеп, алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтиленфосфорамид, триметиллоломеламин, хлорамбуцил, хлорнафазин, циклофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлоретамин, мехлоретамин оксид гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофостамид, урациловый иприт, кармусти, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин, дакарбазин, манномустин, митобронитол, митоллактон, пипоброман, аклациномицины, актиномицин F(1), антрамицин, азасерин, блеомицин, кактиномицин, карубицин, карзинофилин, хромомицин, дактиномицин, даунорубицин, дауномицин, 6-диазо-5-оксо-1-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, митомицин C, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицин, пепломицин, пликамицин, порфирамицин, пуромидин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин, деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат,

флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин, анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин, фторурацил, L-аспарагиназа, пулмозим, ацеглатон, алдофосфамид гликозид, аминоклевулиновая кислота, амсакрин, бестрабуцил, бизантрин, карбоплатин, цисплатин, дефофамид, демеколцин, диазиквон, элфорнитин, эллиптиний ацетат, этоглуцид, этопозид, флутамид, нитрат галлия, гидроксимочевина, интерферон-альфа, интерферон-бета, интерферон-гамма, интерлейкин-2, лентинан, лонидамин, митогуазон, митоксантрон, мопидамол, нитракрин, пентостатин, фенамет, пирабицин, подофиллиновая кислота, 2-этилгидразид, прокарбазин, разоксан, сизофиран, спирогерманий, паклитаксел, тамоксифен, тенипозид, тенуазоновая кислота, триазиквон, 2,2',2''-трихлортриэтиламин, уретан, винбластин, винкристин и виндезин.

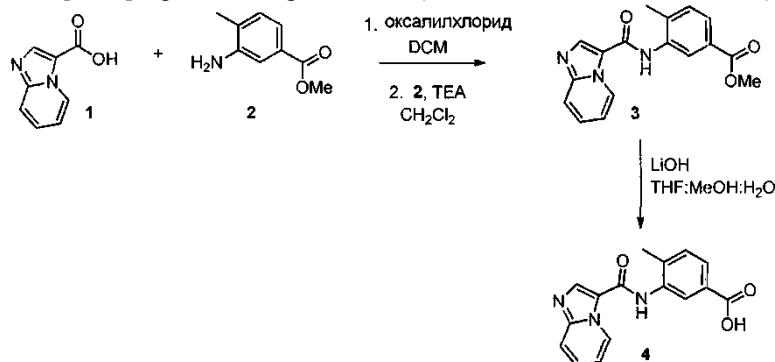
В некоторых вариантах осуществления комбинированное лечение, описанное в данном документе, включает введение соединения формул (I) и (II), или его фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) и (II), с одним или более дополнительными терапевтическими агентами для лечения легочной артериальной гипертензии (РАН). Такие дополнительные терапевтические агенты включают ингибиторы фосфодиэстеразы-5, простаноиды, антагонисты рецептора эндотелина, блокаторы кальциевых каналов, кислородную терапию, илопрост, силденафил, тадалафил, дигоксин, фуросемид, спиронолактон, варфарин, эпопростенол, трепростинил, бозентан и амбрисентан.

Примеры

Последующие примеры предлагаются для иллюстрации, но не для ограничения, соединений формулы (I) или (II) по настоящему изобретению и способов получения таких соединений.

Синтез промежуточных соединений

Синтез 3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилбензойной кислоты (4)



К суспензии имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (1) (4,09 г, 25,3 ммоль) в дихлорметане (100 мл) и ДМФА (0,25 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (4,15 мл, 48,0 ммоль) в течение 10 мин. Реакционную смесь медленно подогревали до комнатной температуры и перемешивали до полного превращения, которое детектировали ЖХМС. Затем реакционную смесь упаривали досуха и суспендировали в дихлорметане (100 мл) и добавляли раствор метил 3-амино-4-метилбензоата (2) (4,6 г, 27,9 ммоль) в дихлорметане (100 мл) и триэтиламин (7,1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и разводили дихлорметаном (100 мл). Реакционную смесь промывали водой, насыщенным раствором NaHCO_3 , насыщенным раствором соли, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и упаривали досуха. Сырой остаток растирали с диэтиловым эфиром для удаления избытка анилина и высушивали с получением 3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилбензоата (3) в виде белого твердого вещества.

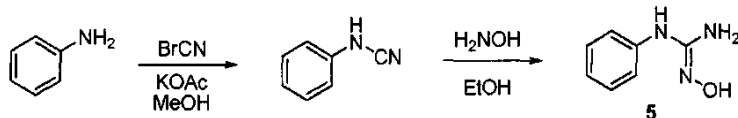
МС m/z 310,1 ($M+1$)⁺.

К суспензии 3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилбензоата (3) (5,43 г, 17,6 ммоль) в ТГФ (225 мл) и MeOH (150 мл) добавляли 3 М раствор LiOH (17,5 мл) и воду (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем упаривали в объеме на ротационном испарителе для удаления ТГФ и MeOH. Смесь разводили водой (75 мл) и нейтрализовали HCl (17,5 мл 3 М раствора). Полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и высушивали в вакууме с получением 3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилбензойной кислоты (4) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMCO) δ 10,0 (с, 1H), 9,45 (дт, $J=6,8$, 1,2 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,98 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,79 (дт, $J=9,2$, 1,2 Гц, 1H), 7,76 (дд, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1H), 7,52 (ддд, $J=9,2$, 9,2, 1,2 Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,17 (тд, $J=6,8$, 1,2 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H).

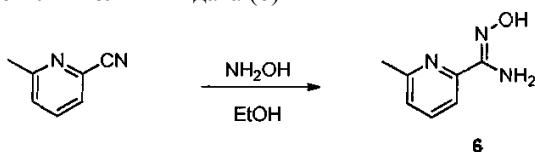
МС m/z 296,1 ($M+1$)⁺.

Синтез 2-гидрокси-1-фенилгуанидина (5)



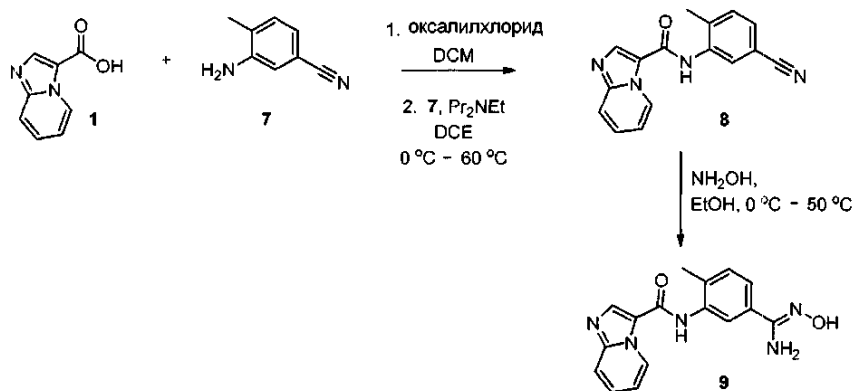
К раствору BrCN (0,11 г, 1,1 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0°C добавляли твердый KOAc (0,32 г, 3,3 ммоль) и раствор анилина (0,1 мл, 1,1 ммоль) в MeOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, затем распределяли между водой (15 мл) и дихлорметаном (25 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором соли, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и упаривали досуха с получением N-фенилцианамид, который сразу же использовали без очистки. N-фенилцианамид растворяли в EtOH (7 мл) и обрабатывали H₂NOH (1,5 экв. 50% водного раствора). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем упаривали досуха с получением 2-гидрокси-1-фенилгуанидина (5) в виде прозрачного желтого масла, которое использовали без очистки.

Синтез N'-гидрокси-6-метилпиколинимидата (6)



6-Метилпиколинонитрил (12 мг, 0,1 ммоль) растворяли в EtOH (0,5 мл) и обрабатывали NH₂OH (1,5 экв. 50% водного раствора). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, затем упаривали досуха с получением N'-гидрокси-6-метилпиколинимидата (6) в виде прозрачного желтого масла, которое использовали без очистки.

Синтез N-(5-(N'-гидроксикарбамимидоил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамида (9)



К суспензии имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (1) (16,6 г, 102 ммоль) в дихлорметане (300 мл) и ДМФА (0,5 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (45 мл, 510 ммоль) в течение 10 мин. Реакционную смесь медленно подогревали до комнатной температуры и перемешивали до полного превращения, которое детектировали ЖХМС в MeOH. Затем реакционную смесь упаривали досуха и суспендировали в дихлорметане (100 мл) и добавляли к раствору метил 3-амино-4-метилбензонитрила (7) (15 г, 113 ммоль) в дихлорметане (200 мл) и Pr₂NEt (55 мл) при 0°C. После добавления охлаждающую баню удаляли, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем нагревали до 50°C еще в течение 2 ч. После окончания реакции смесь охлаждали, и выпадал белый осадок. Смесь фильтровали и твердое вещество промывали холодным дихлорметаном. Получали примерно 10 г желаемого N-(5-циано-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (8). Фильтрат промывали насыщенным раствором NH₄Cl, насыщенным раствором NaHCO₃, насыщенным раствором соли, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и упаривали досуха. Сырой остаток растирали с диэтиловым эфиром для удаления избытка анилина и высушивали с получением еще одной порции N-(5-циано-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (8) в виде белого твердого вещества.

МС m/z 277,1 (M+1).

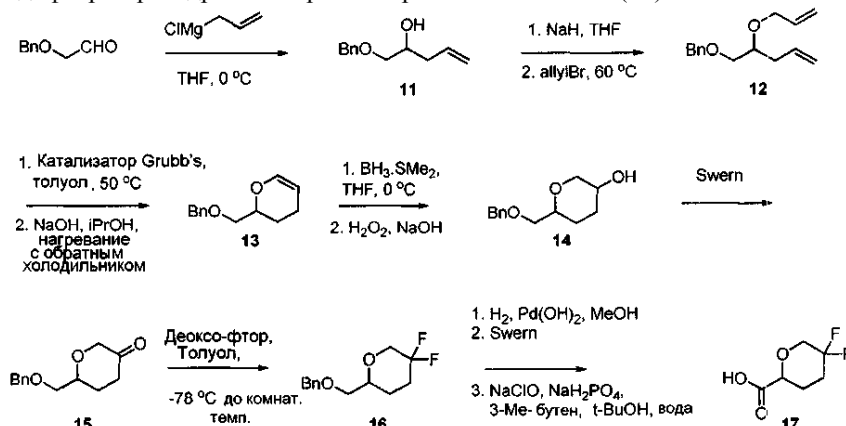
К перемешиваемой и охлажденной (0°C) суспензии N-(5-циано-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (8) (10 г, 36,2 ммоль) в EtOH (225 мл) добавляли NH₂OH (6 мл 50% водного раствора). После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем нагревали при 50°C еще в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь выдерживали в холодильнике в течение ночи. Полученный осадок отфильтровывали, промывали холодным EtOH и высушивали в вакууме с получением N'-(5-(N'-гидроксикарбамимидоил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (9) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 9,40 (дт, J=6,8, 1,2 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,79 (дт, J=9,2, 1,2 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,52 (ддд, J=9,2, 9,2, 1,2 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,0 Гц, 1H),

7,17 (тд, J=6,8, 1,2 Гц, 1H), 2,49 (с, 3H).

МС m/z 310,1 (M+1)⁺.

Синтез 5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-карбоновой кислоты (17)



2-(Бензилокси)ацетальдегид (5 г, 33,3 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому и охлажденному раствору хлорида аллилмагния (25 мл, 2 М раствор в ТГФ, 50 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78 °C. После добавления раствору давали подогреться до 0 °C и гасили насыщенным раствором NH₄Cl.

После обычной водной обработки остаток очищали на силикагеле с использованием EtOAc и гексаном с получением 1-(бензилокси)пент-4-ен-2-ола (11).

NaH (4,8 г, 120 ммоль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору 1-(бензилокси)пент-4-ен-2-ола (11) (15,3 г, 79,6 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0 °C. После добавления смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали еще в течение 1 ч перед охлаждением до 0 °C. К реакционной смеси добавляли аллилбромид (9 мл, 103,5 ммоль) и полученную смесь подогревали до комнатной температуры и затем нагревали до 50 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl и обрабатывали в обычных условиях. Остаток очищали на силикагеле с использованием Et₂O и гексана с получением ((2-(аллилокси)пент-4-енилокси)метил)бензола (12).

Добавляли бензилиден-бис-(трициклогексилфосфин)дихлоррутений, бис-(трициклогексилфосфин)-бензилиден рутений (IV) хлорид катализатор Граббса 1 (0,5 г, 0,54 ммоль) одной порцией к перемешиваемому раствору ((2-(аллилокси)пент-4-енилокси)метил)бензола (12) (4 г, 17,2 ммоль) в толуоле (200 мл). Полученную смесь нагревали при 50 °C в атмосфере N₂ в течение 2 ч перед добавлением изопропанола (18 мл) и NaOH (0,17 г). Затем смесь нагревали при 120 °C в течение ночи. Растворитель упаривали и остаток очищали на силикагеле с использованием Et₂O и гексана с получением 2-(бензилоксиметил)-3,4-дигидро-2H-пирана (13).

К перемешиваемому раствору 2-(бензилоксиметил)-3,4-дигидро-2H-пирана (13) (2,87 г, 14,06 ммоль) медленно добавляли BH₃·SMe₂ (17 мл, 1 М раствор в ТГФ) в ТГФ (100 мл) при -78 °C. Полученной смеси давали подогреться до комнатной температуры в течение ночи. Смесь гасили медленным добавлением 1 М раствора NaOH (50 мл) при 0 °C с последующим добавлением H₂O₂ (13 мл, 30% в воде). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После водной обработки остаток очищали на силикагеле с использованием EtOAc и гексана с получением 6-(бензилоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ола (14).

ДМСО (1,15 мл, 16,2 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору оксалилхлорида (1 мл, 10,8 ммоль) в дихлорметане (60 мл) при 78 °C. Через 10 мин добавляли раствор 6-(бензилоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ола (14) (1,20 г, 5,40 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 1 ч, затем добавляли триэтиламин (3,8 мл, 27 ммоль) и медленно подогревали до 0 °C. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NH₄Cl и органическую фазу промывали насыщенным раствором соли и высушивали (NaSO₄). Осадок очищали на силикагеле с использованием EtOAc и гексана с получением 6-(бензилоксиметил)дигидро-2H-пиран-3(4H)-она (15).

Дезоксофтор (4,6 мл, 25 ммоль) добавляли по каплям при -78 °C к раствору 6-(бензилоксиметил) дигидро-2H-пиран-3(4H)-она (15) (1,1 г, 5,06 ммоль) в толуоле (20 мл) в пластиковом контейнере. Смеси давали подогреться до комнатной температуры в течение ночи и выливали в насыщенный раствор NaHCO₃ и экстрагировали Et₂O. После промывания насыщенным раствором соли и высушивания над MgSO₄ остаток очищали на силикагеле с использованием EtOAc и гексана с получением 2-(бензилоксиметил)-5,5-дифтортетрагидро-2H-пирана (16).

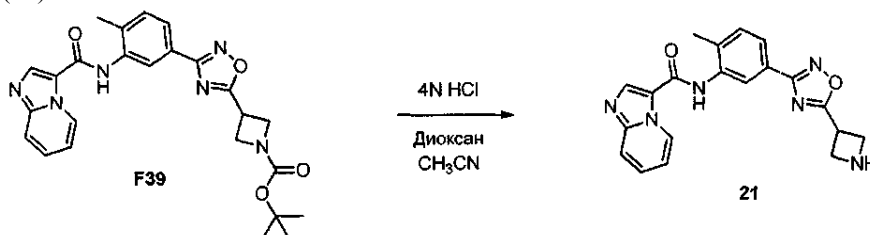
H₂ (баллонный) вводили в перемешиваемую смесь Pd(OH)₂/C (0,2 г) и 2-(бензилоксиметил)-5,5-дифтортетрагидро-2H-пирана (16) (1,05 г, 4,3 ммоль) в MeOH (20 мл). Через 2 ч смесь фильтровали через слой из целита и растворитель выпаривали с получением сырого спирта. Масло подвергали азеотропной перегонке с толуолом для удаления остатка воды, и продукт непосредственно использовали на следующей стадии.

ДМСО (0,3 мл, 4,11 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору оксалилхлорида (0,28 мл, 3,15 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 78°C. Через 10 мин добавляли раствор спирта с предшествующей стадии (0,33 г, 1,37 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 1 ч перед добавлением триэтиламина (1,0 мл, 6,85 ммоль) и через 10 мин реакционную смесь подогрели до 0°C. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NH_4Cl и органическую фазу промывали насыщенным раствором соли и высушивали (NaSO_4). Сырой альдегид фильтровали через слой силикагеля и непосредственно использовали на следующей стадии.

NaClO_2 (0,74 г, 8,22 ммоль) добавляли одной порцией к перемешиваемой смеси альдегида с предшествующей стадии (1,37 ммоль), 3-метил-2-бутена (2 мл) и NaH_2PO_4 (2,81 г, 20,5 ммоль) в воде (10 мл) и *t*-BuOH (10 мл) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч смесь разделяли между EtOH и насыщенным раствором соли. Органическую фазу высушивали (MgSO_4) и фильтровали. Остаток очищали на силикагеле с использованием EtOAc и гексана с получением 5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-карбоновой кислоты (17).

МС m/z 167,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Синтез N-(5-(5-(азетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (21)



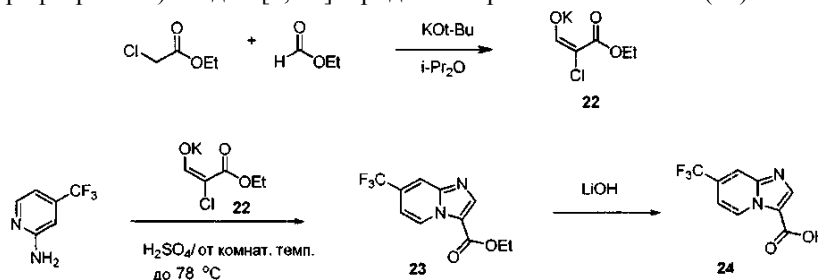
В сосуд добавляли трет-бутил 3-(3-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилат (F39) (145 мг, 0,3 ммоль) и 4н. раствор HCl в 1,4-диоксане (2 мл) и CH_3CN (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин. Растворитель концентрировали и смесь помещали в высокий вакуум. Твердое вещество собирали смесью вода/ацетонитрил и значение pH доводили до нейтрального водным раствором карбоната аммония и лиофилизировали с получением

N-(5-(5-(азетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (21), который непосредственно использовали на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 10,65 (с, 1H), 9,66-9,64 (м, 1H), 9,42 (уш.с, 1H), 9,28(с, 1H), 8,10-8,08 (м, 2H), 8,02-7,98 (м, 1H), 7,89-7,87 (м, 1H), 7,59-7,53 (м, 2H), 4,53-4,47 (м, 1H), 4,36-4,29 (м, 4H), 2,40 (с, 3H).

МС m/z 375,1 ($\text{M}+1$)⁺.

Синтез 7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (24)



Этил-2-хлорацетат (20 мл, 187 ммоль) и этилформиат (15,1 мл, 187 ммоль) одновременно добавляли к перемешиваемой и охлажденной суспензии трет-бутилата калия (21,4 г, 188 ммоль) в сухом диизопропиловом эфире (300 мл). После добавления реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Желтую суспензию фильтровали и твердый 2-хлор-3-этоксипропан-1-олата калия (22) высушивали в вакууме и непосредственно использовали на следующей стадии. К перемешиваемой суспензии 4-(трифторметил)пиридин-2-амин (128 мг, 0,791 ммоль) и 2-хлор-3-этоксипропан-1-олата калия (22) (500 мг, 2,64 ммоль) в EtOH (5 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям серную кислоту (70 мкл, 1,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем нагревали при 78°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель концентрировали. Остаток собирали водой и pH доводили до 6-8 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Сырой продукт экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Сырой продукт этил 7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат (23) очищали хроматографией на силикагеле.

МС m/z 259,3 ($\text{M}+1$)⁺.

К перемешиваемому раствору этил 7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (23) (100 мг, 0,387 ммоль) в смеси ТГФ:MeOH (4:1, 1,5 мл) добавляли 2н. раствор LiOH (0,25 мл). Реакцион-

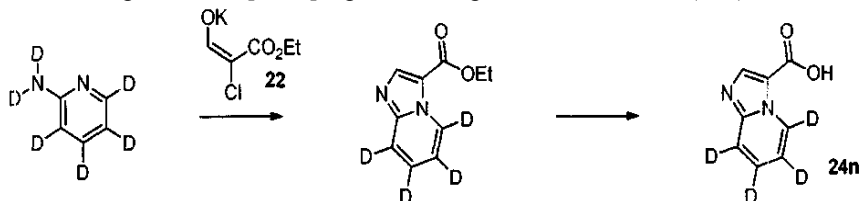
ную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Затем охлаждали до комнатной температуры и pH доводили до 4-5 1н. раствором HCl. Растворитель частично концентрировали и полученный водный слой лиофилизовали с получением 7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (24).

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 9,44 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,31-8,30 (м, 1H), 7,48 (дд, $J=2,0$, 7,6 Гц, 1H).

МС m/z 231,2 ($M+1$) $^+$.

Следующие соединения готовили, следуя способу, описанному для 7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (24).

Синтез 5,6,7,8-дейтероимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (24n)



2-Аминопиридин (D6) (10 г, 99,91 ммоль) и 2-хлор-3-этокси-2-оксопроп-1-ен-1-олат калия (22) (46,93 мг, 250 ммоль) суспендировали в сухом EtOH (300 мл) и добавляли по каплям H_2SO_4 (6,65 мл, 128,8 ммоль) при комнатной температуре. После добавления полученную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч перед добавлением пиридина (20 мл) и продолжали кипятить с обратным холодильником в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали и растворитель выпаривали. Остаток распределяли между насыщенным раствором NaHCO_3 и EtOAc. Затем водную фазу экстрагировали EtOAc и объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором соли и высушивали (MgSO_4). После фильтрования и концентрирования остаток очищали на силикагеле с использованием смеси EtOAc/гексан с получением этил 5,6,7,8-дейтероимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,30 (с, 1H), 4,42 (кв., $J=8,4$ Гц, 2H), 1,34 (т, $J=8,4$ Гц, 3H).

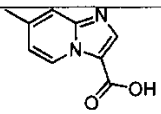
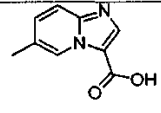
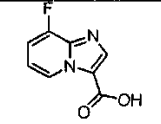
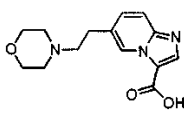
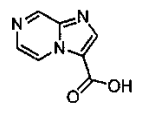
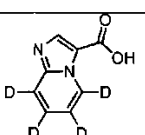
МС m/z 195,1 ($M+1$) $^+$.

LiOH (15,8 г, 377,1 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5,6,7,8-дейтероимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (18,7 г, 95,3 ммоль) в ТГФ (100 мл), MeOH (100 мл) и H_2O (100 мл). Через 3 ч растворитель выпаривали и твердое вещество ресуспендировали в воде. Добавляли NaHSO_4 (50 г) для нейтрализации и осадок отфильтровывали. Твердое вещество 5,6,7,8-дейтероимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновую кислоту (24 n) высушивали в вакуумной печи и использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 8,22 (с, 1H).

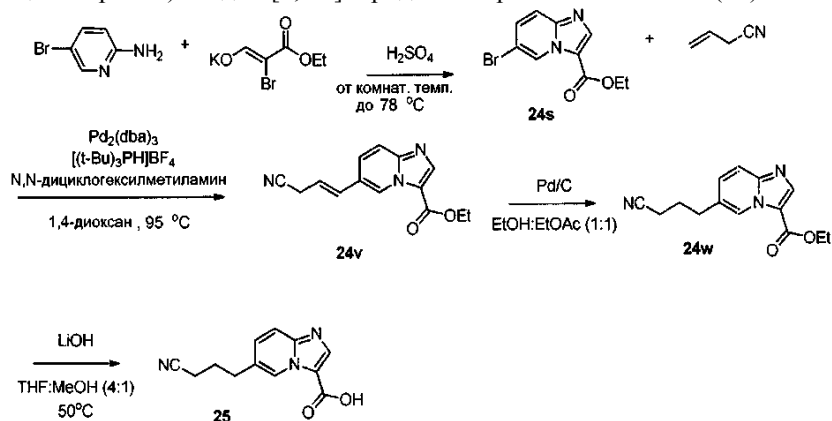
МС m/z 167,0 ($M+1$) $^+$.

Номер промежуточного соединения	Структура	Физические данные
24a		^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 9,64-9,62 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,01 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=2,0$, 9,2 Гц, 1H). MS m/z 231,2 (M+1) $^+$.
24b		MS m/z 181,2 (M+1) $^+$.
24c		MS m/z 181,2 (M+1) $^+$.
24d		MS m/z 188,1 (M+1) $^+$.
24e		MS m/z 188,1 (M+1) $^+$.
24f		MS m/z 241,0 (M+1) $^+$.
24g		MS m/z 270,0 (M+1) $^+$.
24h		^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 8,94 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,70 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,31 (дд,

		$J=2,8, 9,8$ Гц, 1H), 3,85 (с, 3H). MS m/z 193,1 (M+1) ⁺ .
24i		MS m/z 177,6 (M+1) ⁺ .
24j		MS m/z 177,6 (M+1) ⁺ .
24k		MS m/z 209,06 (M+1) ⁺ .
24l		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 9,21 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,76 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=1,6, 9,2 Гц, 1H), 3,72-3,69 (м, 4H), 3,40-3,28 (м, 2H), 2,99-2,92 (м, 4H), 2,88-2,82 (м, 2H). MS m/z 276,13 (M+1) ⁺ .
24m		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 9,29 (д, J=1,6 Гц, 1H), 9,15 (дд, J=1,6, 4,4 Гц, 1H), 8,4 (с, 1H), 8,20 (д, J=4,4 Гц, 1H). MS m/z 164,1 (M+1) ⁺ .
24n		MS m/z 167,0 (M+1) ⁺ .

24o		^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 8,79 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,84 (м, 2H), 3,80 (м, 4H), 3,16 (м, 4H). MS m/z 248,1 (M+1) $^+$.
24p		^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 9,69 (дд, $J=0,8$, 2,0 Гц, 1H), 9,54 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,09 (дд, $J=0,8$, 9,6 Гц, 1H), 7,95 (дд, $J=2,0$, 9,6 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H). MS m/z 248,1 (M+1) $^+$.
24q		MS m/z 216,0 (M+1) $^+$.
24r		MS m/z 205,0 (M+1) $^+$.
24s		MS m/z 270,0 (M+1) $^+$.
24t		MS m/z 207,1 (M+1) $^+$.
24u		MS m/z 243,1 (M+1) $^+$.

Синтез 6-(3-цианопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (25)



К перемешиваемой суспензии 5-бромпиридин-2-амин (1,2 г, 7,05 ммоль) и этил-2-хлор-3-гидроксиакрилата калия (6,6 г, 28,19 ммоль) (приготовленного аналогично тому, как описано для соединения 22) в EtOH (100 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям серную кислоту (751 мкл, 14,10 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 78°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель концентрировали. Остаток собирали водой и pH доводили до 6-8 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Сырой продукт экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением 6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (24s).

МС m/z 270,2 (M+1) $^+$.

Перемешиваемую смесь 6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (24s) (500 мг, 1,86 ммоль), аллилцианида (224 мкл, 2,79 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (26 мг, 0,028 ммоль), [(t-Bu)₃PH]BF₄ (16 мг, 0,056 ммоль) и N,N-дициклогексилметиламина (433 мкл, 2,04 ммоль) в безводном 1,4-диоксане нагревали при 95°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Растворитель концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением 6-(3-цианопрор-1-енил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (24v).

МС m/z 256,4 (M+1)⁺.

К перемешиваемому раствору этил 6-(3-цианопрор-1-енил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (24v) (400 мг, 1,57 ммоль) в смеси EtOH:EtOAc (1:1, 10 мл) добавляли Pd/C (10 мас.%, сырая масса). Реакционную смесь гидрировали с использованием баллонного водорода в течение ночи, затем фильтровали через целит. Сырой продукт этил 6-(3-цианопрорил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат (24w) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС m/z 258,4 (M+1)⁺.

К перемешиваемому раствору этил 6-(3-цианопрорил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (24w) (375 мг, 1,46 ммоль) в смеси ТГФ:MeOH (4:1, 5 мл) добавляли 2н. раствор LiOH (500 мкл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 45 мин, затем охлаждали до комнатной температуры и pH доводили до 3-4 1н. раствором HCl. Растворитель частично концентрировали и полученный водный слой лиофилизовали с получением 6-(3-цианопрорил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (25).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 9,21-9,19 (м, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,85 (дд, J=0,8, 9,2 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=1,6, 9,2 Гц, 1H), 2,82 (т, J=1,2 Гц, 2H), 2,55 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,97-1,90 (м, 2H).

МС m/z 230,3 (M+1)⁺.

Синтез N-(5-(5-(аминометил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (26)

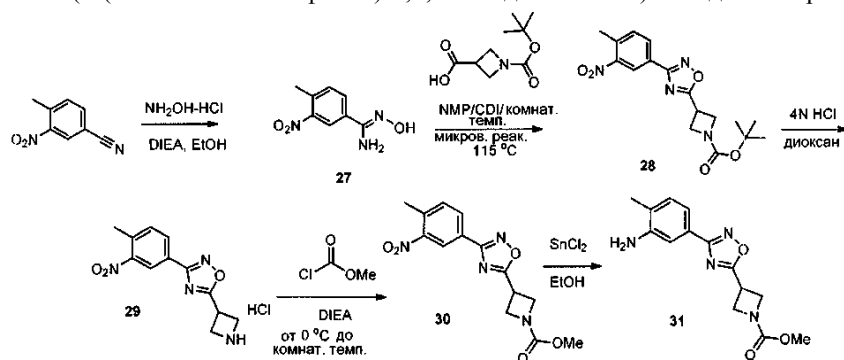


К перемешиваемой суспензии трет-бутил-(3-(3-(3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил(метил)карбамата (F54) (90 мг, 0,195 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли 4н. раствор HCl в диоксане (1 мл) и воде (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Затем растворитель концентрировали и сырой продукт высушивали в высоком вакууме. Сырой продукт N-(5-(5-(аминометил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (26) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,04 (с, 1H), 9,46-9,44 (м, 1H), 8,74 (с, 2H), 8,63 (с, 1H), 8,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,86-7,80 (м, 2H), 7,59-7,54 (м, 1H), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23-7,20 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 2,39 (с, 3H).

МС m/z 349,4 (M+1)⁺.

Синтез метил 3-(3-(3-амино-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (31)



Перемешиваемую смесь 4-метил-3-нитробензонитрила (2 г, 12,33 ммоль), гидроксилamina гидрохлорида (1 г, 14,80 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (3,2 мл, 18,50 ммоль) в EtOH (20 мл) нагревали при 78°C в течение 3 ч. Затем растворитель концентрировали и сырой продукт высушивали в высоком вакууме. Сырой продукт собирали водой и твердое вещество собирали вакуумным фильтрованием. Сырой продукт (27) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС m/z 196,3 (M+1)⁺.

К перемешиваемому раствору вос-азетидин-3-карбоновой кислоты (1,9 г, 9,22 ммоль) в безводном NMP (12 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI) (1,5 г, 9,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли N'-гидрокси-4-метил-3-нитробензимидамид (27) (1,2 г,

6,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 25 мин. Затем реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 115°C в течение 12 мин. Сырой продукт экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали смесью вода/насыщенный раствор соли с последующим промыванием насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель концентрировали и сырой продукт трет-бутил 3-(3-(4-метил-3-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (28) собирали дихлорметаном и минимальным количеством тетрагидрофурана и очищали хроматографией на силикагеле.

МС m/z 361,4 ($M+1$)⁺.

К перемешиваемой суспензии трет-бутил 3-(3-(4-метил-3-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (28) (1 г, 2,78 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли 4н. раствор HCl в диоксане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель концентрировали и сырой продукт высушивали в высоком вакууме с получением 5-(азетидин-3-ил)-3-(4-метил-3-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазола гидрохлорида (29).

МС m/z 261,4 ($M+1$)⁺.

К перемешиваемой суспензии 5-(азетидин-3-ил)-3-(4-метил-3-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазола гидрохлорида (29) (825 мг, 2,78 ммоль) в безводном дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли по каплям N,N-диизопропилэтиламин (1,2 мл, 6,95 ммоль) и метилхлорформиат (215 мкл, 2,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 25 мин. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением метил 3-(3-(4-метил-3-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (30).

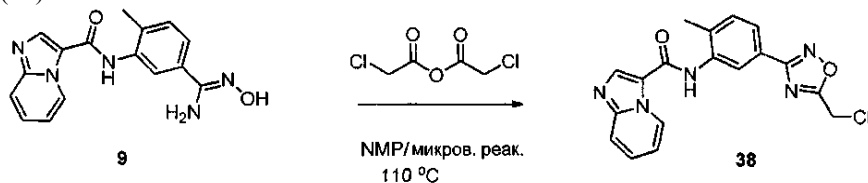
МС m/z 425,39 ($M+1$)⁺.

К перемешиваемой суспензии метил 3-(3-(4-метил-3-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (30) (795 мг, 2,50 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли хлорид олова дигидрат (2,3 г, 9,99 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 78°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель частично концентрировали. Значение pH доводили до слабощелочного pH насыщенным раствором бикарбоната натрия. Полученную белую суспензию фильтровали и промывали водой и этилацетатом. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и промывали водой, насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель концентрировали с получением метил 3-(3-(3-амино-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (31).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 7,32 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,38-4,31 (м, 2H), 4,27-4,20 (м, 1H), 4,19-4,16 (м, 2H), 3,60 (с, 3H), 2,10 (с, 3H).

МС m/z 289,12 ($M+1$)⁺.

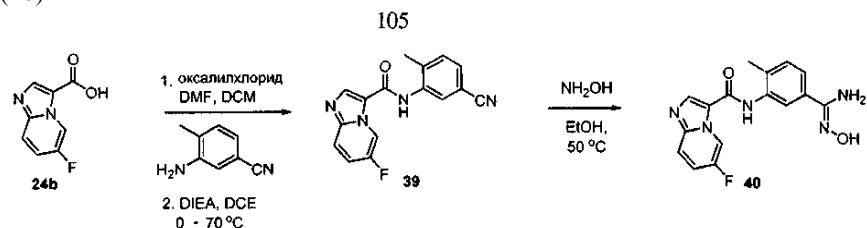
Синтез N-(5-(5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (38)



Смесь N-(5-(N'-гидроксикарбамимидоил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (9) (500 мг, 1,62 ммоль) и 2-хлоруксусного ангидрида (553 мг, 3,23 ммоль) в безводном NMP (10 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 110°C в течение 12 мин. Сырой продукт развели водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали смесью вода/насыщенный раствор соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель концентрировали и сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением N-(5-(5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (38).

МС m/z 378,9 ($M+1$)⁺.

Синтез (Z)-6-фтор-N-(5-(N'-гидроксикарбамимидоил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (40)



Оксалилхлорид (10 мл, 110 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемой суспензии 6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (24b) (2 г, 11 ммоль) и каталитическое количество ДМФА в дихлорметане (20 мл). Через 5 ч растворитель упаривали и твердое вещество суспендировали в

сухом DCE (20 мл) и добавляли к перемешиваемому раствору 3-амино-4-метилбензонитрила (1,45 г, 11 ммоль) и DIEA (6 ммоль) в DCE (10 мл) при 0°C. После добавления реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 5 ч. Смесь подвергали обычной водной обработке и очистке на силикагеле с получением N-(5-циано-2-метилфенил)-6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (39) в виде твердого вещества.

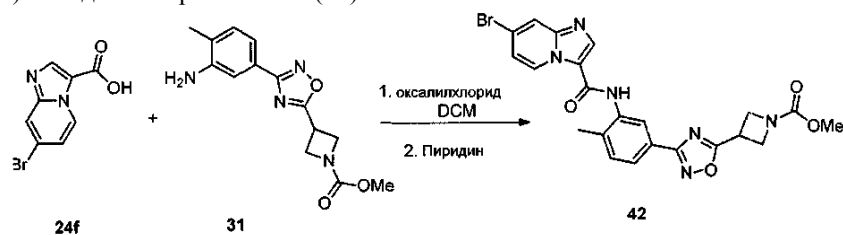
^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMCO) δ 10,14 (с, 1H), 9,45 (дд, $J=5,2, 2,0$ Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,90-7,87 (м, 2H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,53 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,37 (с, 3H).

МС m/z 295,1 ($M+1$) $^+$.

NH_2OH (5 мл, 16,1 ммоль) добавляли одной порцией к перемешиваемой суспензии N-(5-циано-2-метилфенил)-6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (39) (0,95 г, 3,23 ммоль). Полученную суспензию нагревали при 60°C в течение ночи и затем охлаждали до 0°C. Продукт (Z)-6-фтор-N-(5-(N'-гидросикарбамимидоил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (40) собирали фильтрованием.

МС m/z 328,1 ($M+1$) $^+$.

Синтез метил 3-(3-(3-(7-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (42)



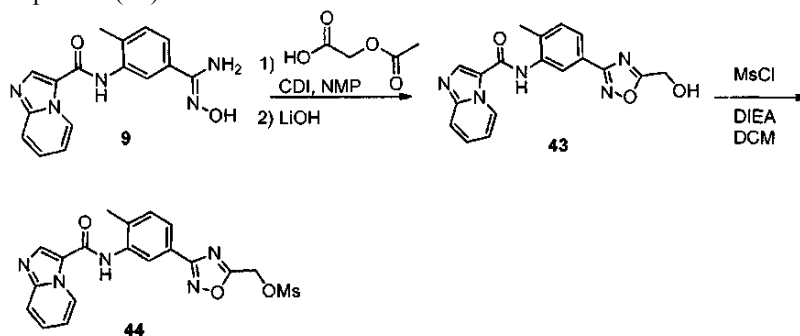
К перемешиваемой суспензии 7-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (24f) (400 мг, 1,67 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли по каплям оксалилхлорид (325 мкл, 3,72 ммоль). Затем добавляли каплю безводного ДМФА и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Растворитель концентрировали и сырое твердое вещество добавляли порциями к перемешиваемому раствору метил 3-(3-(3-(7-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (31) (429 мг, 1,49 ммоль) в безводном пиридине (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали до комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 30 мин. Затем реакционную смесь гасили водой. Растворитель концентрировали и сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением 3-(3-(3-(7-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (42).

МС m/z 511,1 ($M+1$) $^+$.

Следующие соединения получали, следуя способу, описанному для 3-(3-(3-(7-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (42).

Номер промежуточного соединения	Структура	Физические данные
42g		^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 10,12 (с, 1H), 9,38 (дд, $J=0,8$, 7,2 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,14 (дд, $J=0,8$, 2,4 Гц, 1H), 8,09 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=2,0$, 8,0 Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J=2,0$, 7,6 Гц, 1H), 4,16-4,42 (м, 5H), 3,60 (с, 3H), 2,37 (с, 3H). MS m/z 511,0, 513,0 ($M+1$) $^+$.
42j		MS m/z 511,0, 513,0 ($M+1$) $^+$.

Синтез (3-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метилметансульфоната (44)



Карбонилдиимидазол (CDI) (324 мг, 2,0 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-ацетоксиуксусной кислоты (236 мг, 2,0 ммоль) в NMP. Через 20 мин добавляли одной порцией N-(5-[N'-гидрокарбамимидоил]-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (9) (310 мг, 1,0 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч, перед тем как смесь нагревали при 225°C в течение 15 мин в микроволновом реакторе. Реакционный раствор подвергали обычной водной обработке с получением остатка, который гидролизовали гидроксидом лития моногидратом (252 мг, 6,0 ммоль) в смеси ТГФ/MeOH/H₂O (3:2:1). После удаления всех растворителей добавляли 2 М раствор NaHCO₃ (10 мл). Осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе с получением N-(5-(5-(гидроксиметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (43).

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 10,02 (с, 1H), 9,46 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,82 (м, 2H), 7,53 (м, 2H), 7,18 (м, 1H), 6,08 (м, 1H), 4,80 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,37 (с, 3H).

МС m/z 350,1 ($M+1$) $^+$.

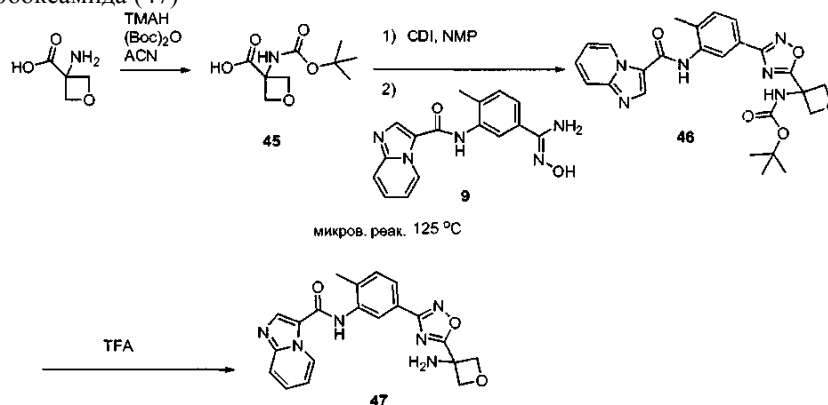
К раствору N-(5-(5-(гидроксиметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (43) (210 мг, 0,6 ммоль) и DIEA (0,32 мл, 1,8 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли MsCl (138 мг, 1,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем подвергали обычной водной обработке. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением (3-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метилметансульфоната (44) (180 мг, выход 70%).

МС m/z 428,1 ($M+1$) $^+$.

Следующие соединения получали, следуя способу, описанному для (3-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метилметансульфоната (44).

Номер промежуточного соединения	Структура	Физические данные
44a		MS m/z 442,1 (M+1) ⁺ .
44b		MS m/z 442,1 (M+1) ⁺ .
44c		MS m/z 432,1 (M+1) ⁺ .
44d		MS m/z 446,1 (M+1) ⁺ .

Синтез N-(5-(5-(3-аминоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида (47)



Смесь 3-аминоксетан-3-карбоновой кислоты (117,0 мг, 1,0 ммоль) и $\text{NMe}_4\text{OH} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (TMAN) (181,0 мг, 1,0 ммоль) в CH_3CN (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли $(\text{Boc})_2\text{O}$ (327,3 мг, 1,5 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (20 мл). Водный слой подкисляли до pH 2 добавлением лимонной кислоты (в виде твердого вещества) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением сырой 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)оксетан-3-карбоновой кислоты (45), которую использовали без дополнительной очистки.

МС m/z 218,1 (M+1)⁺.

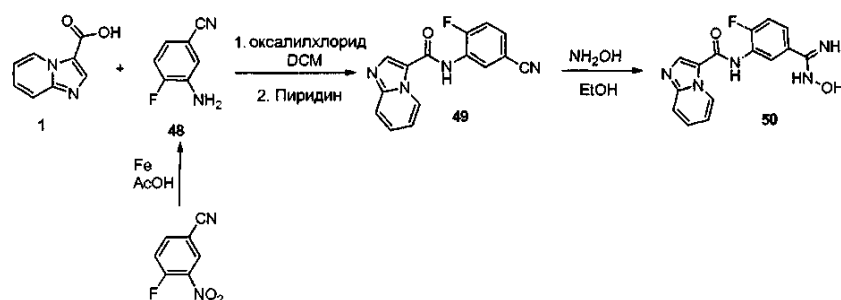
Карбонилидиимидазол (CDI) (162,2 мг, 1,0 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)оксетан-3-карбоновой кислоты (45) (217,1 мг, 1,0 ммоль) в NMP (1,0 мл). Через 20 мин добавляли одной порцией N-(5-(N'-гидрокарбамимидоил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (9) (150,0 мг, 0,5 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч перед тем, как смесь нагревали при 125°C в течение 15 мин в микроволновом реакторе. Реакционный раствор подвергали обычной водной обработке с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил (3-(3-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)оксетан-3-ил)карбамата (46) (159 мг, выход 65%).

МС m/z 491,2 (M+1)⁺.

(3-(3-(3-(Имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)оксетан-3-ил)карбамат (46) (29,5 мг, 0,06 ммоль) растворяли в ТФК (0,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем ТФК удаляли в вакууме с получением сырого N-(5-(5-(3-аминоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксиамида (47) в виде трифтор-ацетата, который использовали без дополнительной очистки.

МС m/z 391,1 (M+1)⁺.

Синтез N-(2-фтор-5-(N'-гидроксикарбамимидоил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (50)



Смесь 4-фтор-3-нитробензонитрила (5,0 г, 30,1 ммоль) и порошка Fe (5,05 г, 90,3 ммоль) в AcOH (100 мл) нагревали при 30°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Затем растворитель удаляли в вакууме и к остатку добавляли воду (200 мл). Значения pH доводили до 6 добавлением Na₂CO₃ и экстрагировали DCM (2×200 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 3-амино-4-фторбензонитрила (48), который использовали без дополнительной очистки.

МС m/z 137,0 (M+1)⁺.

К перемешиваемой суспензии имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (1) (3,0 г, 18,5 ммоль) в безводном дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли по каплям оксалилхлорид (4,84 мл, 55,5 ммоль). Затем добавляли три капли безводного ДМФА и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Растворитель концентрировали и твердое вещество добавляли к перемешиваемому раствору 3-амино-4-фторбензонитрила (48) (2,5 г, 18,5 ммоль) в безводном пиридине (50 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин и гасили водой (200 мл) с перемешиванием еще в течение 10 мин. Затем осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе с получением N-(5-циано-2-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (49).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,40 (с, 1H), 9,43 (тд, J=1,2, 6,8 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,21 (дд, J=2,0, 7,2 Гц, 1H), 7,78-7,84 (м, 2H), 7,54-7,63 (м, 2H), 7,22 (дт, J=1,2,6,8, 1H).

МС m/z 281,1 (M+1)⁺.

NH₂OH (10 мл, 32,1 ммоль) добавляли одной порцией к перемешиваемой суспензии N-(5-циано-2-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (49) (3,6 г, 12,85 ммоль) в EtOH (100 мл). Полученную суспензию нагревали при 70°C в течение 3 ч и затем растворитель удаляли с получением N-(2-фтор-5-(N'-гидроксикарбамимидоил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (50).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,21 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 9,45 (тд, J=1,2, 7,2 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,95 (дд, J=2,4, 7,6 Гц, 1H), 7,79 (тд, J=1,2, 8,8 Гц, 1H), 7,51-7,60 (м, 2H), 7,31-7,37 (м, 1H), 7,19 (дт, J=1,2, 6,8 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H).

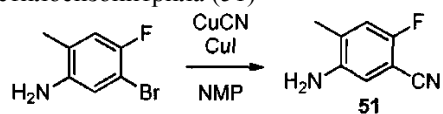
МС m/z 314,1 (M+1)⁺.

Следующие соединения получали, следуя способу, описанному для N-(2-фтор-5-(N'-гидроксикарбамимидоил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (50).

Номер промежуточного соединения	Структура	Физические данные
50a		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 9,96 (с, 1H), 9,65 (с, 1H), 9,44 (тд, J=0,8, 6,8 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,78 (тд, J=1,2, 9,2 Гц, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,21 (д, J=11,6 Гц, 1H), 7,17 (дт, J=1,2, 6,8, 1H), 5,81 (с, 2H), 2,28 (с, 3H). MS m/z 328,1 (M+1) ⁺ .
50b		MS m/z 422,1 (M+1) ⁺ .

50c		^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 9,89 (с, 1H), 9,44 (дт, $J=6,8$, 1,2 Гц, 1H), 9,33 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,76 (дт, $J=9,2$, 1,2 Гц, 1H), 7,49-7,52 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,14-7,18 (м, 2H), 5,72 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,24 (с, 3H). MS m/z 324,1 (M+1) $^+$.
50d		^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 9,84 (с, 1H), 9,43 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,78 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,17 (м, 3H), 5,76 (с, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,24 (с, 3H). MS m/z 324,1 (M+1) $^+$.
50e		^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 9,90 (с, 1H), 9,60 (с, 1H), 9,32 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,69 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,50 (дд, $J=1,6$, 8,0 Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,02 (дд, $J=1,6$, 7,2 Гц, 1H), 5,80 (с, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,27 (с, 3H). MS m/z 324,1 (M+1) $^+$.
50f		^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 10,09 (с, 1H), 9,63 (м, 1H), 9,60 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,78 (дд, $J=0,8$, 9,6 Гц, 1H), 7,69 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J=2,0$, 9,2 Гц, 1H), 7,52 (дд, $J=1,6$, 8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 2,27 (с, 3H). MS m/z 388,0, 390,0 (M+1) $^+$.

Синтез 5-амино-2-фтор-4-метилбензонитрила (51)

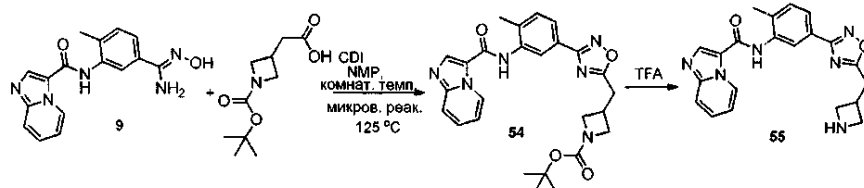


Смесь 5-бром-4-фтор-2-метиланилина (2,04 г, 10,0 ммоль), CuCN (889 мг, 10,0 ммоль) и CuI (1,9 г, 10,0 ммоль) в NMP продували N_2 в течение 5 мин и затем герметично закрывали и нагревали при 195°C в течение 30 мин в условиях микроволнового реактора. Смесь подвергали обычной водной обработке с

получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле с получением 5-амино-2-фтор-4-метилбензонитрила (51) (540 мг, выход 36%).

МС m/z 151,0 ($M+1$)⁺.

Синтез N-(5-(5-(азетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (52)



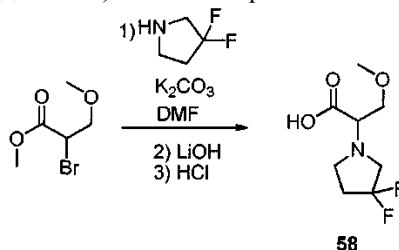
Карбонилдиимидазол (CDI) (52,0 мг, 0,32 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)уксусной кислоты (69,0 мг, 0,32 ммоль) в NMP (1,0 мл). Через 20 мин добавляли одной порцией N-(5-(N'-гидроксикарбамимидазил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (9) (49,5 мг, 0,16 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 30 мин перед тем, как его нагревали при 125°C в течение 15 мин в микроволновом реакторе. Реакционную смесь добавляли по каплям к воде (20 мл) с перемешиванием. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением трет-бутил 3-((3-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (54).

МС m/z 489,2 ($M+1$)⁺.

трет-Бутил 3-((3-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат (54) (29,3 мг, 0,06 ммоль) растворяли в ТФК (0,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем ТФК удаляли в вакууме с получением сырого N-(5-(5-(азетидин-3-илметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (55), который использовали без дополнительной очистки.

МС m/z 389,2 ($M+1$)⁺.

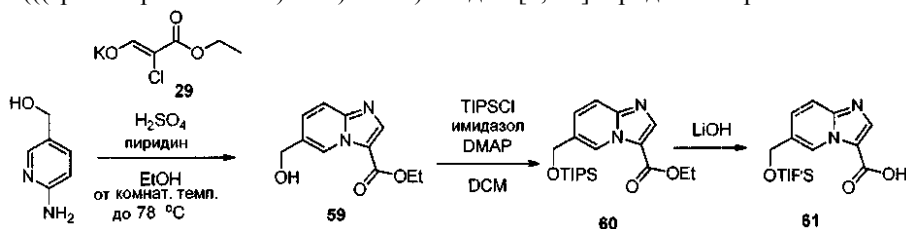
Синтез 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-метоксипропановой кислоты (58)



Смесь метил-2-бром-3-метоксипропаноата (132,0 мг, 0,66 ммоль), 3,3-дифторпирролидина (70,6 мг, 0,66 ммоль) и K₂CO₃ (91,2 мг, 0,66 ммоль) в ДМФА (2 мл) нагревали при 90°C в течение 3 ч. Смесь подвергали обычной водной обработке с получением остатка, который растворяли в смеси ТГФ/МеОН/Н₂O (3:2:1, 5 мл). Добавляли LiOH (6н. раствор, 3,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Раствор подкисляли до pH 5 добавлением 6н. раствора HCl. Все растворители удаляли в вакууме с получением сырой 2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-3-метоксипропановой кислоты (58), которую использовали без очистки.

МС m/z 210,1 ($M+1$)⁺.

Синтез 6-(((триизопропилсилил)окси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (61)



К перемешиваемой суспензии (6-аминопиридин-3-ил)метанола (1,24 мг, 10,0 ммоль) и этил-2-хлор-3-гидроксиакрилата калия (29) (3,76 мг, 20,0 ммоль) в EtOH (10 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям концентрированную серную кислоту (10,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и добавляли пиридин (0,92 г, 12,0 ммоль). Полученную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель концентрировали. Остаток собирали водой и pH раствора доводили до 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Сырой продукт экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Сырой продукт этил 6-(гидроксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (59) очищали хроматографией на силикагеле.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 9,16 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,19 (дд, $J=1,6$, 6,8 Гц, 1H), 5,57 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,63 (д, $J=6,0$, 2H), 4,36 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 1,35 (т, $J=6,8$ Гц, 3H).

МС m/z 221,1 ($M+1$) $^+$.

К суспензии этил 6-((триизопропилсилил)окси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (59) (497,0 мг, 2,26 ммоль), DMAP (12,2 мг, 0,1 ммоль) и 1H-имидазола (154,0 мг, 2,26 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли TIPSCI (523,0 мг, 2,71 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме с получением сырого этил 6-(((триизопропилсилил)окси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (60).

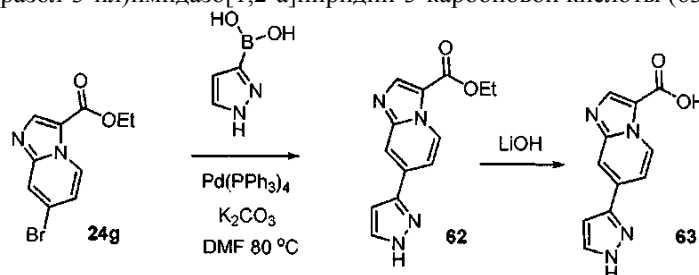
МС m/z 377,2 ($M+1$) $^+$.

Сырой этил 6-(((триизопропилсилил)окси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат (60), полученный, как описано выше, растворяли в смеси ТГФ/МеОН/Н₂O (3:2:1, 5 мл). Добавляли бн. раствор LiOH (2,27 мл, 13,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Все растворители удаляли и добавляли бн. раствор HCl до pH 5-6. Добавляли EtOAc (5 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Осадок отфильтровывали и высушивали с получением 6-(((триизопропилсилил)окси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (61).

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) 9,37 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,76 (дд, $J=1,2$, 9,2 Гц, 1H), 7,46 (дд, $J=2,0$, 9,2 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 1,20 (м, 3H), 1,03 (д, $J=6,8$ Гц, 18H).

МС m/z 349,2 ($M+1$) $^+$.

Синтез 7-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (63)



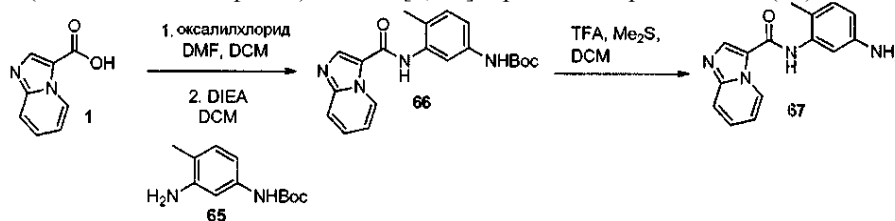
К раствору 5-этил-7-бромимидазо[1,2-а]пкридин-3-карбоксилата (24g) (202 мг, 0,75 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли по каплям (1H-пиразол-3-ил)бороновую кислоту (101 мг, 0,903 ммоль), 1,8 М раствор K₂CO₃ (1,3 мл, 2,26 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (87 мг, 0,075 ммоль). Откачивали воздух и дважды обратно заполняли азотом, затем нагревали при 160 °C в течение 10 мин в микроволновом реакторе. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита, смесь разводили насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением этил 7-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (62).

МС m/z 257,1 ($M+1$).

К перемешиваемому раствору этил 7-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (62) (103 мг, 0,4 ммоль) в смеси ТГФ/МеОН/Н₂O (3:2:1, 1,6 мл) добавляли бн. раствор LiOH (0,035 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Значение pH довели до 4-5 3н. раствором HCl. Полученную смесь концентрировали с получением 7-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (63).

МС m/z 229,2 ($M+1$) $^+$.

Синтез N-(5-амино-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (67)



Оксалилхлорид (10 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (1) (3 г, 18,5 ммоль) в сухом дихлорметане (100 мл) и добавляли несколько капель ДМФА. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч перед тем, как его выпаривали досуха и добавляли новую порцию дихлорметана к полученному хлорангидриду с получением суспензии. В отдельной колбе трет-бутил-3-амино-4-метилфенилкарбамат (65) (4,5 г, 20,3 ммоль) и DIEA (10 мл) растворяли в дихлорметане (100 мл) и медленно добавляли раствор вышеуказанного хлорангидрида. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли насыщенный раствор NH₄Cl и фазы разделяли. Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и фильтровали. После выпаривания остаток очищали на колонке с силикагелем с использованием гексана и EtOAc с получением трет-бутил-3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-

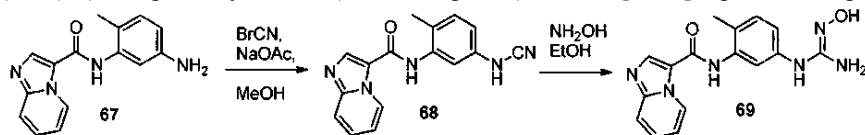
метилфенилкарбамата (66) в виде слегка желтого твердого вещества.

ТФК (50 мл) добавляли по каплям к перемешиваемой суспензии трет-бутил-3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенилкарбамата (66) в Me_2S (5 мл) и дихлорметане (10 мл). Через 2 ч раствор упаривали и распределяли между дихлорметаном и насыщенным раствором NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали несколько раз дихлорметаном и объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 . Выделяли N-(5-амино-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (67) без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,44 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,67 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,38-7,33 (м, 2H), 6,98-6,94 (м, 2H), 2,19 (с, 3H).

МС m/z 267,1 ($M+1$) $^+$.

Синтез (E)-N-(5-(2-гидроксигуанидино)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (69)

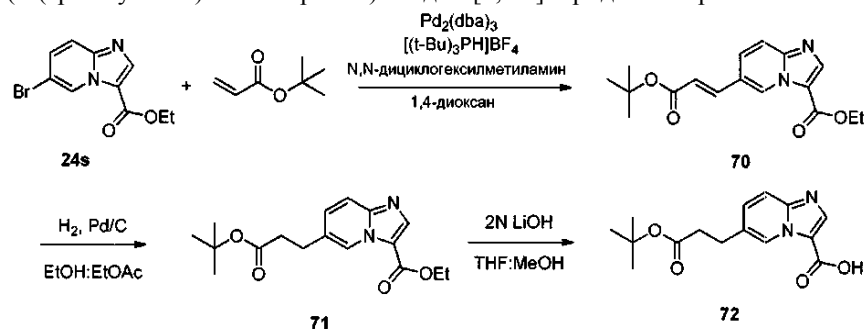


К N-(5-амино-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамиду (67) (4,53 г, 15 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли твердый KOAc (4,41 г, 45 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем охлаждали до 0°C перед добавлением по каплям раствора BrCN (1,62 г, 15 ммоль) в MeOH (30 мл). Полученную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали и к остатку добавляли воду (150 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, фильтровали и промывали водой (2×20 мл), затем высушивали на воздухе с получением N-(5-цианамидо-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (68) в виде белого твердого вещества. К суспензии N-(5-цианамидо-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (68) (3,52 г, 12,1 ммоль) в 200 мл EtOH добавляли 0,75 мл NH_2OH (50 мас.% в воде, 12,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадок отфильтровывали, промывали EtOH (10 мл) и высушивали на воздухе с получением (E)-N-(5-(2-гидроксигуанидино)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (69) в виде белого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMCO) δ 9,44 (с, 1H), 9,46 (дд, $J=6,8$, 0,8 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,76 (дд, $J=7,2$, 2,2 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,52-7,43 (м, 2H), 7,18-7,06 (м, 2H), 2,13 (с, 3H).

МС m/z 325,1 ($M+1$) $^+$.

Синтез 6-(3-(трет-бутокс)-3-оксопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (72)



Перемешиваемую смесь этил 6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (24s) (500 мг, 1,86 ммоль), трет-бутилакрилата (408 мкл, 2,79 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (51 мг, 0,056 ммоль), $[(t\text{-Bu})_3\text{PH}]\text{BF}_4$ (27 мг, 0,093 ммоль) и N,N-дициклогексилметиламина (738 мкл, 3,48 ммоль) в безводном 1,4-диоксане нагревали при 95°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Растворитель концентрировали и сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением этил 6-(3-(трет-бутокс)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (70).

МС m/z 317,14 ($M+1$) $^+$.

Перемешиваемую смесь этил 6-(3-(трет-бутокс)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (70) (460 мг, 1,80 ммоль) и 10 мас.% Pd/C (сырая масса) в смеси этанол:этилацетат (1:1, 10 мл) гидрировали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель концентрировали. Сырой этил 6-(3-(трет-бутокс)-3-оксопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат (71) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС m/z 319,16 ($M+1$) $^+$.

Перемешиваемая смесь этил 6-(3-(трет-бутокс)-3-оксопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (71) (400 мг, 1,26 ммоль) и 2н. раствора LiOH (1 мл) в смеси ТГФ:MeOH (4:1, 4 мл) нагревали при 60°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и pH доводили до 3-5 10% раствором лимонной кислоты. Растворитель частично концентрировали. Полученное

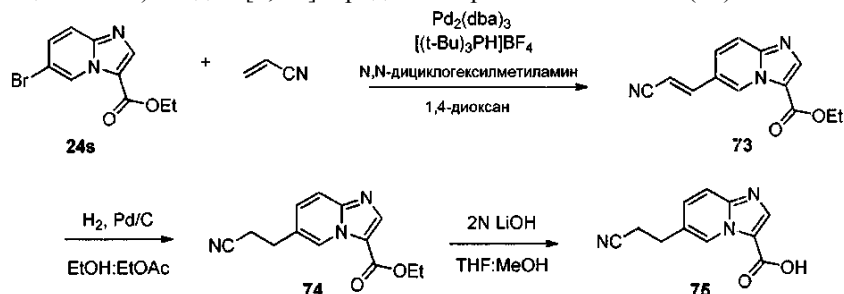
твердое вещество собирали вакуумным фильтрованием и промывали избыточным количеством воды. Сырую

6-(3-(трет-бутокс)-3-оксопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновую кислоту (72) высушивали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) 9,11 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,72 (дд, $J=0,8$, 9,2 Гц, 1H), 7,50 (дд, $J=1,6$, 9,2 Гц, 1H), 2,91 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,60 (т, $J=7,2$, 2H), 1,33 (с, 9H).

МС m/z 291,13 ($M+1$) $^+$.

Синтез 6-(2-цианозтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (75)



Перемешиваемую смесь этил 6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (24s) (250 мг, 0,929 ммоль), акрилонитрила (92 мкл, 1,39 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (26 мг, 0,0279 ммоль), $[(t\text{-Bu})_3\text{PH}]\text{BF}_4$ (13 мг, 0,0465 ммоль) и N,N -дициклогексилметиламина (217 мкл, 1,02 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (4 мл) нагревали при 95°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Растворитель концентрировали и сырой этил 6-(2-циановинил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат (73) очищали хроматографией на силикагеле.

МС m/z 242,09 ($M+1$) $^+$.

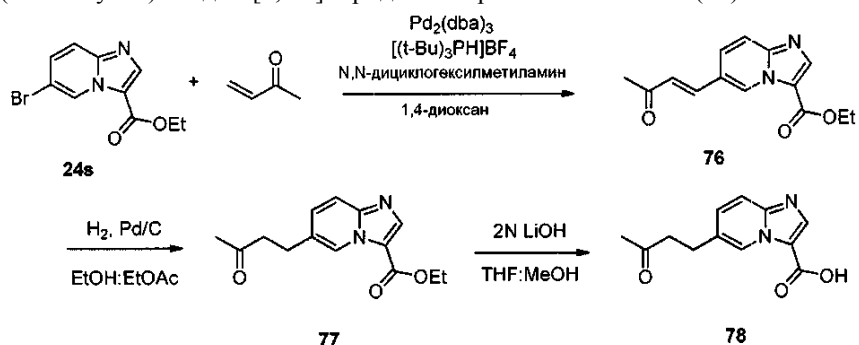
Перемешиваемую смесь этил 6-(2-циановинил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (73) (115 мг, 0,451 ммоль) и 10 мас.% Pd/C (сырая масса) в смеси этанол:этилацетат (1:1,5 мл) гидрировали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель удаляли. Сырой этил 6-(2-цианозтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат (74) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС m/z 244,10 ($M+1$) $^+$.

Перемешиваемая смесь этил 6-(2-цианозтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (74) (100 мг, 0,411 ммоль) и 2н. раствора LiOH (0,2 мл) в смеси ТГФ:МеОН (4:1, 3 мл) нагревали при 50°C в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и pH довели до 3-5 10% раствором лимонной кислоты. Растворитель частично удаляли. Полученное твердое вещество собирали вакуумным фильтрованием и промывали избыточным количеством воды. Сырую 6-(2-цианозтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновую кислоту (75) высушивали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС m/z 416,07 ($M+1$) $^+$.

Синтез 6-(3-оксобут-1-енил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (78)



Перемешиваемую смесь этил 6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (24s) (250 мг, 0,929 ммоль), метилвинилкетона (151 мкл, 1,86 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (26 мг, 0,0279 ммоль), $[(t\text{-Bu})_3\text{PH}]\text{BF}_4$ (13 мг, 0,0465 ммоль) и N,N -дициклогексилметиламина (217 мкл, 1,02 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (4 мл) нагревали при 95°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Растворитель концентрировали и сырой этил 6-(3-оксобут-1-енил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат (76) очищали хроматографией на силикагеле.

МС m/z 259,10 ($M+1$) $^+$.

Перемешиваемую смесь этил 6-(3-оксобут-1-енил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (76) (200 мг, 0,774 ммоль) и 10 мас.% Pd/C (сырая масса) в смеси этанол:этилацетат (1:1,8 мл) гидрировали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель концентрировали. Сырой

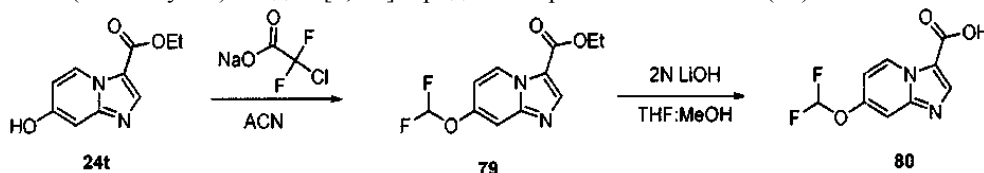
этил 6-(3-оксобутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат (77) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС m/z 261,12 ($M+1$)⁺.

Перемешиваемую смесь этил 6-(3-оксобутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (77) (190 мг, 0,730 ммоль) и 2н. раствора LiOH (0,2 мл) в смеси ТГФ:МеОН (4:1,3 мл) нагревали при 50°C в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и pH довели до 3-5 10% раствором лимонной кислоты. Растворитель частично удаляли. Полученное твердое вещество собирали вакуумным фильтрованием и промывали избыточным количеством воды. Сырую 6-(3-оксобутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновую кислоту (78) высушивали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС m/z 233,08 ($M+1$)⁺.

Синтез 6-(3-оксобутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (80)



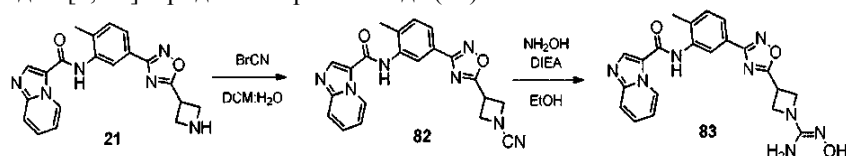
Смесь этил 7-гидроксиимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (24t) (500 мг, 2,43 ммоль) и хлордифторацетата натрия (444 мг, 2,91 ммоль) в безводном ацетонитриле (8 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 125°C в течение 12 мин. Растворитель концентрировали и сырой продукт этил 7-(дифторметокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат (79) очищали хроматографией на силикагеле.

МС m/z 257,07 ($M+1$)⁺.

Перемешиваемую смесь этил 7-(дифторметокси)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (79) (150 мг, 0,585 ммоль) и 2н. раствора LiOH (1 мл) в смеси ТГФ:МеОН (4:1, 5 мл) нагревали при 60°C в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и pH довели до 4-5 1н. раствором HCl. Растворитель частично удаляли и сырой продукт очищали обратно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 6-(3-оксобутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (80).

МС m/z 229,03 ($M+1$)⁺.

Синтез N-(5-(5-(1-(N'-гидроксикарбамимидоил)азетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (83)



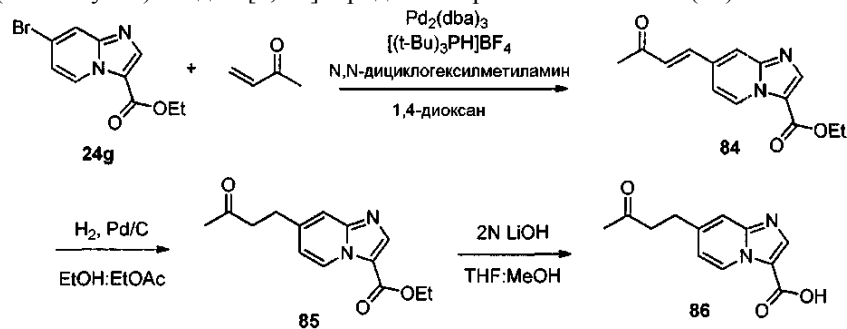
К перемешиваемой смеси N-(5-(5-(азетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (21) (200 мг, 0,487 ммоль), карбоната калия (202 мг, 1,46 ммоль) и бромид цианогена (103 мг, 0,974 ммоль) в смеси дихлорметан:вода (1:1, 15 мл) нагревали при 45°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и слои разделяли. Водный слой промывали 3 раза DCM и высушивали над безводным сульфатом натрия. Объединенные органические фазы концентрировали. Полученное твердое вещество промывали гексаном с получением N-(5-(5-(1-цианоазетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (82).

МС m/z 400,14 ($M+1$)⁺.

Перемешиваемую смесь N-(5-(5-(1-цианоазетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (82) (50 мг, 0,125 ммоль), гидроксилamina HCl (13 мг, 0,188 ммоль) и DIEA (44 мкл, 0,250 ммоль) в этаноле нагревали при 78°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали и высушивали в высоком вакууме. Сырой N-(5-(5-(1-(N'-гидроксикарбамимидоил)азетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (83) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС m/z 433,17 ($M+1$)⁺.

Синтез 7-(3-оксобутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (86)



Перемешиваемую смесь этил 7-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (24g) (500 мг, 1,86 ммоль), метилвинилкетона (301 мкл, 3,72 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (51 мг, 0,056 ммоль), $[(t\text{-Bu})_3\text{PH}]\text{BF}_4$ (27 мг, 0,093 ммоль) и N,N -дихлорогексилметиламина (433 мкл, 2,04 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) нагревали при 95°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Растворитель концентрировали и сырой этил 7-(3-оксобут-1-енил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат (84) очищали хроматографией на силикагеле.

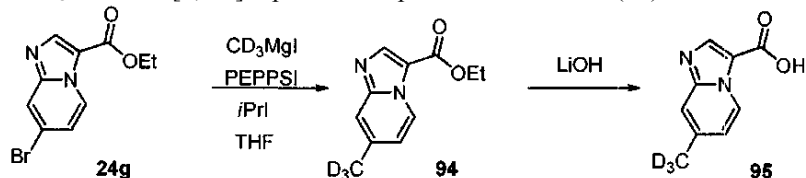
МС m/z 259,10 ($M+1$)⁺.

Перемешиваемую смесь этил 7-(3-оксобут-1-енил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат (84) (92 мг, 0,356 ммоль) и 10 мас.% Pd/C (сырая масса) в смеси этанол:этилацетат (1:1, 8 мл) гидрировали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и растворитель концентрировали. Сырой этил 7-(3-оксобутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат (85) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС m/z 261,12 ($M+1$)⁺.

Перемешиваемую смесь этил 7-(3-оксобутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (85) (90 мг, 0,346 ммоль) и 2н. раствора LiOH (0,5 мл) в смеси ТГФ:МеОН (4:1, 3 мл) нагревали при 60°C в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и pH доводили до 3-5 10% раствором лимонной кислоты. Растворитель частично удаляли и сырой продукт очищали обратно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 7-(3-оксобутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (86).

МС m/z 233,08 ($M+1$)⁺.

Синтез 7-метил- d_3 -имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (95)

К перемешиваемому раствору этил 7-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (24g) (500 мг, 1,86 ммоль), PEPPSI (63,2 мг, 0,093 ммоль) и 2-йодпропана (928 мкл, 9,3 ммоль) в безводном ТГФ (3 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли йодид метил- d_3 -магния (5,6 мл, 5,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем реакционную смесь гасили NH_4Cl . Сырой продукт экстрагировали эфиром, промывали водой и насыщенным раствором соли и высушивали над сульфатом натрия. Продукт очищали на силикагеле с использованием 10% MeOH в дихлорметане с получением этил 7-метил- d_3 -имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (94).

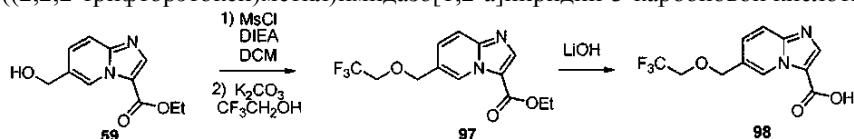
^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 8,85 (дд, $J=0,4$, 7,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 6,86 (дд, $J=1,6$, 7,2 Гц, 1H), 4,10 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 1,09 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

МС m/z 208,1 ($M+1$)⁺.

К перемешиваемой суспензии этил 7-метил- d_3 -имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (94) (142 мг, 0,69 ммоль) в смеси ТГФ:МеОН:Н₂O (3:2:1, 3 мл) добавляли бн. раствор LiOH (0,34 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем нейтрализовали бисульфатом натрия моногидратом и концентрировали с получением 7-метил- d_3 -имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (95), который использовали непосредственно без дополнительной очистки.

МС m/z 180,1 ($M+1$)⁺.

Синтез 6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (98)



К раствору этил 6-(гидроксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (59) (460 мг, 2,2 ммоль) и DIEA (0,78 мл, 4,4 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли MsCl (303 мг, 2,64 ммоль). Смесь перемешивали при

комнатной температуре, затем подвергали обычной водной обработке с получением остатка. Сырой продукт растворяли в 2,2,2-трифторэтанол (2 мл) и добавляли K_2CO_3 (608 мг, 4,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. После окончания нагревания реакционную смесь развели и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле с получением этил 6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (97).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,33 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,76 (дд, $J=0,8$, 9,2 Гц, 1H), 7,47 (дд, $J=2,0$, 9,2 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,44 (кв., $J=7,2$ Гц, 2H), 3,92 (кв., $J=8,4$ Гц, 2H), 1,45 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

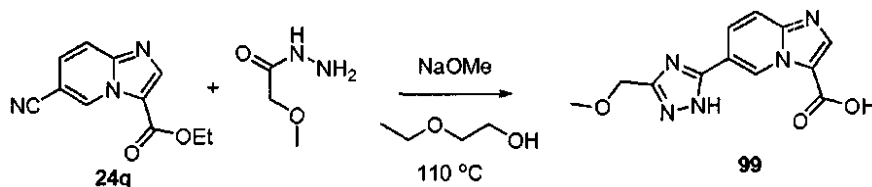
МС m/z 303,1 ($M+1$) $^+$.

Раствор этил 6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (97) (280 мг, 0,92 ммоль) в смеси ТГФ:MeOH:H₂O (3:2:1, 5 мл) обрабатывали бн раствором LiOH (0,92 мл, 5,52 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Все растворители удаляли и добавляли бн. раствор HCl для доведения pH до 5-6. Затем смесь очищали ВЭЖХ с получением 6-((2,2,2-трифторэтокси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (98).

1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 9,34 (м, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,88 (дд, $J=0,8$, 9,2 Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=1,6$, 9,2 Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,18 (кв., $J=9,6$ Гц, 2H).

МС m/z 275,1 ($M+1$) $^+$.

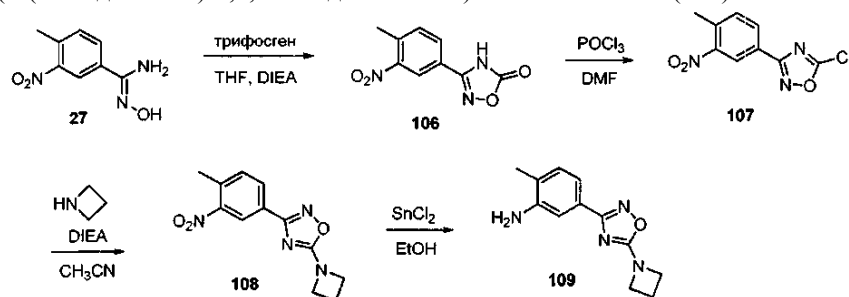
Синтез 6-(3-(метоксиметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (99)



К раствору этил 6-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (24q) (265 мг, 1,23 ммоль) и 2-меток시아цетогидразида (193 мг, 1,85 ммоль) в 2-этоксиэтаноле (5 мл) добавляли NaOMe (0,5 М раствор в MeOH, 3,7 ммоль). Смесь нагревали при 110°C в запаянной ампуле в течение ночи. Реакционную смесь очищали ВЭЖХ с получением 6-(3-(метоксиметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (99).

МС m/z 274,1 ($M+1$) $^+$.

Синтез 5-(5-(азетидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метиланилина (109)



К раствору (Z)-N'-гидрокси-4-метил-3-нитробензидамида (27) (30 г, 153,71 ммоль, 1,00 экв) и DIEA (39,7 г, 307,18 ммоль, 2,00 экв) в тетрагидрофуране (300 мл) добавляли по каплям раствор трифосгена (18,2 г) в тетрагидрофуране (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, затем нагревали с обратным холодильником еще в течение 1 ч. Полученный раствор выливали в 500 мл воды и экстрагировали 3×300 мл этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли (3×200 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали флэш-хроматографией (смесь DCM/MeOH=20:1) с получением 3-(4-метил-3-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она в виде бледно-желтого твердого вещества (106).

МС m/z 222,1 ($M+1$) $^+$.

К раствору 3-(4-метил-3-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (106) (12 г, 54,26 ммоль) в $POCl_3$ (120 мл) добавляли N,N-диметилформамид (12 мл). Полученный раствор нагревали в течение 72 ч, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×250 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли (3×250 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (смесь PE/Ea=10:1) с получением 5-хлор-3-(4-метил-3-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазола (107) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,64 (дд, $J=1,5$, 8,4 Гц, 1H), 8,18 (дд, $J=1,5$, 7,8 Гц, 1H), 7,56 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 2,70 (с, 3H).

МС m/z 240,7 ($M+1$) $^+$.

К раствору 5-хлор-3-(4-метил-3-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазола (107) (3,6 г, 15,02 ммоль, 1,00 экв) в CH_3CN (40 мл) добавляли триэтиламин (3,03 г, 29,94 ммоль) и азетидин гидрохлорид (1,68 г, 17,96 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ с получением 5-(азетидин-1-ил)-3-(4-метил-3-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазола (108) в виде белого твердого вещества.

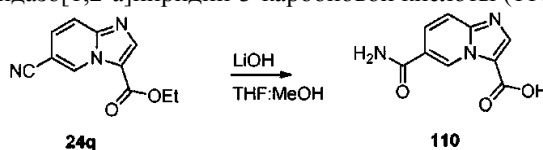
МС m/z 261,1 ($M+1$)⁺.

К перемешиваемому раствору 5-(азетидин-1-ил)-3-(4-метил-3-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазола (108) (1,4 г, 5,38 ммоль) в этаноле (25 мл) добавляли $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (6,07 г, 26,90 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин при кипячении с обратным холодильником, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток выливали в насыщенный раствор гидроксида натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли (3×250 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали флэш-хроматографией (смесь PE/EA=10:1) с получением 5-(5-(азетидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метиланилина (109) (0,8 г, выход 65%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,28-7,36 (м, 2H), 7,12 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,32 (т, $J=7,5$ Гц, 4H), 3,69 (уш.с, 2H), 2,47-2,57 (м, 2H), 2,21 (с, 3H).

МС m/z 231,1 ($M+1$)⁺.

Синтез 6-карбамоилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (110)

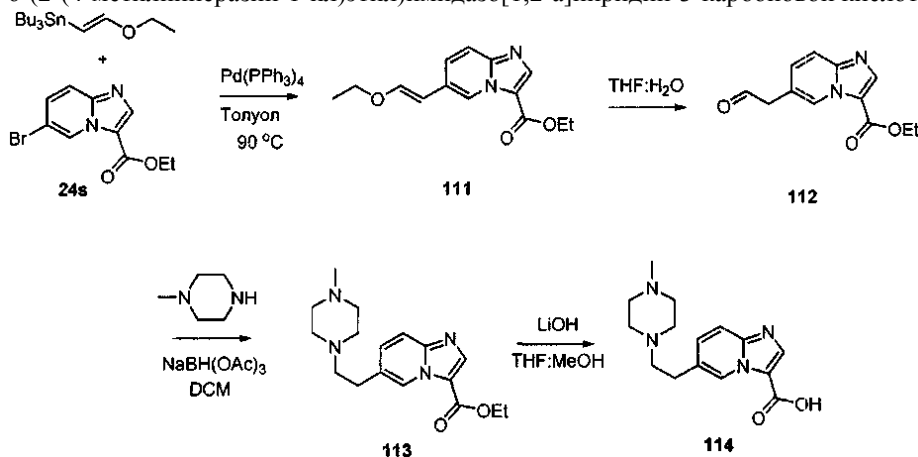


К перемешиваемому раствору этил-6-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (24q) (500 мг, 2,32 ммоль) в смеси ТГФ:MeOH (4:1, 5 мл) добавляли 2н. раствор LiOH (4 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч, затем подкисляли 10% раствором лимонной кислоты. Растворитель частично концентрировали, и полученное твердое вещество собирали вакуумным фильтрованием и промывали избыточным количеством воды. Продукт выделяли из сырого твердого вещества с получением 6-карбамоилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (110).

¹H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMCO) δ 9,80 (с, 1H), 8,33-8,31 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,95 (дд, $J=2,0$, 9,6 Гц, 1H), 7,83 (дд, $J=0,8$, 9,2 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H).

МС m/z 205,05 ($M+1$)⁺.

Синтез 6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (114)



К перемешиваемой смеси этил 6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (24s) (1 г, 3,72 ммоль) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладия(0) (215 мг, 0,19 ммоль) в безводном толуоле (10 мл) в атмосфере аргона добавляли трибутил[2-этоксивинил]станнан (1,7 г, 4,65 ммоль). Реакционную смесь нагревали в запаянной ампуле для микроволнового реактора при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Растворитель концентрировали и сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением (Е)-этил 6-(2-этоксивинил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (111).

МС m/z 261,3 ($M+1$)⁺.

Перемешиваемый раствор (Е)-этил 6-(2-этоксивинил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (111) (240 мг, 1,15 ммоль) в смеси ТГФ:H₂O (1:1, 4 мл) нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Сырой продукт экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель концентрировали и сырой этил 6-(2-оксоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (112).

МС m/z 233,3 ($M+1$)⁺.

К перемешиваемому раствору сырого этил 6-(2-оксоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (112) (214 мг, 0,92 ммоль) в DCM (5 мл) и 1-метилпиперазина (231 мкл, 2,30 ммоль) при комнатной температуре добавляли порциями триацетоксиборогидрид натрия (586 мг, 2,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель концентрировали. Сырое вещество собирали 10% раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой промывали водой, насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель концентрировали и сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением метил 6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (113).

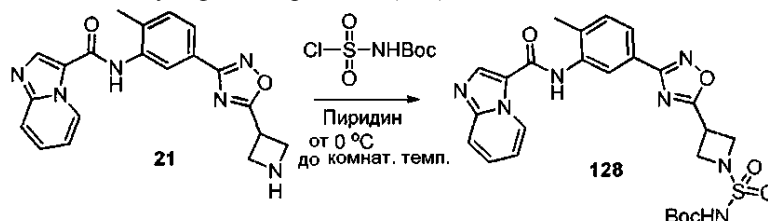
МС m/z 304,4 ($M+1$)⁺.

К перемешиваемому раствору метил 6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (113) (215 мг, 0,68 ммоль) в смеси ТГФ:MeOH (4:1, 4 мл) добавляли 2н. раствор LiOH (3 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 45 мин. Значение pH доводили до 4-5 1н. раствором HCl и концентрировали. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 6-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (114).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 9,25 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,83 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=1,6, 9,2 Гц, 1H), 4,65-4,19 (м, 8H), 3,49-3,30 (м, 2H), 3,04-2,99 (м, 2H), 2,81 (с, 3H).

МС m/z 316,1 ($M+1$)⁺.

Синтез трет-бутил 3-(3-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-илсульфонилкарбамата (128)

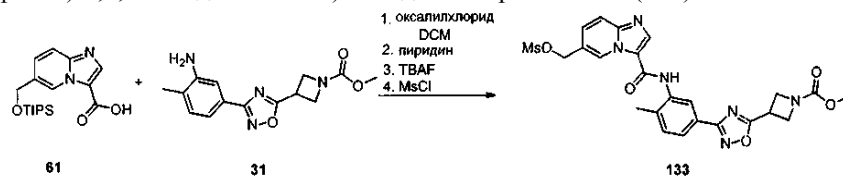


К перемешиваемому раствору N-(5-(5-(азетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид) (21) (50 мг, 0,133 ммоль) в безводном пиридине (1,5 мл) при 0°C добавляли трет-бутил-хлорсульфонилкарбамат (35 мг, 0,160 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой и раствор концентрировали. Сырой продукт трет-бутил 3-(3-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-илсульфонилкарбамата (128) очищали препаративной ВЭЖХ.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 11,27 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), 9,55-9,53 (м, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,07 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,93-7,90 (м, 1H), 7,84 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,75-7,71 (м, 1H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,37-7,34 (м, 1H), 4,37-4,33 (м, 5H), 2,38 (с, 3H), 1,38 (с, 9H).

МС m/z 554,17 ($M+1$)⁺.

Синтез метил 3-(3-(4-метил-3-(6-(((метилсульфонил)окси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (133)

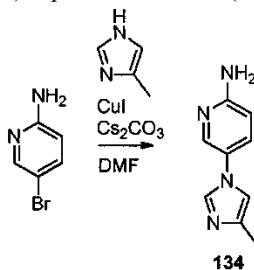


К перемешиваемой суспензии 6-(((триизопропилсилил)окси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (61) (70 мг, 0,20 ммоль) в безводном дихлорметане (5 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям оксалилхлорид (0,05 мл, 2,22 ммоль). Затем добавляли одну каплю безводного ДМФА и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Растворитель концентрировали и сырое твердое вещество добавляли к перемешиваемому раствору метил 3-(3-(3-амино-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (31) (51,1 мг, 0,18 ммоль) в безводном пиридине (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл), и экстракция EtOAc давала остаток после удаления органических растворителей. К вышеуказанному остатку добавляли ТГФ (0,5 мл) и TBAF (1 М раствор в ТГФ, 0,30 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. ТГФ удаляли и остаток растворяли в EtOAc (20 мл) и дважды промывали водой. Органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого остатка, который растворяли в DCM (1 мл), с последующим добавлением DIEA (52 мг, 0,40 ммоль) и MsCl (46 мг, 0,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь разводили DCM (10 мл) и промывали водой. Органические слои объединяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением метил 3-(3-(4-метил-3-

(6-(((метилсульфонил)окси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (133), который использовали без дополнительной очистки.

МС m/z 541,1 ($M+1$)⁺.

Синтез 5-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-2-амин (134)

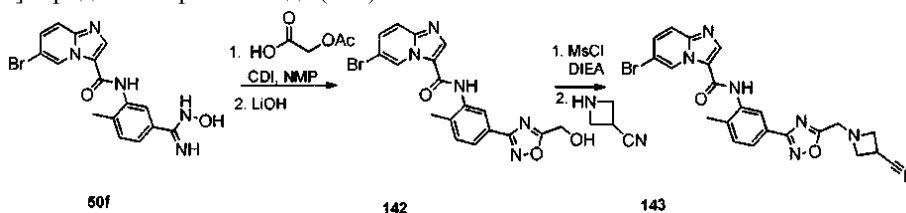


В микроволновую пробирку с магнитной мешалкой добавляли CuI (382 мг, 2,0 ммоль), Cs₂CO₃ (6,5 г, 20,0 ммоль), 4-метил-1Н-имидазол (1,15 г, 14,0 ммоль), 5-бромпиридин-2-амин (1,75 г, 10,0 ммоль) и ДМФА (10 мл) в N₂. Систему герметично закрывали и затем дважды откачивали воздух и обратно заполняли N₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и затем нагревали при 120°C в течение 48 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили 30 мл этилацетата, промывали водой. Объединенные органические слои концентрировали и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 5-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиридин-2-амин (134).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) 8,09 (м, 1Н), 7,85 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,56 (дд, J=2,8, 8,8 Гц, 1Н), 7,22 (т, J=1,2 Гц, 1Н), 6,51 (дд, J=0,8, 8,8 Гц, 1Н), 6,15 (с, 2Н), 2,14 (д, J=1,2 Гц, 3Н).

МС m/z 175,1 ($M+1$)⁺.

Синтез 6-бром-N-(5-(5-((3-цианоазетидин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (143)



Карбонилдиимидазол (CDI) (2,3 г, 14,24 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-ацетоксуксусной кислоты (1,68 мг, 14,24 ммоль) в NMP (10 мл). Через 30 мин добавляли одной порцией 6-бром-N-(5-(N-гидроксикарбамимидоил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (50f) (1,38 г, 3,56 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 30 мин перед тем, как его нагревали при 125°C в течение 15 мин в микроволновом реакторе. Реакционный раствор подвергали обычной водной обработке с получением остатка, который гидролизуют гидроксидом лития моногидратом (897 мг, 21,36 ммоль) в смеси ТГФ/MeOH/H₂O (3:2:1). После удаления всех растворителей добавляли 2 М раствор NaHCO₃ (10 мл). Осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе с получением 6-бром-N-(5-(5-(гидроксиметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (142).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 10,14 (с, 1Н), 9,64 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 8,60 (с, 1Н), 8,11 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,83 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1Н), 7,79 (дд, J=0,8, 9,6 Гц, 1Н), 7,67 (дд, J=2,0, 9,6 Гц, 1Н), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 6,09 (с, 1Н), 4,81 (с, 2Н), 2,37 (с, 3Н).

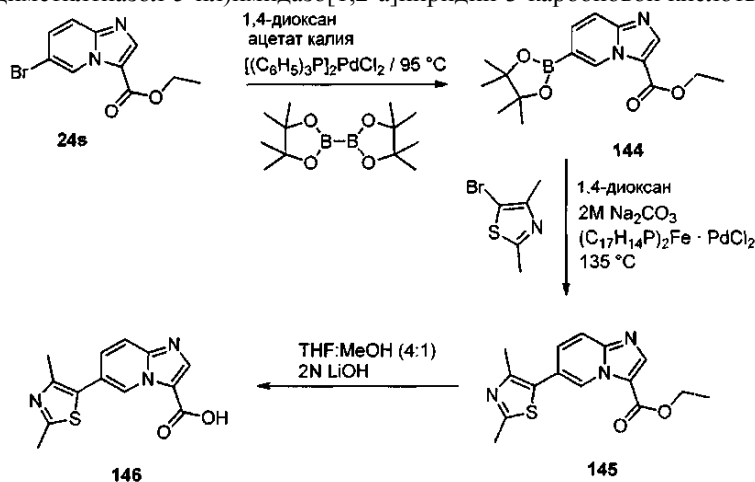
МС m/z 427,9, 429,9 ($M+1$)⁺.

К раствору 6-бром-N-(5-(5-(гидроксиметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (142) (200 мг, 0,47 ммоль) и DIEA (0,25 мл, 1,41 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли MsCl (108,1 мг, 0,94 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре 10 мин и затем разводили дихлорметаном (10 мл) и промывали водой. Органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который растворяли в ДМФА (2 мл). Затем добавляли азетидин-3-карбонитрил (116 мг, 1,41 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали хроматографией на силикагеле с получением 6-бром-N-(5-(5-((3-цианоазетидин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (143).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 10,15 (с, 1Н), 9,62 (дд, J=0,8, 2,0 Гц, 1Н), 8,60 (с, 1Н), 8,07 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,83 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1Н), 7,79 (дд, J=0,8, 9,6 Гц, 1Н), 7,68 (дд, J=2,0, 9,6 Гц, 1Н), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 4,06 (с, 2Н), 3,67 (м, 2Н), 3,51-3,60 (м, 3Н), 2,37 (с, 3Н).

МС m/z 492,0, 494,0 ($M+1$)⁺.

Синтез 6-(2,4-диметилтиазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (146)



Смесь этил 6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (24s) (500 мг, 1,86 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (472 мг, 1,86 ммоль), дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладия (65 мг, 0,093 ммоль) и ацетата калия (456 мг, 4,65 ммоль) в безводном диоксане (8 мл) нагревали при 95°C в течение 4 ч. Реакционная смесь становилась черной. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через целит. Растворитель концентрировали. Масло собирали EtOAc. Органический слой промывали смесью вода/насыщенный раствор соли, насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле.

МС m/z 317 (M+1)⁺.

Смесь 5-бром-2,4-диметилтиазола (171 мг, 0,89 ммоль), этил 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (144) (250 мг, 1,07 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (39 мг, 0,05 ммоль) и 2 М раствор карбоната натрия (300 мкл) в безводном диоксане (4 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 135°C в течение 25 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит. Сырой продукт собирали водой и этилацетатом. Органический слой промывали смесью вода/насыщенный раствор соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле.

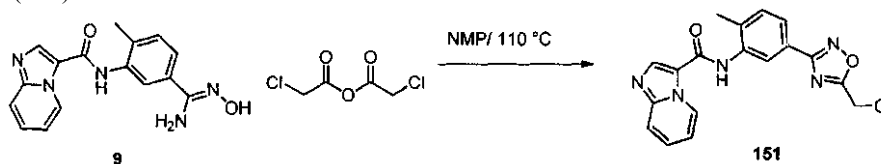
МС m/z 302,09 (M+1)⁺.

Смесь этил 6-(2,4-диметилтиазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (145) (190 мг, 0,630 ммоль) и 2н. раствора LiOH (1 мл) в смеси ТГФ:MeOH (4:1, 4 мл) нагревали при 60°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и pH доводили до 4-5 10% раствором лимонной кислоты. Растворитель частично удаляли и полученное твердое вещество собирали вакуумным фильтрованием с получением 6-(2,4-диметилтиазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (146).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 9,34 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 7,87 (дд, J=0,8, 9,2 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=2,0, 9,2 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,41 (с, 3H).

МС m/z 274,06 (M+1)⁺.

Синтез N-(5-(5-(хлорметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (151)

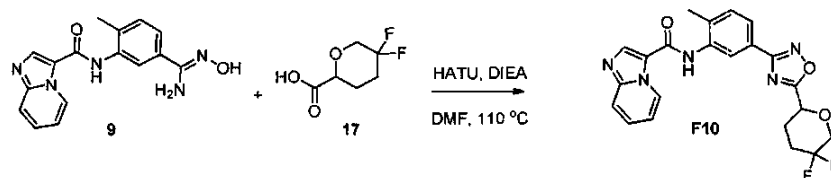


Смесь N-(5-(N'-гидроксикарбамимидоил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (9) (500 мг, 1,62 ммоль) и 2-хлоруксусного ангидрида (553 мг, 3,23 ммоль) в безводном 1-метил-2-пирролидиноне (10 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 110°C в течение 12 мин. Сырое вещество разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали смесью вода/насыщенный раствор соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле.

МС m/z 368,08 (M+1)⁺.

Синтез конечных соединений.

Синтез N-(5-(5-(5,5-дифтортетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (F10)

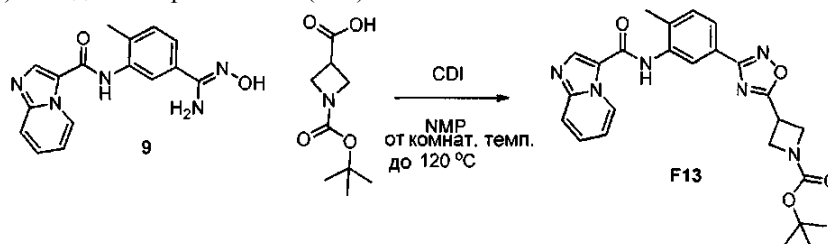


НАТУ (0,134 г, 0,355 ммоль) добавляли одной порцией к перемешиваемому раствору 5,5-дифтортетрагидро-2Н-пиран-2-карбоновой кислоты (17) (53 мг, 0,31 ммоль) и DIEA (60 мл, 0,355 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл). Через 10 мин добавляли одной порцией N-(5-(N'-гидроксикарбамимидоил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (9) (0,1 г, 0,323 ммоль) и продолжали перемешивать еще в течение 30 мин, затем нагревали при 110°C в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали и очищали препаративной обратно-фазовой ВЭЖХ с получением N-(5-(5-(5,5-дифтортетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (F10) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 9,73 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,17 (м, 1H), 7,98-7,95 (м, 3H), 7,52-7,50 (м, 2H), 5,06 (дд, $J=8,4, 2,8$ Гц, 1H), 4,07-4,00 (м, 1H), 3,91-3,81 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,40-2,21 (м, 4H).

МС m/z 440,1 ($M+1$) $^+$.

Синтез трет-бутил 3-(3-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F13)

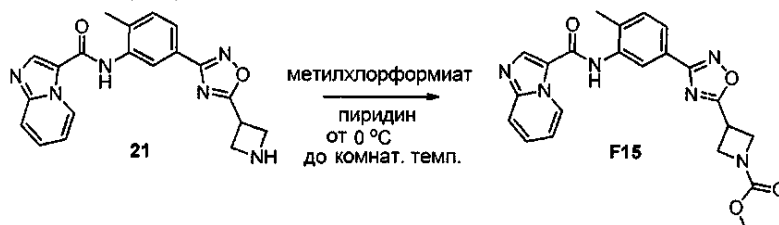


К перемешиваемому раствору Вос-азетидин-3-карбоновой кислоты (162 мг, 0,8 ммоль) в безводном NMP (4 мл) добавляли CDI (131 мг, 0,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 мин. Добавляли N-(5-(N'-гидроксикарбамимидоил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (9) (250 мг, 0,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 15 мин. Сырое вещество очищали обратно-фазовой ВЭЖХ с получением трет-бутил 3-(3-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F13) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 10,17 (с, 1H), 9,51 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,10 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,86 (дт, $J=12, 2,0$ Гц, 2H), 7,68 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,31 (тд, $J=6,8, 0,8$ Гц, 1H), 4,06-4,38 (м, 5H) 2,37 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).

МС m/z 476,2 ($M+1$) $^+$.

Синтез метил 3-(3-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F15)



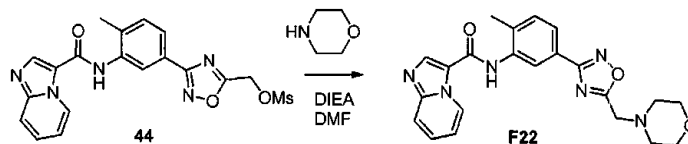
К перемешиваемому раствору N-(5-(5-(азетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (21) (25 мг, 0,0667 ммоль) в безводном пиридине (1 мл) добавляли метилхлорформиат (5 мкл, 0,667 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Значение pH доводили до нейтрального 10% лимонной кислотой. Сырое вещество очищали обратно-фазовой ВЭЖХ с получением метил 3-(3-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F15) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 10,18 (с, 1H), 9,52 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,82-7,91 (м, 2H), 7,69 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,31 (тд, $J=7,2, 0,8$ Гц, 1H), 4,15-4,44 (м, 5H),

3,59 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).

МС m/z 433,3 (M+1)⁺.

Синтез N-(2-метил-5-(5-(морфолинометил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (F22)

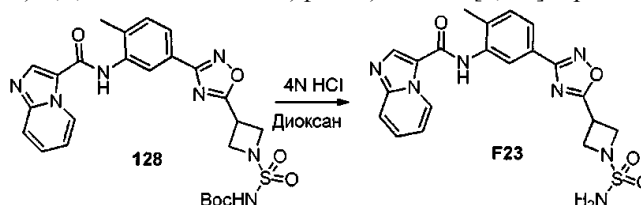


Раствор (3-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метилметансульфоната (44) (21,4 мг, 0,05 ммоль), DIEA (13,0 мг, 0,1 ммоль) и морфолина (13,0 мг, 0,15 ммоль) в ДМФА (1 мл) нагревали при 80°C в течение 4 ч. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-метил-5-(5-(морфолинометил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (F22).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₂Cl₂) δ 9,60 (д, J=6, 8 Гц, 1H), 8,60 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,89 (дд, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,43 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,15 (м, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,75 (м, 4H), 2,67 (м, 4H), 2,48 (с, 3H).

МС m/z 419,2 (M+1)⁺.

Примечание: если используется соль морфолина HCl (0,15 ммоль), то требуется добавить AgNO₃ (0,15 ммоль) для предупреждения замещения группы OMs ионами Cl. Синтез N-(2-метил-5-(5-(1-сульфамоилазетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (F23)



К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-(3-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-илсульфонилкарбамата (128) (25 мг, 0,0452 ммоль) в CH₃CN (0,5 мл) добавляли HCl (4н. раствор в диоксане, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Растворитель концентрировали и сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-метил-5-(5-(1-сульфамоилазетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (F23).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,14 (с, 1H), 9,51-9,48 (м, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,11 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,87-7,84 (м, 2H), 7,66-7,61 (м, 1H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 7,13 (с, 2H), 4,24-4,18 (м, 1H), 4,16-4,12 (м, 2H), 4,05-4,01 (м, 2H), 2,37 (с, 3H).

МС m/z 454,59 (M+1)⁺.

Синтез (3-(3-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)оксетан-3-ил)карбамата (F26)

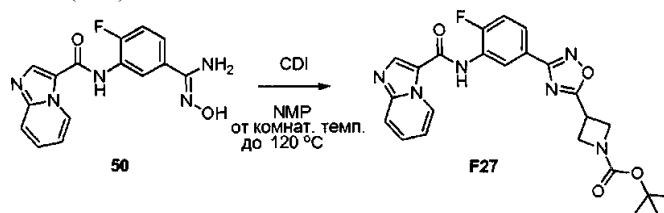


К перемешиваемому раствору N-(5-(5-(3-аминооксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (47) (8,0 мг, 0,02 ммоль) и DIEA (5,2 мг, 0,04 ммоль) в безводном дихлорметане (1 мл) при 0°C добавляли метилхлорформиат (2,3 мг, 0,024 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Растворитель удаляли и сырое вещество очищали препаративной ВЭЖХ с получением метил (3-(3-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)оксетан-3-ил)карбамата (F26).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,46 (м, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,81 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,98 (дт, J=0,8, 6,8 Гц, 1H), 5,12 (м, 2H), 4,91 (м, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).

МС m/z 449,1 (M+1)⁺.

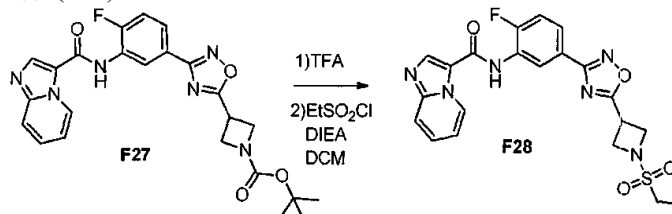
Синтез (3-(3-(4-фтор-3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F27)



К перемешиваемому раствору Вос-азетидин-3-карбоновой кислоты (162 мг, 0,8 ммоль) в безводном NMP (4 мл) добавляли CDI (131 мг, 0,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли N-(2-фтор-5-(N'-гидрокарбамимидазил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (50) (125 мг, 0,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем нагревали в микроволновом реакторе при 125 °C в течение 15 мин. Сырое вещество очищали обратно-фазовой ВЭЖХ с получением (3-(3-(4-фтор-3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F27) в виде белого твердого вещества.

МС m/z 479,2 ($M+1$)⁺.

Синтез N-(5-(5-(1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (F28)

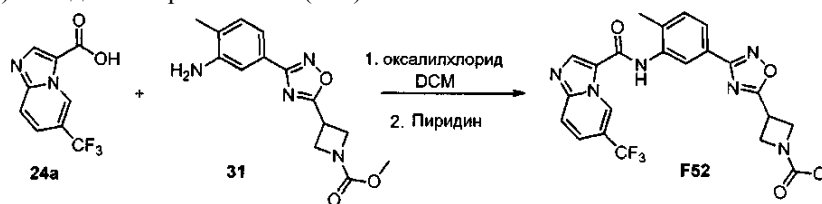


трет-Бутил 3-(3-(4-фтор-3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилат (F27) (14,4 мг, 0,03 ммоль) растворяли в ТФК (0,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. ГФК удаляли в вакууме. Остаток растворяли в безводном дихлорметане (1 мл) и добавляли DIEA (13,0 мг, 0,10 ммоль) и этансульфонилхлорид (5,8 мг, 0,045 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Растворитель удаляли и сырое вещество очищали препаративной ВЭЖХ с N-(5-(5-(1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (F28).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,50 (д, J=2 Гц, 1H), 9,09 (дд, J=2, Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,22 (дд, J=8,8, 10,4 Гц, 1H), 7,02 (дт, J=0,8, 6,8 Гц, 1H), 4,34 (м, 4H), 4,07 (м, 1H), 3,00 (кв., J=7,6 Гц, 2H), 1,35 (т, J=7,6 Гц, 3H).

МС m/z 471,1 ($M+1$)⁺.

Синтез метил 3-(3-(4-метил-3-(6-трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F52)

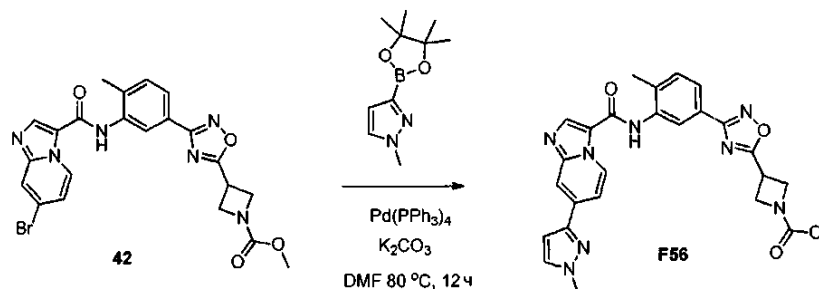


К перемешиваемой суспензии 6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (24a) (50 мг, 0,217 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) при 0 °C в атмосфере аргона добавляли по каплям оксалилхлорид (19 мкл, 0,228 ммоль). Затем добавляли каплю ДМФА и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Растворитель концентрировали и сырое твердое вещество добавляли порциями к перемешиваемому раствору метил 3-(3-(3-амино-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (31) (47 мг, 0,163 ммоль) в безводном пиридине (1 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 10 мин и гасили водой. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением метил 3-(3-(4-метил-3-(6-трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F52).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,27 (с, 1H), 9,90-9,85 (м, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,08 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,02-7,99 (м, 1H), 7,86 (дд, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=2,0, 9,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,37-4,19 (м, 5H), 3,59 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).

МС m/z 501,43 ($M+1$)⁺.

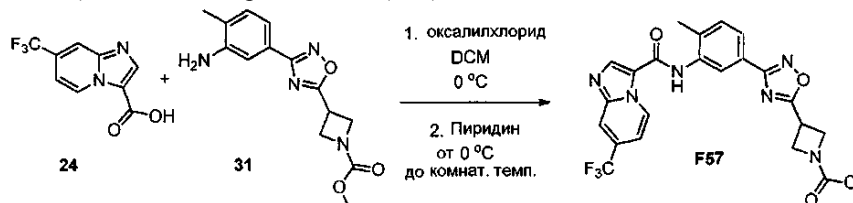
Синтез метил 3-(3-(4-метил-3-(7-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F56)



Метил 3-(3-(3-(7-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилат (42) (40 мг, 0,078 ммоль), 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (19,6 мг, 0,094 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9 мг, 0,0078 ммоль) вносили в колбу, снабженную мешалкой. Из колбы откачивали воздух и обратно заполняли азотом несколько раз. Через шприц добавляли ДМФА (1 мл) и 1,8 М раствор K_2CO_3 (0,094 ммоль). Колбу герметично закрывали и нагревали при 80 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и сразу же очищали препаративной обратно-фазовой ВЭЖХ с получением метил 3-(3-(4-метил-3-(7-(1-метил-1Н-пиразоло-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F56).

МС m/z 513,2 ($\text{M}+1$).

Синтез метил 3-(3-(4-метил-3-(7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F57)

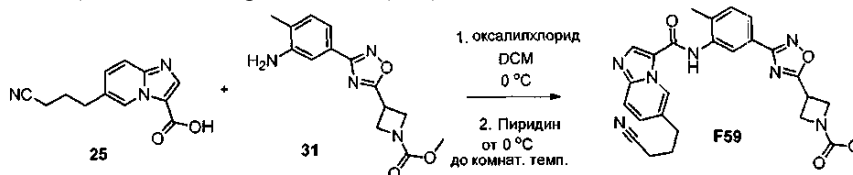


К перемешиваемой суспензии 7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (24) (89 мг, 0,387 ммоль) в безводном дихлорметане (3 мл) при 0 °С в атмосфере аргона добавляли по каплям оксалилхлорид (34 мкл, 0,407 ммоль). Затем добавляли каплю безводного ДМФА и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1,5 ч. Растворитель концентрировали и сырое твердое вещество добавляли порциями к перемешиваемому раствору метил 3-(3-(3-амино-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (31) (19 мг, 0,0645 ммоль) в безводном пиридине (1,5 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 20 мин. Сырой продукт отфильтровывали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением метил 3-(3-(4-метил-3-(7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F57).

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 10,25 (с, 1H), 9,64-9,61 (м, 1H), 9,75 (с, 1H), 8,33-8,30 (м, 1H), 8,10 (дд, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,86 (дд, $J=1,6$, 8,0 Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J=2,0$, 7,6 Гц, 1H), 4,40-4,33 (м, 2H), 4,31-4,25 (м, 1H), 4,22-4,18 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,38 (с, 3H).

МС m/z 501,43 ($\text{M}+1$)⁺.

Синтез метил 3-(3-(3-(6-(3-цианопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F59)

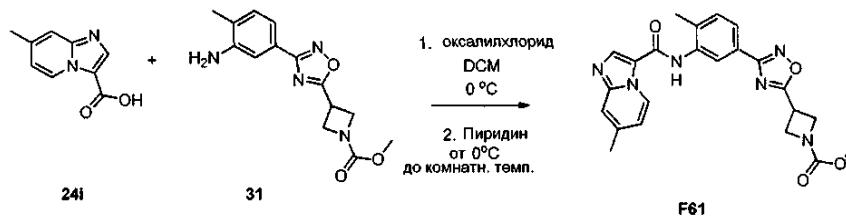


К перемешиваемой суспензии 6-(3-цианопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (25) (50 мг, 0,218 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) при 0 °С в атмосфере аргона добавляли по каплям оксалилхлорид (20 мкл, 0,240 ммоль). Затем добавляли каплю безводного ДМФА и реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Растворитель концентрировали и сырое твердое вещество высушивали в вакууме. К смеси хлорангидрида и метил 3-(3-(3-амино-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (31) (31 мг, 0,109 ммоль), охлажденной до 0 °С, в атмосфере аргона добавляли безводный пиридин (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 20 мин. Растворитель концентрировали. Сырой продукт метил 3-(3-(3-(6-(3-цианопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилат (F59) очищали хроматографией на силикагеле.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 10,13 (с, 1H), 9,38-9,36 (м, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,11 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,86-7,82 (м, 2H), 7,63-7,60 (м, 1H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,39-4,34 (м, 2H), 4,31-4,24 (м, 1H), 4,21-4,18 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,81-2,77 (м, 2H), 2,60-2,52 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,97-1,90 (м, 2H).

МС m/z 500,52 ($M+1$) $^+$.

Синтез метил 3-(3-(4-метил-3-(7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F61)

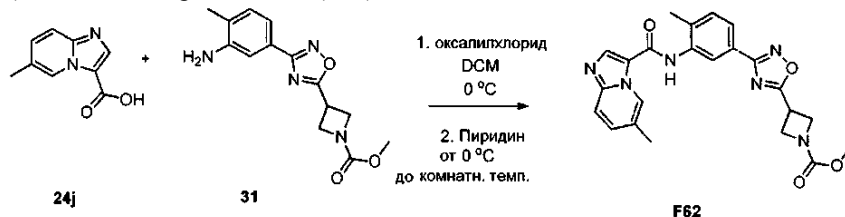


К перемешиваемой суспензии 7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (24i) (100 мг, 0,568 ммоль) в безводном дихлорметане (5 мл) при 0 °C в атмосфере аргона добавляли по каплям оксалилхлорид (53 мкл, 0,624 ммоль). Затем добавляли каплю безводного N,N-диметилформамида и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Растворитель концентрировали. Перемешиваемую смесь хлорангидрида и метил 3-(3-(3-амино-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (31) (82 мг, 0,283 ммоль) в безводном пиридине (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель концентрировали и сырой продукт метил 3-(3-(4-метил-3-(7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F61).

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 9,97 (с, 1H), 9,33 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,09 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,83 (дд, $J=1,6$, 7,6 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,50 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,03 (дд, $J=1,6$, 7,2 Гц, 1H), 4,39-4,33 (м, 2H), 4,31-4,24 (м, 1H), 4,22-4,16 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).

МС m/z 447,17 ($M+1$) $^+$.

Синтез метил 3-(3-(4-метил-3-(6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F62)

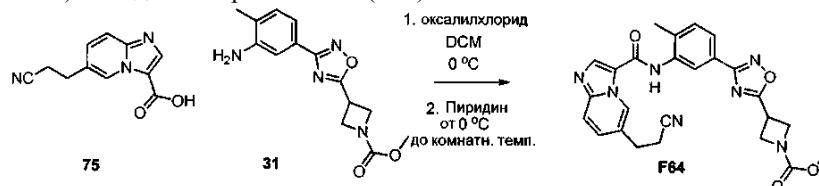


К перемешиваемой суспензии 6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (24j) (35 мг, 0,196 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) при 0 °C в атмосфере аргона добавляли по каплям оксалилхлорид (17 мкл, 0,206 ммоль). Затем добавляли каплю безводного N,N-диметилформамида и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Растворитель концентрировали. Перемешиваемую смесь хлорангидрида и метил 3-(3-(3-амино-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (31) (28 мг, 0,098 ммоль) в безводном пиридине (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель концентрировали и сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле с получением метил 3-(3-(4-метил-3-(6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F62).

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 10,15 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,11 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=2,0$, 8,0 Гц, 1H), 7,81 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=1,2$, 9,2 Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,39-4,34 (м, 2H), 4,31-4,24 (м, 1H), 4,22-4,17 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).

МС m/z 447,17 ($M+1$) $^+$.

Синтез метил 3-(3-(3-(6-(2-цианоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F64)



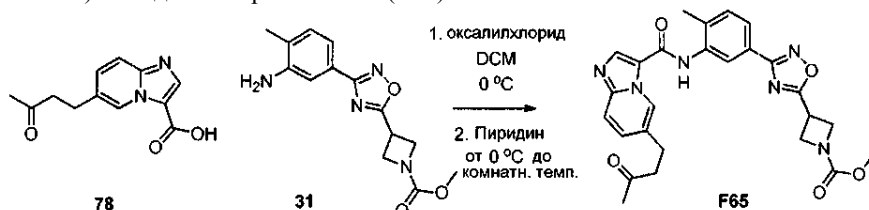
К перемешиваемой суспензии 6-(2-цианоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (75) (50 мг, 0,232 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) при 0 °C в атмосфере аргона добавляли по каплям оксалилхлорид (22 мкл, 0,256 ммоль). Затем добавляли каплю безводного N,N-диметилформамида и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Растворитель концентрировали и сырое твердое

вещество высушивали в вакууме. К хлорангидриду добавляли метил 3-(3-(3-амино-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилат (31) (33 мг, 0,116 ммоль) и безводный пиридин (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 20 мин. Сырой продукт очищали обратно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением метил 3-(3-(3-(6-(2-цианоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F64).

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 10,08 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,12 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=2,0, 5,6$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,60 (дд, $J=1,6, 9,2$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,38-4,33 (м, 2H), 4,31-4,24 (м, 1H), 4,21-4,18 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,01 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,91 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,38 (с, 3H).

МС m/z 486,18 ($M+1$) $^+$.

Синтез метил 3-(3-(4-метил-3-(6-(3-оксобутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F65)

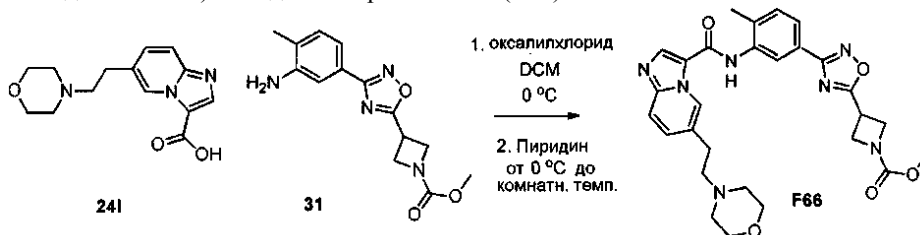


К перемешиваемой суспензии 6-(3-оксобутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (78) (50 мг, 0,215 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли по каплям оксалилхлорид (20 мкл, 0,237 ммоль). Затем добавляли каплю безводного N,N-диметилформамида и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Растворитель концентрировали и сырое твердое вещество высушивали в вакууме. Затем к хлорангидриду добавляли метил 3-(3-(3-амино-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилат (31) (27 мг, 0,0796 ммоль) и безводный пиридин (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 20 мин. Сырой продукт очищали обратно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением метил 3-(3-(4-метил-3-(6-(3-оксобутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F65).

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 10,02 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,10 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,83 (дд, $J=2,0, 8,0$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J=1,6, 9,2$ Гц, 1H), 4,39-4,34 (м, 2H), 4,31-4,25 (м, 1H), 4,22-4,18 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,85 (с, 4H), 2,37 (с, 3H), 2,10 (с, 3H).

МС m/z 503,2 ($M+1$) $^+$.

Синтез метил 3-(3-(4-метил-3-(6-(2-морфолиноэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F66)

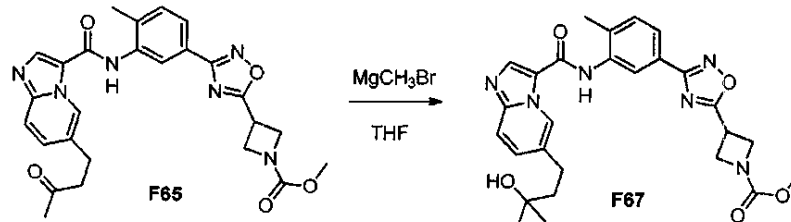


К перемешиваемой суспензии 6-(2-морфолиноэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (241) (50 мг, 0,182 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли по каплям оксалилхлорид (17 мкл, 0,200 ммоль). Затем добавляли каплю безводного N,N-диметилформамида и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Растворитель концентрировали. Перемешиваемую смесь хлорангидрида и метил 3-(3-(3-амино-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (31) (26 мг, 0,0908 ммоль) в безводном пиридине (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Сырой продукт очищали обратно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением метил 3-(3-(4-метил-3-(6-(2-морфолиноэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F66).

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 10,07 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,12 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,86-7,83 (м, 2H), 7,52-7,49 (м, 2H), 4,39-4,36 (м, 2H), 4,31-4,26 (м, 1H), 4,21-4,17 (м, 2H), 4,03-4,00 (м, 2H), 3,69-3,63 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,54-3,44 (м, 4H), 3,14-3,10 (м, 4H), 2,38 (с, 3H).

МС m/z 546,24 ($M+1$) $^+$.

Синтез метил 3-(3-(3-(6-(3-гидрокси-3-метилбутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F67)

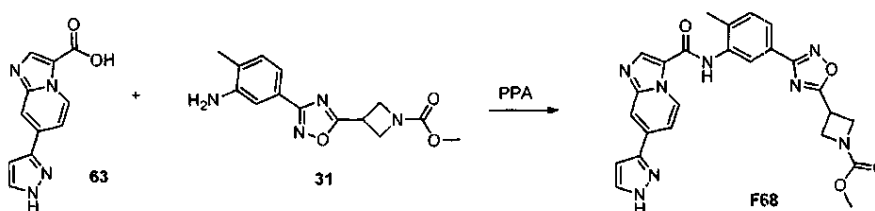


К перемешиваемому раствору метил 3-(3-(4-метил-3-(6-(3-оксобутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F65) (10 мг, 0,0199 ммоль) в безводном ТГФ (1 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли бромид метилмагния (27 мкл, 0,080 ммоль). Реакционную смесь перемешивали до комнатной температуры и гасили 1н. раствором HCl. Сырой продукт очищали обратно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением метил 3-(3-(3-(6-(3-гидрокси-3-метилбутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F67).

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 10,10 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,10 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J=1,6, 8,0$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,56-7,54 (м, 1H), 7,51 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,39-4,34 (м, 2H), 4,31-4,25 (м, 1H), 4,22-4,17 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,76-2,72 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,71-1,67 (м, 2H), 1,15 (с, 6H).

МС m/z 519,23 ($M+1$) $^{+}$.

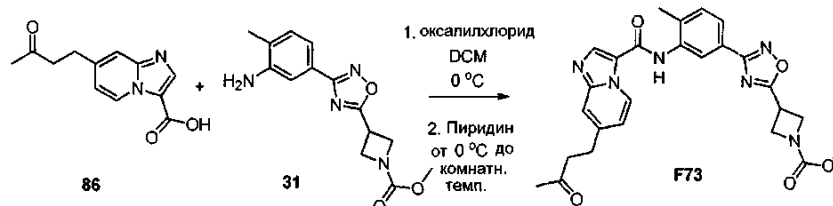
Синтез (метил 3-(3-(3-(7-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F68)



К перемешиваемому раствору 7-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (63) (31,7 мг, 0,14 ммоль) и метил 3-(3-(3-амино-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метилкарбамата (31) (52 мг, 0,18 ммоль) в этилацетате (0,1 мл) добавляли пропилфосфоновый ангидрид (50 мас.% в этилацетате, 0,41 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч. Полученную смесь развели этилацетатом и промывали 1н. раствором Na_2CO_3 . После водной обработки остаток очищали обратно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением метил 3-(3-(3-(7-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F68).

МС m/z 499,1 ($M+1$) $^{+}$.

Синтез метил 3-(3-(4-метил-3-(7-(3-оксобутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F73)

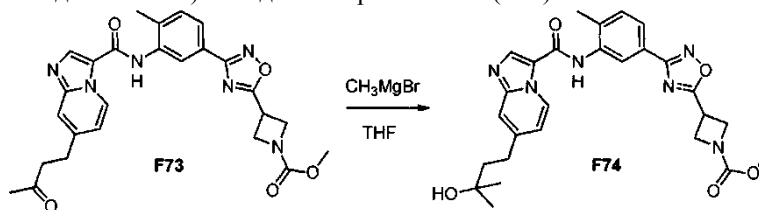


К перемешиваемой суспензии 7-(3-оксобутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (86) (40 мг, 0,172 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли по каплям оксалилхлорид (16 мкл, 0,189 ммоль). Затем добавляли каплю безводного N,N-диметилформамида и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Растворитель концентрировали и сырое твердое вещество высушивали в вакууме. К хлорангидриду добавляли метил 3-(3-(3-амино-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилат (31) (25 мг, 0,086 ммоль) и безводный пиридин (1 мл). Реакционную смесь перемешивали до комнатной температуры в атмосфере аргона в течение 20 мин. Сырой продукт очищали обратно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением метил 3-(3-(4-метил-3-(7-(3-оксобутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F73).

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 10,24 (с, 1H), 9,44-9,41 (м, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,09 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=1,6, 8,0$ Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,51 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,32-7,29 (м, 1H), 4,39-4,35 (м, 2H), 4,31-4,24 (м, 1H), 4,21-4,17 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,98-2,91 (м, 4H), 2,37 (с, 3H).

МС m/z 503,2 ($M+1$)⁺.

Синтез метил 3-(3-(3-(7-(3-гидрокси-3-метилбутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F74)

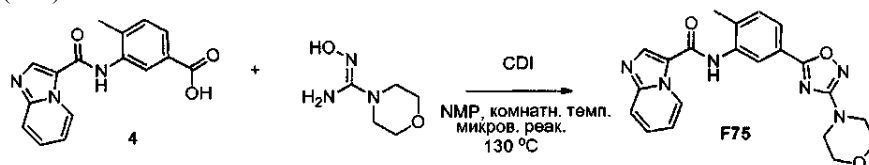


К перемешиваемому раствору метил 3-(3-(4-метил-3-(7-(3-оксобутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F194) (10 мг, 0,0199 ммоль) в безводном ТГФ (1 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли бромид метилмагния (27 мкл, 0,080 ммоль). Реакционную смесь перемешивали до комнатной температуры и гасили при 0°C 1н. раствором HCl. Сырой продукт очищали обратно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением метил 3-(3-(3-(7-(3-гидрокси-3-метилбутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F74).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,11 (с, 1H), 9,41-9,38 (м, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,84 (д, J=1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,21-7,17 (м, 1H), 4,39-4,35 (м, 2H), 4,31-4,24 (м, 1H), 4,22-4,18 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,82-2,77 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,74-1,69 (м, 2H), 1,17 (с, 6H).

МС m/z 519,23 ($M+1$)⁺.

Синтез N-(2-метил-5-(3-морфолино-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (F75)

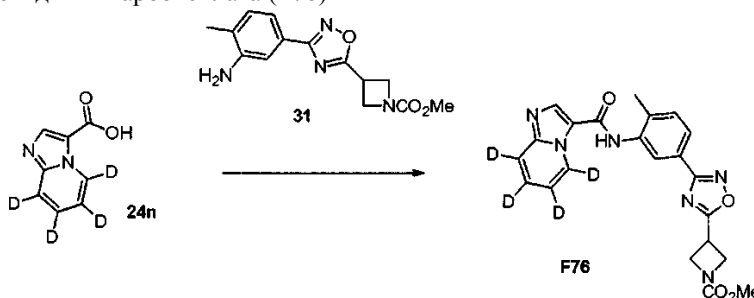


Перемешиваемую суспензию 3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилбензойной кислоты (4) (41 мг, 0,138 ммоль) в безводном NMP (1 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 105°C в течение 2 мин для растворения всего твердого вещества. Затем добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (22 мг, 0,138 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли N'-гидроксиморфолин-4-карбоксимидаид (20 мг, 0,138 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 15 мин. Сырой продукт очищали обратно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-метил-5-(3-морфолино-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (F75).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,18 (с, 1H), 9,52-9,48 (м, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,88-7,83 (м, 2H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,54 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 3,72-3,69 (м, 4H), 3,41-3,38 (м, 4H), 2,39 (с, 3H).

МС m/z 405,16 ($M+1$)⁺.

Синтез метил 3-(3-(4-метил-3-(5,6,7,8-(D₄)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F76)



Оксалилхлорид (6 мл, 69 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемой суспензии 5,6,7,8-дейтероимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (24n) (1,91 г, 11,5 ммоль) и ДМФА (0,1 мл). Смесь перемешивали в течение ночи и выпаривали летучие вещества. К твердому хлорангидриду добавляли метил 3-(3-(3-амино-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилат (31) (3,23 г, 11,2 ммоль) в сухом пиридине (50 мл) при 0°C. После добавления смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч перед нагреванием (50°C) в течение 5 ч. Растворитель выпаривали и остаток перемешивали в насыщенном растворе NH₄Cl и EtOAc. Образовывался осадок и его отфильтровывали, и промывали водой и EtOAc с получением метил 3-(3-(4-метил-3-(5,6,7,8-(D₄)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F76).

в виде серого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, d_4 -MeOH) 8,70 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,96 (дд, $J=7,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,48-4,44 (м, 2H), 4,32-4,29 (м, 2H), 4,24-4,19 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

МС m/z 438,1 ($M+1$) $^+$.

Синтез N-(5-(5-(азетидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (F77)

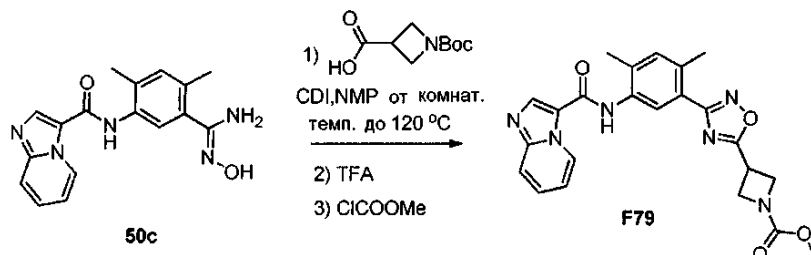


К перемешиваемой суспензии имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (1) (71 мг, 0,39 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) добавляли по каплям оксалилхлорид (173 мкл, 1,98 ммоль). Затем добавляли каплю безводного N,N-диметилформамида, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель концентрировали. Перемешиваемую смесь хлорангидрида и 5-(азетидин-1-ил)-3-(4-метил-3-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазола (109) (85 мг, 0,29 ммоль) в безводном пиридине (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле, используя 10% MeOH в дихлорметане, с получением N-(5-(5-(азетидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида (F77).

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -CD $_2$ Cl $_2$) δ 10,10 (с, 1H), 9,51-9,48 (м, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,94 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,86-7,83 (м, 1H), 7,71 (дд, $J=1,6, 7,6$ Гц, 1H), 7,64-7,60 (м, 1H), 7,43 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,27-7,24 (м, 1H), 4,26-4,22 (м, 4H), 2,48-2,40 (м, 2H), 2,34 (с, 3H).

МС m/z 374,15 ($M+1$) $^+$.

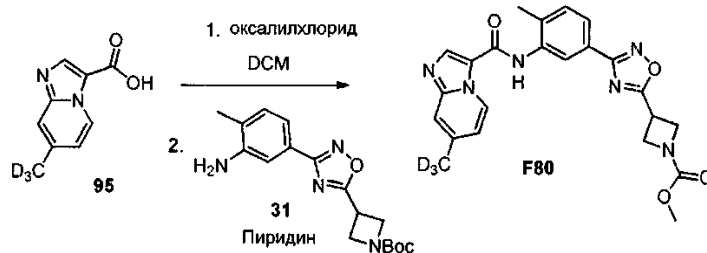
Синтез метил 3-(3-(5-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-2,4-диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F79)



К перемешиваемому раствору Boc-азетидин-3-карбоновой кислоты (20 мг, 0,1 ммоль) в безводном NMP (1 мл) добавляли CDI (16,3 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли N-(5-(N'-гидроксикарбамимидоил)-2,4-диметилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (50c) (15 мг, 0,05 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 125°C в течение 15 мин. Реакционную смесь добавляли по каплям к воде (20 мл) и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над Na $_2$ SO $_4$, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который растворяли в 0,5 мл ТФК и перемешивали в течение 10 мин. Затем ТФК удаляли в вакууме и остаток растворяли в DCM (1 мл) с последующим добавлением ТЕА (15 мг, 0,15 ммоль) и метилхлорформиата (6 мг, 0,06 ммоль). Растворитель удаляли и остаток очищали ВЭЖХ с получением метил 3-(3-(5-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-2,4-диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F79).

МС m/z 447,1 ($M+1$) $^+$.

Синтез метил 3-(3-(4-метил-3-(7-метил- d_3 -имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F80)



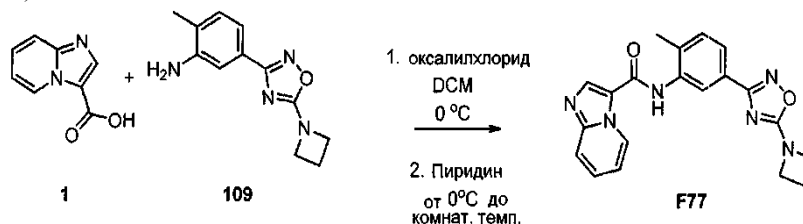
К перемешиваемой суспензии 7-метил- d_3 -имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (95) (71 мг, 0,39 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) добавляли по каплям оксалилхлорид (173 мкл, 1,98 ммоль). Затем добавляли каплю безводного N,N-диметилформамида и реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель концентрировали. Перемешиваемую смесь хлорангидрида и метил 3-(3-(3-амино-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (31) (85 мг, 0,29 ммоль) в безводном пиридине (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сырой продукт очищали на силикагеле, используя 10% MeOH в дихлорметане, с получением метил 3-(3-(4-метил-3-(7-метил- d_3 -имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F80).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 9,71 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 9,15 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,95 (дд, $J=1,2, 8,2$ Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,46 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,48 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,46 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,39 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,37 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,16 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,77 (с, 3H).

МС m/z 450,1 ($M+1$) $^+$.

Синтез N-(5-(5-(азетидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (F77)

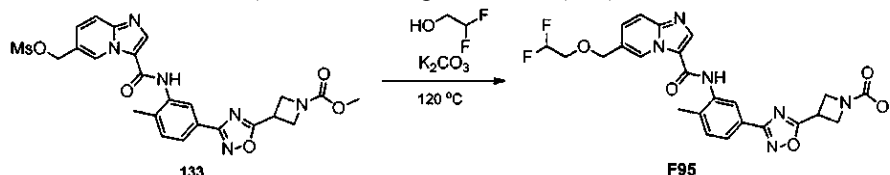


К перемешиваемой суспензии имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (1) (71 мг, 0,39 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) добавляли по каплям оксалилхлорид (173 мкл, 1,98 ммоль). Затем добавляли каплю безводного N,N-диметилформамида и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель концентрировали. Перемешиваемую смесь хлорангидрида и 5-(азетидин-1-ил)-3-(4-метил-3-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазола (109) (85 мг, 0,29 ммоль) в безводном пиридине (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле, используя 10% MeOH в дихлорметане, с получением N-(5-(5-(азетидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид (F77).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_2Cl_2) δ 10,10 (с, 1H), 9,51-9,48 (м, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,94 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,86-7,83 (м, 1H), 7,71 (дд, $J=1,6, 7,6$ Гц, 1H), 7,64-7,60 (м, 1H), 7,43 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,27-7,24 (м, 1H), 4,26-4,22 (м, 4H), 2,48-2,40 (м, 2H), 2,34 (с, 3H).

МС m/z 374,15 ($M+1$) $^+$.

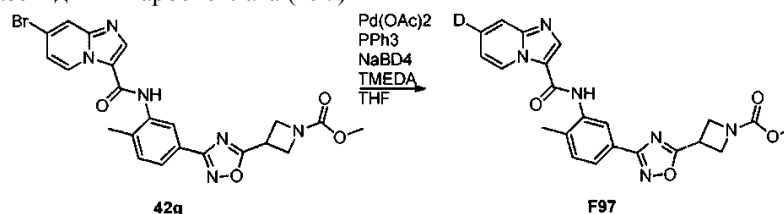
Синтез метил 3-(3-(3-(6-((2,2-дифторэтокси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F95)



Метил 3-(3-(4-метил-3-(6-((метилсульфонил)окси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилат (133) (15,0 мг, 0,028 ммоль) и K_2CO_3 (8,3 мг, 0,06 ммоль) в 2,2-дифторэтанол (0,5 мл) нагревали при 120°C в течение 5 мин. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением метил 3-(3-(3-(6-((2,2-дифторэтокси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F95).

МС m/z 527,1 ($M+1$) $^+$.

Синтез метил 3-(3-(3-(7-дейтероимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F97)



Способ А.

Смесь метил 3-(3-(3-(7-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (42g) (0,185 мг, 0,36 ммоль) в безводном ТГФ (5 мл) дегазировали пропусканием аргона в течение нескольких минут. Затем добавляли в следующей последовательности $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7,9 мг, 0,036 ммоль), PPh_3 (38,0 мг, 0,144 ммоль), TMEDA (83,4 мг, 0,72 ммоль) и в конце NaBD_4 (60,6 мг, 1,44 ммоль). Смесь нагревали при 65°C в атмосфере аргона в течение 2 ч. Остаток собирали насыщенным раствором соли и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высу-

шивали над Na_2SO_4 , растворитель выпаривали и остаток очищали флэш-хроматографией с получением метил 3-(3-(3-(7-дейтероимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F97).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,53 (дд, $J=0,8, 7,2$ Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,16 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J=1,6, 8,0$ Гц, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,49 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,18 (дд, $J=0,8, 7,2$ Гц, 1H), 4,47 (м, 2H), 4,33 (м, 2H), 4,24 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,43 (с, 3H).

МС m/z 434,1 ($M+1$) $^+$.

Способ В.

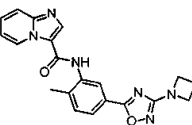
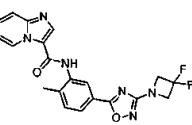
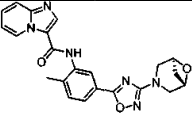
Метил 3-(3-(3-(7-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилат (42g) (0,20 г, 0,39 ммоль) обрабатывали MeOD (1 мл), перемешивали в течение 10 мин и концентрировали. Затем остаток добавляли к MeOD (5 мл) и затем добавляли 5% Pd на оксиде алюминия (150 мг). Реакционную смесь продували газообразным D_2 из баллона и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После окончания реакции смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением сырого вещества, которое очищали флэш-хроматографией с получением метил 3-(3-(3-(7-дейтероимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамидо)-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата (F97).

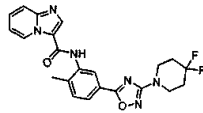
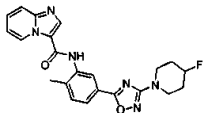
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,53 (дд, $J=0,8, 7,2$ Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,16 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J=1,6, 8,0$ Гц, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,49 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,18 (дд, $J=0,8, 7,2$ Гц, 1H), 4,47 (м, 2H), 4,33 (м, 2H), 4,24 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,43 (с, 3H).

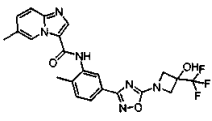
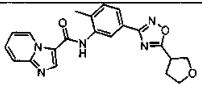
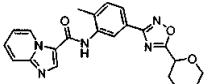
МС m/z 434,1 ($M+1$) $^+$.

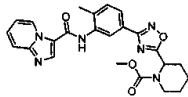
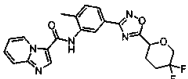
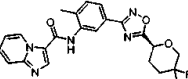
Репрезентативные соединения формул (I) и (II) со значениями IC_{50} от 1 до 100 нМ, полученные с использованием способов, описанных выше, приведены в табл. 1.

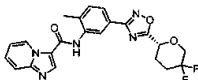
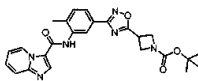
Таблица 1

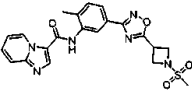
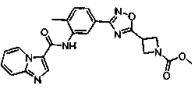
Номер соединения	Структура	Физические данные	c-kit (Mo7e) мкМ
F1		^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 10,13 (с, 1H), 9,50-9,48 (м, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,10 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,86-7,82 (м, 2H), 7,65-7,61 (м, 1H), 7,53 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,28-7,25 (м, 1H), 4,06-4,02 (м, 4H), 2,44-2,36 (м, 2H), 2,39 (с, 3H). МС m/z 374,1 ($M+1$) $^+$.	0,049
F2		^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 10,15 (с, 1H), 9,51-9,48 (м, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,13 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,87-7,85 (м, 2H), 7,67-7,63 (м, 1H), 7,55 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,30-7,27 (м, 1H), 4,57-4,50 (м, 4H), 2,40 (с, 3H). МС m/z 410,1 ($M+1$) $^+$.	0,013
F3			0,09

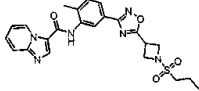
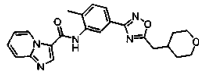
F4		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,16 (с, 1H), 9,51-9,49 (м, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,12 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,87-7,85 (м, 2H), 7,67-7,64 (м, 1H), 7,55 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,30-7,28 (м, 1H), 3,60-3,58 (м, 4H), 2,39 (с, 3H), 2,12-2,06 (м, 4H). MS m/z 438,16 (M+1) ⁺ .	0,035
F5		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,19 (с, 1H), 9,52-9,51 (м, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,11 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,90-7,88 (м, 1H), 7,85 (дд, J=1,2, 5,2 Гц, 1H), 7,71-7,68 (м, 1H), 7,55 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,33-7,31 (м, 1H), 4,96-4,85 (м, 1H), 3,61-3,57 (м, 2H), 3,45-3,41 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,81-1,74 (м, 2H). MS m/z 420,17 (M+1) ⁺ .	0,034

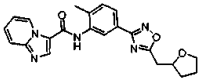
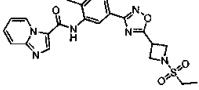
F6		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,11 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,97 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,45 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,54-4,51 (м, 2H), 4,33-4,30 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,35 (с, 3H). MS m/z 472,15 (M+1) ⁺ .	0,026
F7		MS m/z 390,1 (M+1) ⁺ .	0,078
F8		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₃ -MeOH) δ 9,73-9,76 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,15-8,13 (м, 1H), 8,06-8,00 (м, 2H), 7,95-7,91 (м, 1H), 7,58-7,48 (м, 2H), 4,72 (дд, J=12,4, 2,8 Гц, 1H), 4,14-4,09 (м, 1H), 3,63-3,57 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,06-1,86 (м, 4H), 1,72-1,55 (м, 2H). MS m/z 404,1 ((M+1) ⁺ .	0,042

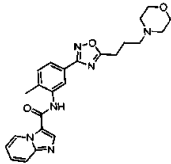
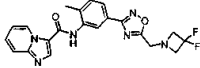
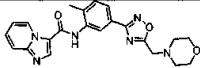
F9		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₄ -MeOH) δ 9,77 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,14-8,13 (м, 1H), 8,04-8,03 (м, 2H), 7,95-7,93 (м, 1H), 7,57 (дд, J=6,8, 6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,0, 1H), 5,71 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,15-4,12 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,75-3,06 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,80-1,71 (м, 2H), 1,61-1,40 (м, 4H). MS m/z 461,1 (M+1) ⁺ .	0,035
F10		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₄ -MeOH) δ 9,73 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,17 (м, 1H), 7,98-7,95 (м, 3H), 7,52-7,50 (м, 2H), 5,06 (дд, J=8,4, 2,8 Гц, 1H), 4,07-4,00 (м, 1H), 3,91-3,81 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,40-2,21 (м, 4H). MS m/z 440,1 (M+1) ⁺ .	0,023
F11		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₄ -MeOH) δ 9,73 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,17 (м,	0,023

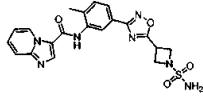
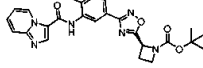
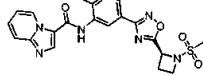
		^1H , 7,98-7,95 (м, 3H), 7,52-7,50 (м, 2H), 5,06 (дл, J=8,4, 2,8 Гц, 1H), 4,07-4,00 (м, 1H), 3,91-3,81 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,40- 2,21 (м, 4H). MS m/z 440,1 (M+1) ⁺ .	
F12		^1H ЯМР (400 МГц, d_4 - MeOH) δ 9,73 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,17 (м, 1H), 7,98-7,95 (м, 3H), 7,52-7,50 (м, 2H), 5,06 (дл, J=8,4, 2,8 Гц, 1H), 4,07-4,00 (м, 1H), 3,91-3,81 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,40- 2,21 (м, 4H). MS m/z 440,1 (M+1) ⁺ .	0,032
F13		^1H ЯМР (400 МГц, d_6 - DMCO) δ 10,17 (с, 1H), 9,51 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,86 (дт, J=12, 2,0 Гц, 2H), 7,68 (т, J=8,0, 1H), 7,51 (д, J=8 Гц, 1H), 7,31 (тт, J=6,8, 0,8 Гц, 1H), 4,06-4,38 (м, 5H) 2,37 (с, 3H), 1,40	0,623

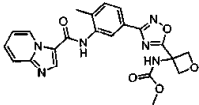
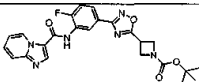
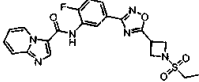
		(c, 9H). MS m/z 476,2 (M+1) ⁺ .	
F14		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,17 (c, 1H), 9,52-9,50 (m, 1H), 8,69 (c, 1H), 8,10 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 4,36-4,30 (m, 3H), 4,22-4,19 (m, 2H), 3,11 (c, 3H), 2,37 (c, 3H). MS m/z 453,4 (M+1) ⁺ .	0,042
F15		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,18 (c, 1H), 9,52 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,71 (c, 1H), 8,10 (c, 1H), 7,82-7,91 (m, 2H), 7,69 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (тд, J=7,2, 0,8 Гц, 1H), 4,15-4,44 (m, 5H), 3,59 (c, 3H), 2,37 (c, 3H). MS m/z 433,3 (M+1) ⁺ .	0,02

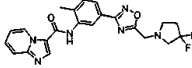
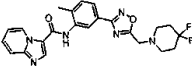
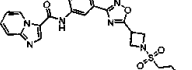
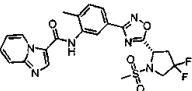
F16		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ ¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,07 (с, 1H), 9,43 (д, J=7,0, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,81-7,71 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,45 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 4,24 (д, J=3,2 Гц, 3H), 4,14 (с, 2H), 3,20-3,07 (м, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,66 (дд, J=7,5 Гц, 15,2, 2H), 0,92 (д, J=7,5 Гц, 2H). MS m/z 481,5 (M+1) ⁺ .	0,035
F17		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,12 (с, 1H), 9,49 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,82 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,50 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,31 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,98 (д, J=7,1 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,01-2,11 (м, 1H), 1,62 (с, 2H), 1,41-1,25 (м, 2H). MS m/z 418,4 (M+1) ⁺ .	0,027

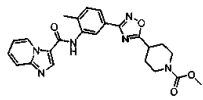
F18		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,15 (с, 1H), 9,51 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,96-7,75 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 4,30 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,83-3,73 (м, 1H), 3,72-3,51 (м, 1H), 3,09-3,28 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,02-2,14 (м, 1H), 1,81-1,91 (м, 2H), 1,61-1,78 (м, 2H). MS m/z 404,4 (M+1) ⁺ .	0,064
F19		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,05 (с, 1H), 9,47-9,45 (м, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,10-8,09 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,76-7,91 (м, 2H), 7,55-7,49 (м, 2H), 7,20-7,16 (м, 1H), 4,35-4,28 (м, 3H), 4,25-4,20 (м, 2H), 3,22 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3H). MS m/z 467,5 (M+1) ⁺ .	0,033

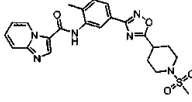
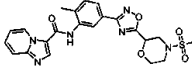
F20		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,06 (с, 1H), 9,46 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,82 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,51 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 3,91-4,01 (м, 2H), 3,53-3,65 (м, 5H), 3,47 (с, 3H), 3,32-3,20 (м, 2H), 3,12 (д, J=7,4 Гц, 4H), 2,37 (с, 3H), 2,21 (с, 2H). MS m/z 446,5 (M+1) ⁺ .	0,095
F21		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,47 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,51 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,81 (дд, J=1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,99 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,82 (т, J=12,0 Гц, 4H). MS m/z 425,1 (M+1) ⁺ .	0,044
F22		MS m/z 419,2 (M+1) ⁺ .	0,073

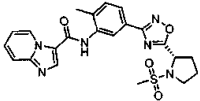
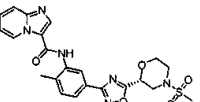
F23		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,14 (с, 1H), 9,51-9,48 (м, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,11 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,87-7,84 (м, 2H), 7,66-7,61 (м, 1H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 7,13 (с, 2H), 4,24-4,18 (м, 1H), 4,16-4,12 (м, 2H), 4,05-4,01 (м, 2H), 2,37 (с, 3H). MS m/z 454,5 (M+1) ⁺ .	0,088
F24		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,15 (с, 1H), 9,51 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,86 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,02 (с, 4H), 2,76-2,64 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,22 (с, 9H). MS m/z 475,5 (M+1) ⁺ .	0,08
F25		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,12 (с, 1H), 9,51-9,49 (м, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,12 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,86-7,83 (м,	0,046

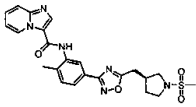
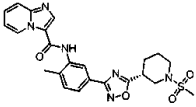
		<p>2H), 7,64-7,60 (м, 1H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,28-7,24 (м, 1H), 5,74 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,13 (кв., J=8,8 Гц, 2H), 3,87 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 3,17 (с, 3H), 2,38 (с, 3H).</p> <p>MS m/z 453,5 (M+1)⁺.</p>	
F26		<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,46 (м, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,81 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,98 (дт, J=0,8, 6,8 Гц, 1H), 5,12 (м, 2H), 4,91 (м, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).</p> <p>MS m/z 449,0 (M+1)⁺.</p>	0,103
F27		<p>MS m/z 479,2 (M+1)⁺.</p>	0,997
F28		<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,50 (д, J=2 Гц, 1H), 9,09 (дд, J=2,72 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,71 (д, J=9,2 Гц,</p>	0,12

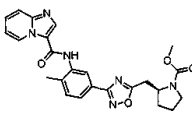
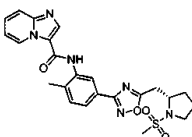
		^1H), 7,41 (м, 1H), 7,22 (дд, $J=8,8$, 10,4 Гц, 1H), 7,02 (дт, $J=0,8$, 6,8 Гц, 1H), 4,34 (м, 4H), 4,07 (м, 1H), 3,00 (кв., $J=7,6$ Гц, 2H), 1,35 (т, $J=7,6$ Гц, 3H). MS m/z 471,2 (M+1) ⁺ .	
F29		MS m/z 439,2 (M+1) ⁺ .	0,016
F30		^1H ЯМР (400 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ 9,71 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 9,37 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,00 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,41 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,31 (д, $J=9,8$ Гц, 8H). MS m/z 453,2 (M+1) ⁺ .	0,02
F31		MS m/z 495,2 (M+1) ⁺ .	0,054
F32		^1H ЯМР (400 МГц, d ₆ - DMCO) δ 10,16 (с, 1H), 9,50 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,08 (д, $J=1,7$	0,055

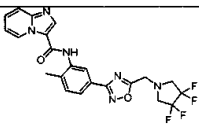
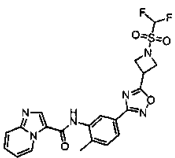
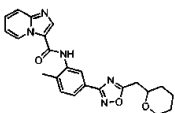
		<p>Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 13,5 Гц, 2H), 7,68-7,60 (м, 1H), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,28 (т, J=6,9 Гц, 1H), 5,61-5,74 (м, 1H), 4,10 (дд, J=11,7, 23,8 Гц, 1H), 3,95 (дд, J=11,7, 23,8 Гц, 1H), 3,21 (с, 3H), 3,10-3,21 (м, 1H), 2,81-2,87 (м, 1H), 2,37 (с, 3H).</p> <p>MS m/z 503,4 (M+1)⁺.</p>	
F33		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,17 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,06 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,92-7,78 (м, 2H), 7,72-7,61 (м, 1H), 7,50 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,30 (т, J=6,9 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,37 (с, J=11,0 Гц, 1H), 3,05 (уш.с, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,10 (д, J=10,4 Гц, 2H), 1,70 (дд, J=11,3, 20,4 Гц, 2H).</p> <p>MS m/z 461,5 (M+1)⁺.</p>	0,084

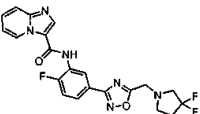
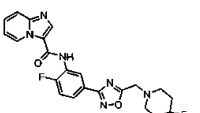
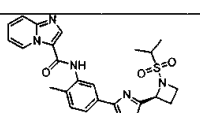
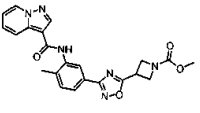
F34		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,12 (с, 1H), 9,48 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,60 (с, 1H), 2,85-3,15 (м, 4H), 2,36 (с, 3H), 2,22 (д, J=9,5 Гц, 2H), 1,87 (кв., J=9,5 Гц, 2H). MS m/z 481,5 (M+1) ⁺ .	0,095
F35		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,16 (с, 1H), 9,51 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,11 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,90-7,80 (м, 2H), 7,73-7,57 (м, 1H), 7,53 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,29 (т, J=6,9 Гц, 1H), 5,20 (дд, J=3,1, 8,9 Гц, 1H), 4,06 (д, J=11,8 Гц, 2H), 3,94-3,74 (м, 3H), 3,52-3,31 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,38 (с, 3H). MS m/z 483,5 (M+1) ⁺ .	0,066

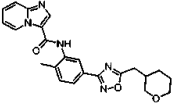
F36		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,16 (с, 1H), 9,51 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,91-7,73 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,51 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,32 (дд, J=3,9, 8,5 Гц, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,01-3,21 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,21-1,87 (м, 4H). MS m/z 467,51 (M+1) ⁺ .	0,093
F37		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,15 (с, 1H), 9,50 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,11 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,88-7,83 (м, 2H), 7,68-7,62 (м, 1H), 7,53 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,28 (т, J=6,5 Гц, 1H), 5,15-5,21 (м, 1H), 4,06 (д, J=11,8 Гц, 2H), 3,86-3,78 (м, 2H), 3,43-3,34 (м, 2H), 3,08 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,38 (с, 3H). MS m/z 483,51 (M+1) ⁺ .	0,06

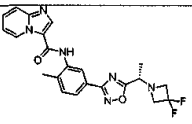
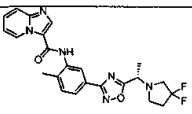
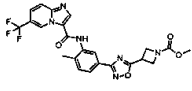
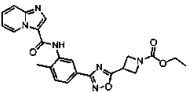
F38		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,21 (с, 1H), 9,52 (д, J=7,0 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,07 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,90 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=1,7, 7,9 Гц, 1H), 7,74-7,66 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,33 (т, J=6,9 Гц, 1H), 3,51-3,54 (м, 1H), 3,41-3,33 (м, 1H), 3,30-3,21 (м, 1H), 3,11-3,19 (м, 2H), 3,00-3,08 (м, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,70-2,81 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,11-2,21 (м, 1H), 1,62-1,74 (м, 1H). MS m/z 481,54 (M+1) ⁺ .	0,09
F39		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,20 (с, 1H), 9,52 (дд, J=3,5, 4,5 Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,07 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,92-7,81 (м, 2H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=5,9, 6,9 Гц, 1H), 3,84 (д, J=11,7 Гц,	0,049

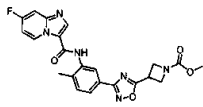
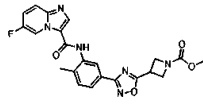
		^1H), 3,49-3,41 (м, ^2H), 3,18-3,29 (м, ^1H), 2,96-2,86 (м, ^3H), 2,37 (с, ^3H), 2,23-2,13 (м, ^1H), 1,70-1,94 (м, ^3H). MS m/z 481,54 (M+1) ⁺ .	
F40		^1H ЯМР (400 МГц, d_6 - ДМСО) δ 10,18 (с, ^1H), 9,52 (д, J=6,9 Гц, ^1H), 8,70 (с, ^1H), 8,06 (с, ^1H), 7,92-7,76 (м, ^2H), 7,72-7,64 (м, ^1H), 7,51 (д, J=8,1 Гц, ^1H), 7,31 (т, J=6,9 Гц, ^1H), 4,27 (с, ^2H), 3,34-3,21 (м, ^4H), 2,37 (с, ^3H), 1,94-2,04 (м, ^1H), 1,72-1,88 (м, ^3H). MS m/z 461,49 (M+1) ⁺ .	0,094
F41		^1H ЯМР (400 МГц, d_6 - ДМСО) δ 10,18 (с, ^1H), 9,52 (д, J=6,9 Гц, ^1H), 8,70 (с, ^1H), 8,06 (с, ^1H), 7,92-7,76 (м, ^2H), 7,72-7,64 (м, ^1H), 7,51 (д, J=8,1 Гц, ^1H), 7,31 (т, J=6,9 Гц, ^1H), 4,17 (с, ^2H), 3,34-3,21 (м, ^4H), 2,37 (с, ^3H), 1,94-2,04 (м, ^1H),	0,092

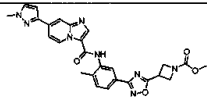
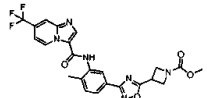
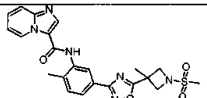
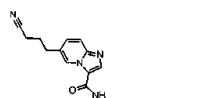
		1,72-1,88 (м, 3H). MS m/z 481,54 (M+1) ⁺ .	
F42		MS m/z 475,2 (M+1) ⁺ .	0,013
F43		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,18 (с, 1H), 9,52 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,88 (м, 2H), 7,67 (м, 1H), 7,53 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,30 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,26 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,59 (м, 2H), 4,47 (м, 3H), 2,38 (с, 3H). MS m/z 489,2 (M+1) ⁺ .	0,024
F44		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,03 (с, 1H), 9,46 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,07 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,84-7,76 (м, 2H), 7,55-7,46 (м, 2H), 7,11-7,15 (м, 1H), 3,07-3,37 (м, 5H), 2,37 (с, 3H), 1,68-1,80 (м, 3H), 1,23-1,59 (м, 6H). MS m/z 418,46 (M+1) ⁺ .	0,017

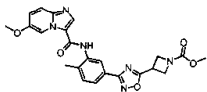
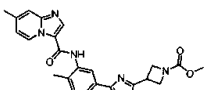
F45		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,48 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 9,08 (дд, $J=2,0$, 7,6 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,70 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,01 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,11 (т, $J=13,2$ Гц, 2H), 2,94 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,29 (м, 2H). MS m/z 443,1 (M+1) ⁺ .	0,09
F46		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,49 (м, 1H), 9,07 (дд, $J=2,0$, 7,6 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,81 (м, 2H), 7,70 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,01 (м, 1H), 3,91 (с, 4H), 2,02 (м, 4H). MS m/z 457,1 (M+1) ⁺ .	0,073
F47		MS m/z 481,54 (M+1) ⁺ .	0,047
F48		^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,54 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,36 (м, 2H), 7,81 (д, $J=7,9$	0,08

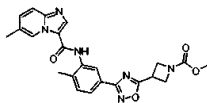
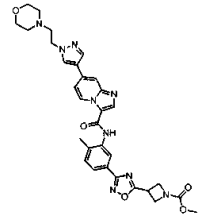
		<p>Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,41 (дд, J=8,9, 6,9 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,99 (т, J=6,1 Гц, 1H), 4,41 (м, 4H), 4,12 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,41 (с, 3H).</p> <p>MS m/z 433,2 (M+1)⁺.</p>	
F49		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,19 (с, 1H), 9,54-9,50 (м, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,06 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,89 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=1,8, 7,9 Гц, 1H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,50 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,32 (тд, J=1,6,9 Гц, 1H), 3,83 (дд, J=2,3, 1,1 Гц, 1H), 3,73 (дт, J=3,6, 10,9 Гц, 1H), 3,34 (тд, J=3,0, 10,8 Гц, 1H), 3,18 (дд, J=9,3, 11,1 Гц, 1H), 2,93 (кв.д, J=7,2, 15,6 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,15-2,05 (м, 1H), 1,88-1,78 (м, 1H), 1,64-1,44 (м, 2H), 1,30-1,41 (м, 1H).</p>	0,04

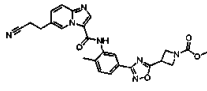
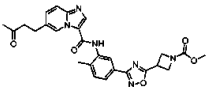
		MS m/z 418,46 (M+1) ⁺ .	
F50		MS m/z 439,0 (M+1) ⁺ .	0,077
F51		MS m/z 453,2 (M+1) ⁺ .	0,043
F52		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,27 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,08 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,01 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=1,7, 7,9 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=1,9, 9,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,39-4,10 (м, 6H), 3,59 (с, 3H), 2,37 (с, 3H). MS m/z 501,43 (M+1) ⁺ .	0,218
F53		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,16 (с, 1H), 9,51 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,10 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=5,4, 11,7 Гц, 2H), 7,69-7,63 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,29 (т, J=6,9, 1H), 4,37 (с, 3H), 4,27 (дд, J=5,4, 8,6	0,093

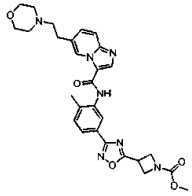
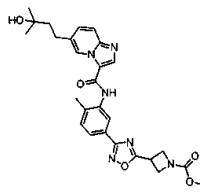
		Гц, 2H), 4,18 (с, 3H), 4,04 (кв., J=7,1 Гц, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H). MS m/z 447,46 (M+1) ⁺ .	
F54		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,15 (с, 1H), 9,49 (дд, J=2,5, 5,0 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,09 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,88 (ддд, J=3,4, 8,9, 9,6 Гц, 2H), 7,72-7,63 (м, 1H), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,34-4,24 (м, 1H), 4,23 (д, J=19,4 Гц, 2H), 3,60 (с, 3H), 2,35 (д, J=15,0 Гц, 3H). MS m/z 451,1 (M+1) ⁺ .	0,037
F55		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,13 (с, 1H), 9,48-9,46 (м, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,08 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,90-7,87 (м, 1H), 7,85 (дд, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,67-7,62 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,42-4,33 (м, 2H), 4,31-4,24 (м,	0,054

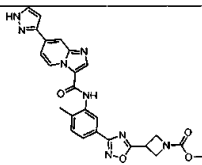
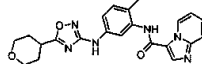
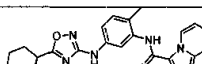
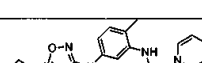
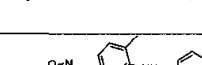
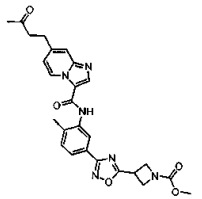
		^1H), 4,27-4,15 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,36 (с, 3H). MS m/z 451,42 (M+1) ⁺ .	
F56		MS m/z 513,2 (M+1) ⁺ .	0,006
F57		^1H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,25 (с, 1H), 9,64-9,61 (м, 1H), 9,75 (с, 1H), 8,33-8,30 (м, 1H), 8,10 (дд, J=1,6 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,46 (дд, 7,2,0, 7,6 Гц, 1H), 4,40-4,33 (м, 2H), 4,31-4,25 (м, 1H), 4,22-4,18 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,38 (с, 3H). MS m/z 501,43 (M+1) ⁺ .	0,13
F58		MS m/z 467,1 (M+1) ⁺ .	0,089
F59		^1H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,13 (с, 1H), 9,38-9,36 (м, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,11 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,86-7,82 (м, 2H), 7,63-7,60 (м,	0,033

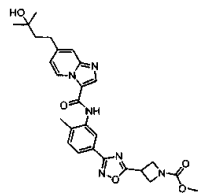
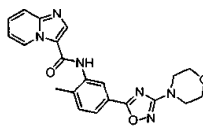
		^1H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,39-4,34 (м, 2H), 4,31-4,24 (м, 1H), 4,21-4,18 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,81-2,77 (м, 2H), 2,60-2,52 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,97-1,90 (м, 2H) MS m/z 500,52 ($M+1$) ⁺ .	
F60		^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 10,01 (с, 1H), 9,12 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,09 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,85 (дд, $J=1,6$, 7,8 Гц, 1H), 7,72 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J=2,4$, 9,6 Гц, 1H), 4,38 (уш.с, 2H), 4,32-4,25 (м, 1H), 4,20 (уш.с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,59 (с, 3H), 2,37 (с, 3H). MS m/z 463,1 ($M+1$) ⁺ .	0,028
F61		^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 9,97 (с, 1H), 9,33 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,09 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,83 (дд, $J=1,6$, 7,6 Гц, 1H),	0,026

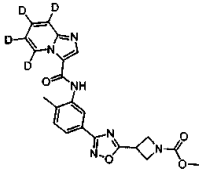
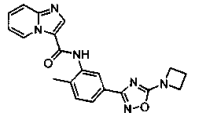
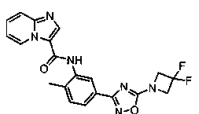
		7,58 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=1,6, 7,2 Гц, 1H), 4,39-4,33 (м, 2H), 4,31-4,24 (м, 1H), 4,22-4,16 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,36 (с, 3H). MS m/z 447,17 (M+1) ⁺ .	
F62		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,15 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=1,2, 9,2 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,39-4,34 (м, 2H), 4,31-4,24 (м, 1H), 4,22-4,17 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,37 (с, 3H). MS m/z 447,17 (M+1) ⁺ .	0,036
F63		MS m/z 467,1 (M+1) ⁺ .	0,013

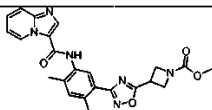
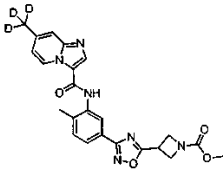
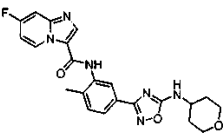
F64		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,08 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,12 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=2,0, 5,6 Гц, 1H), 7,82 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=1,6, 9,2 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,38-4,33 (м, 2H), 4,31-4,24 (м, 1H), 4,21-4,18 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,01 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,91 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,38 (с, 3H). MS m/z 486,18 (M+1) ⁺ .	0,064
F65		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,02 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,10 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,73 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=1,6, 9,2 Гц, 1H), 4,39-4,34 (м, 2H), 4,31-4,25 (м, 1H), 4,22-4,18 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,85 (с, 4H), 2,37 (с, 3H), 2,10	0,033

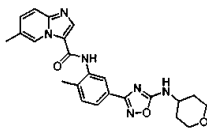
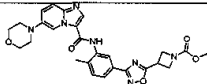
		(с, 3H). MS m/z 503,2 (M+1) ⁺ .	
F66		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,07 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,12 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,86-7,83 (м, 2H), 7,52-7,49 (м, 2H), 4,39-4,36 (м, 2H), 4,31-4,26 (м, 1H), 4,21-4,17 (м, 2H), 4,03-4,00 (м, 2H), 3,69-3,63 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,54-3,44 (м, 4H), 3,14-3,10 (м, 4H), 2,38 (с, 3H). MS m/z 546,24 (M+1) ⁺ .	0,05
F67		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,10 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,10 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,56-7,54 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,39-4,34 (м, 2H), 4,31-4,25 (м, 1H), 4,22-4,17 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,76-2,72 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,71-1,67 (с, 3H).	0,029

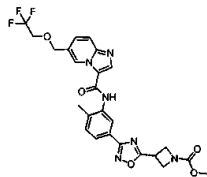
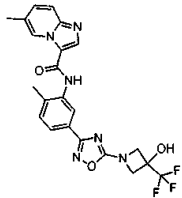
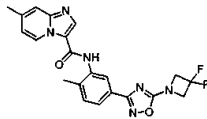
		(m, 2H), 1,15 (c, 6H). MS m/z 519,23 (M+1) ⁺ .	
F68		MS m/z 499,1 (M+1) ⁺ .	0,013
F69		MS m/z 419,1 (M+1) ⁺ .	0,039
F70		MS m/z 419,1 (M+1) ⁺ .	0,006
F71		MS m/z 405,2 (M+1) ⁺ .	0,011
F72		MS m/z 405,2 (M+1) ⁺ .	0,006
F73		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,24 (с, 1H), 9,44-9,41 (м, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,09 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32-7,29 (м, 1H), 4,39-4,35 (м, 2H), 4,31-4,24 (м, 1H), 4,21-4,17 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,98-2,91 (м, 4H), 2,37	0,03

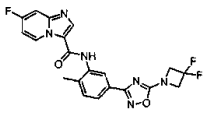
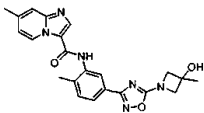
		(с, 3H), 2,13 (с, 3H). MS m/z 503,2 (M+1) ⁺ .	
F74		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,11 (с, 1H), 9,41-9,38 (м, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,84 (дд, J=1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,21-7,17 (м, 1H), 4,39-4,35 (м, 2H), 4,31-4,24 (м, 1H), 4,22-4,18 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,82-2,77 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,74-1,69 (м, 2H), 1,17 (с, 6H). MS m/z 519,23 (M+1) ⁺ .	0,051
F75		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,18 (с, 1H), 9,52-9,48 (м, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,88-7,83 (м, 2H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,54 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 3,72-3,69 (м, 4H), 3,41-3,38 (м, 4H), 2,39 (с, 3H). MS m/z 405,16 (M+1) ⁺ .	0,061

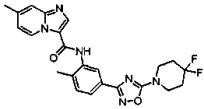
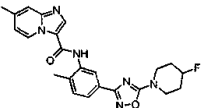
F76		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₄ -MeOH) δ 8,71 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,96 (дд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,48-4,44 (м, 2H), 4,32-4,29 (м, 2H), 4,24-4,19 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 2,42 (с, 3H). MS m/z 438,1 (M+1) ⁺ .	0,051
F77		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,10 (с, 1H), 9,51-9,48 (м, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,94 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,86-7,83 (м, 1H), 7,71 (дд, J=1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,64-7,60 (м, 1H), 7,43 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,27-7,24 (м, 1H), 4,26-4,22 (м, 4H), 2,48-2,40 (м, 2H), 2,34 (с, 3H). MS m/z 374,15 (M+1) ⁺ .	0,132
F78		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,16 (с, 1H), 9,52-9,50 (м, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,97 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,90-7,87 (м, 1H), 7,74 (дд, J=1,6, 7,6 Гц, 1H),	0,055

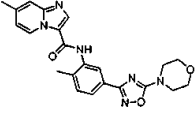
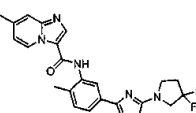
		7,71-7,67 (м, 1H), 7,46 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,33-7,30 (м, 1H), 4,78-4,72 (м, 4H), 2,35 (с, 3H). MS m/z 410,13 (M+1) ⁺ .	
F79		MS m/z 447,1 (M+1) ⁺ .	0,037
F80		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ 9,71 (д, J=7,2 Гц, 1H), 9,15 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,95 (дд, J=1,2, 8,2 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,48 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,46 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,39 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,37 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,16 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,77 (с, 3H) MS m/z 450,1 (M+1) ⁺ .	0,044
F81		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ - ДМСО) δ 10,11 (с, 1H), 9,51-9,47 (м, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,55-8,53 (м, 1H), 7,90 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,74-7,70 (м, 2H), 7,43 (д, J=8,0	0,084

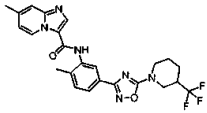
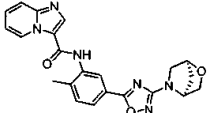
		<p>Гц, 1H), 7,30-7,26 (м, 1H), 3,89-3,84 (м, 2H), 3,79-3,71 (м, 1H), 3,43-3,37 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,93-1,89 (м, 2H), 1,58-1,48 (м, 2H). MS m/z 436,17 (M+1)⁺.</p>	
F82		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆- ДМСО) δ 10,15 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,54 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,92 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,81 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,60-7,57 (м, 1H), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,89-3,84 (м, 2H), 3,79-3,72 (м, 1H), 3,43-3,37 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,93- 1,89 (м, 2H), 1,58- 1,48 (м, 2H). MS m/z 432,19 (M+1)⁺.</p>	0,055
F83		MS m/z 518,2 (M+1) ⁺ .	0,04

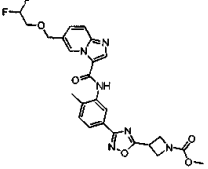
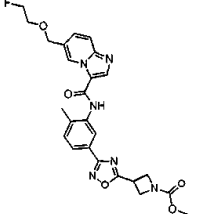
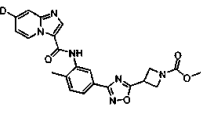
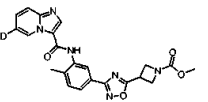
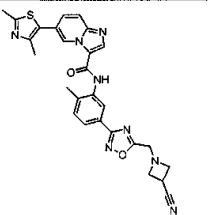
F84		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,13 (с, 1H), 9,52 (м, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,12 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,83-7,87 (м, 2H), 7,58 (дд, J=1,6, 9,6 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,37 (м, 2H), 4,22-4,32 (м, 1H), 4,12-4,21 (м, 4H), 3,60 (с, 3H), 2,38 (с, 3H). MS m/z 545,1 (M+1) ⁺ .	0,038
F85		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,11 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,97 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,45 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,54-4,51 (м, 2H), 4,33-4,30 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,35 (с, 3H). MS m/z 472,15 (M+1) ⁺ .	0,026
F86		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,21 (с, 1H), 9,43-9,42 (м, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,97 (д, J=1,6 Гц,	0,093

		<p>1H), 7,75-7,73 (м, 2H), 7,46 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,29-7,27 (м, 1H), 4,78-4,71 (м, 4H), 2,52 (с, 3H), 2,35 (с, 3H). MS m/z 424,15 (M+1)⁺.</p>	
F87		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 10,04 (с, 1H), 9,49-9,46 (м, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,95 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,71-7,67 (м, 1H), 7,45 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,26-7,22 (м, 1H), 4,78-4,71 (м, 4H), 2,34 (с, 3H). MS m/z 428,12 (M+1)⁺.</p>	0,091
F88		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 9,94 (с, 1H), 9,33-9,31 (м, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,93 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=1,6, 7,2 Гц, 1H), 5,89 (с, 1H), 4,12-4,07 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,45 (с, 3H).</p>	0,062

		MS m/z 418,18 (M+1) ⁺ .	
F89		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 9,95 (с, 1H), 9,33-9,31 (м, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,95 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=1,6, 7,2 Гц, 1H), 3,77-3,74 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,20-2,10 (м, 4H). MS m/z 452,18 (M+1) ⁺ .	0,031
F90		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 9,95 (с, 1H), 9,33-9,31 (м, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,93 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=2,0, 7,2 Гц, 1H), 5,02-4,86 (м, 1H), 3,72-3,62 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,06-1,94 (м, 2H), 1,87-1,81 (м, 2H). MS m/z 434,19 (M+1) ⁺ .	0,033

F91		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 9,95 (с, 1H), 9,93-9,31 (м, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,94 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=2,0, 7,2 Гц, 1H), 3,73-3,71 (м, 4H), 3,61-3,58 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,33 (с, 3H). MS m/z 418,18 (M+1) ⁺ .	0,064
F92		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 9,96 (с, 1H), 9,93-9,31 (м, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,94 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,43 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=1,6, 7,2 Гц, 1H), 4,05-3,99 (м, 2H), 3,85-3,81 (м, 2H), 2,64-2,54 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,33 (с, 3H). MS m/z 438,16 (M+1) ⁺ .	0,021

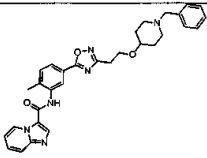
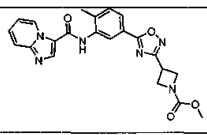
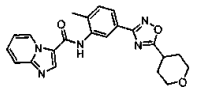
F93		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 9,96 (с, 1H), 9,33-9,31 (м, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,92 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,43 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=1,6, 7,2 Гц, 1H), 4,17-4,13 (м, 1H), 4,01-3,96 (м, 1H), 3,30-3,21 (м, 2H), 2,82-2,74 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,00-1,97 (м, 1H), 1,84-1,81 (м, 1H), 1,64-1,56 (м, 2H). MS m/z 484,18 (M+1) ⁺ .	0,048
F94		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,21 (с, 1H), 9,53-9,51 (м, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,10 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,91-7,88 (м, 1H), 7,85 (дд, J=1,2, 5,6 Гц, 1H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,54 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,34-7,32 (м, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,54 (с, 1H), 3,77-3,74 (м, 2H), 3,48-3,46 (м, 1H), 3,29-	0,092

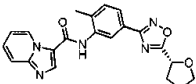
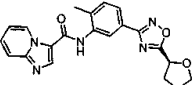
		3,27 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 1,96-1,94 (м, 1H), 1,88-1,86 (м, 1H). MS m/z 416,16 (M+1) ⁺ .	
F95		MS m/z 527,1 (M+1) ⁺ .	0,019
96		MS m/z 509,1 (M+1) ⁺ .	0,026
F97		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₄ -MeOD) δ 9,53 (дд, J=0,8, 7,2 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,16 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,49 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=0,8, 7,2 Гц, 1H), 4,47 (м, 2H), 4,33 (м, 2H), 4,24 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,43 (с, 3H). MS m/z 434,1 (M+1) ⁺ .	0,044
F98		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₄ -MeOD) δ 9,53 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,16 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=0,8, 8,8 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=1,2, 8,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,47 (м, 2H), 4,33 (м, 2H), 4,24 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,43 (с, 3H). MS m/z 434,1 (M+1) ⁺ .	0,043
F99		MS m/z 525,1 (M+1) ⁺ .	0,049

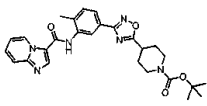
*20% FBS, иначе 1% FBS.

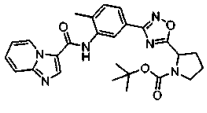
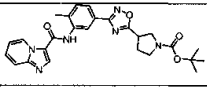
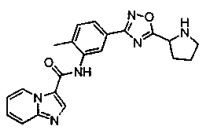
Репрезентативные соединения формул (I) и (II) со значениями IC_{50} в отношении ингибирования киназы c-kit выше 100 нМ, и полученные с использованием способов, описанных выше, приведены в табл. 2.

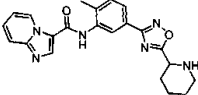
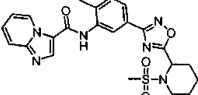
Таблица 2

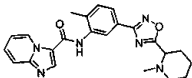
Номер соединения	Структура	Физические данные	c-kit (Мо7е) мкМ
F100		MS m/z 537,2 (M+1) ⁺ .	0,198
F101		MS m/z 433,2 (M+1) ⁺ .	0,332
F102		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₄ -MeOH) δ 9,73 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,15-8,14 (м, 1H), 7,98-7,92 (м, 3H), 7,53-7,49 (м, 2H), 4,03 (ддд, J=12,4, 4 Гц, 2H), 3,61 (ддд, J=12,12, 4 Гц, 2H), 3,40-3,30 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,11-2,07 (м, 2H), 2,02-1,96 (м, 2H). MS m/z 404,1 (M+1) ⁺ .	0,286

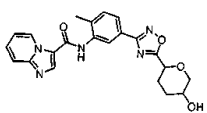
F103		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₄ -MeOH) δ 9,77 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16-8,15 (м, 1H), 8,07-8,03 (м, 2H), 7,95-7,93 (м, 1H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,50 (д, J=8 Гц, 1H), 4,85 (дд, J=10,4, 2,8 Гц, 1H), 4,08 (д, J=11,6, 1H), 3,70 (ддд, J=11,6, 3,2, 3,2 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,11-2,07 (м, 1H), 2,01-1,87 (м, 1H), 1,82-1,63 (м, 2H). MS m/z 390,1 (M+1) ⁺ .	0,229*
F104		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₄ -MeOH) δ 9,77 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16-8,15 (м, 1H), 8,07-8,03 (м, 2H), 7,95-7,93 (м, 1H),	0,224*

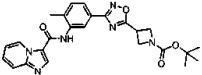
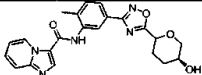
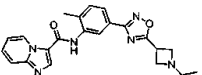
		<p>7,59-7,55 (м, 1H), 7,50 (д, J=8 Гц, 1H), 4,85 (дд, J=10,4, 2,8 Гц, 1H), 4,08 (д, J=11,6, 1H), 3,70 (ддд, J=11,6, 3,2, 3,2 Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,11-2,07 (м, 1H), 2,01-1,87 (м, 1H), 1,82-1,63 (м, 2H).</p> <p>MS m/z 390,1 (M+1)⁺.</p>	
F105		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₄-MeOH) δ 9,73-9,68 (м, 1H), 8,73-8,70 (м, 1H), 8,16-8,14 (м, 1H), 7,97-7,87 (м, 3H), 7,51-7,39 (м, 2H), 4,12-4,07 (м, 1H), 3,54-3,50 (м, 2H), 3,23-3,20 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,20-2,04 (м, 2H), 1,86-1,79 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).</p> <p>MS m/z 303,1</p>	0,505

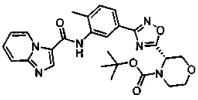
		(M+1) ⁺ .	
F106		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₄ -MeOH) δ 9,73-9,76 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,15-8,13 (м, 1H), 8,06-8,00 (м, 2H), 7,95-7,91 (м, 1H), 7,58-7,48 (м, 2H), 5,12 (дд, J=8,0, 4,0, Гц, 1H), 3,69-3,63 (м, 1H), 3,56-3,50 (м, 1H), 2,51-2,39 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,18-2,03 (м, 3H), 1,28 (с, 9H). MS m/z 489,2 (M+1) ⁺ .	0,935
F107		MS m/z 489,2 (M+1) ⁺ .	0,912
F108		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₄ -MeOH) δ 9,73-9,76 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,15-8,13 (м, 1H), 8,06-8,00 (м, 2H), 7,95-7,91 (м, 1H), 7,58-7,48 (м, 2H).	0,648*

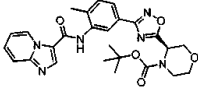
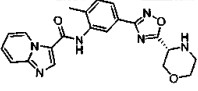
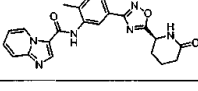
		<p>5,12 (дд, J=8,0, 4,0, Гц, 1H), 3,63-3,60 (м, 1H), 3,48-3,43 (м, 1H), 2,49-2,35 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,10-2,05 (м, 3H).</p> <p>MS m/z 489,2 (M+1)⁺.</p>	
F109		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₄-MeOH) δ 9,73 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,79-8,70 (м, 1H), 8,15 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03-7,94 (м, 3H), 7,60-7,50 (м, 2H), 5,58 (м, 1H), 3,98-3,90 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,01-1,95 (м, 2H), 1,75-1,68 (м, 2H), 1,50-1,30 (м, 2H).</p> <p>MS m/z 403,2 (M+1)⁺.</p>	0,215
F110		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₄-MeOH) δ 9,77 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,14-8,13</p>	0,227*

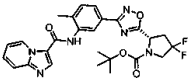
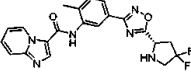
		<p>(м, 1H), 8,04-8,03 (м, 2H), 7,95-7,93 (м, 1H), 7,57 (ддд, J=6,8, 6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,0, 1H), 5,54 (д, J=4,4 Гц, 1H), 3,83-3,80 (м, 1H), 3,65-3,55 (м, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,80-1,71 (м, 2H), 1,61-1,40 (м, 4H).</p> <p>MS m/z 481,2 (M+1)⁺.</p>	
F111		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₄-MeOH) δ 9,76 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,14-8,13 (м, 1H), 8,04-8,03 (м, 2H), 7,95-7,93 (м, 1H), 7,57 (ддд, J=6,8, 6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,0, 1H), 5,01-4,98 (м, 1H), 3,75-3,72 (м, 1H), 3,37-</p>	0,243

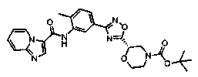
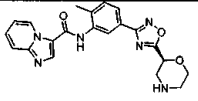
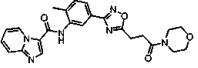
		<p>3,30 (м, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,46-2,38 (м, 2H), 2,21-216 (м, 1H), 2,07- 1,90 (м, 2H), 1,82-1,74 (м, 1H). MS m/z 417,2 (M+1)⁺.</p>	
F112		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₄-MeOH) δ 9,76 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,14-8,13 (м, 1H), 8,04- 8,03 (м, 2H), 7,95-7,93 (м, 1H), 7,57 (ддд, J=6,8, 6,8, 1,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,0, 1H), 4,79 (дд, J=10,4, 2,4 Гц, 1H), 4,10-4,05 (м, 1H), 3,75- 3,70 (м, 1H), 3,38-3,31 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,28-2,19 (м, 2H), 2,04- 1,95 (м, 1H), 1,70-1,60 (м, 1H).</p>	0,227

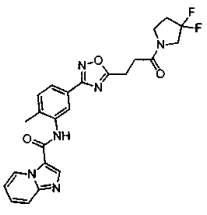
		MS m/z 420,1 (M+1) ⁺ .	
F113		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,17 (с, 1H), 9,51 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,86 (дт, J=12,2,0 Гц, 2H), 7,68 (т, J=8,0, 1H), 7,51 (д, J=8 Гц, 1H), 7,31 (тд, J=6,8, 0,8 Гц, 1H), 4,06-4,38 (м, 5H) 2,37 (с, 3H), 1,40 (с, 9H). MS m/z 476,2 (M+1) ⁺ .	0,623
F114			0,183
F115		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,14 (с, 1H), 9,51-9,49 (м, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,10 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,86-7,84 (м, 2H), 7,66-7,61 (м, 1H), 7,51 (д,	0,464

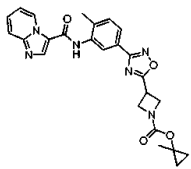
		$J=8,0$ Гц, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 4,60-4,56 (м, 1H), 4,43- 4,40 (м, 1H), 4,31-4,25 (м, 2H), 4,12-4,10 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,80 (с, 3H). MS m/z 417,43 (M+1) ⁺ .	
F116		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,19 (с, 1H), 9,52- 9,49 (м, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,89-7,85 (м, 1H), 7,82 (дд, $J=1,2$, 7,6 Гц, 1H), 7,69-7,64 (м, 1H), 7,52 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 5,44- 5,41 (м, 1H), 4,35-4,32 (м, 2H), 3,87-3,82 (м, 2H), 3,74- 3,70 (м, 1H), 3,53-3,48 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,45 (с, 9H).	0,792

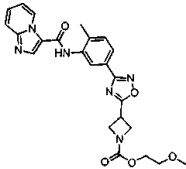
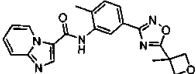
		MS m/z 505,54 (M+1) ⁺ .	
F117		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,19 (с, 1H), 9,52-9,48 (м, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,89-7,85 (м, 1H), 7,82 (дд, J=1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,68-7,64 (м, 1H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 5,44-5,41 (м, 1H), 4,35-4,31 (м, 2H), 3,87-3,83 (м, 2H), 3,74-3,70 (м, 1H), 3,53-3,47 (м, 1), 2,37 (с, 3H), 1,44 (с, 9H).	0,629
F118		MS m/z 405,42 (M+1) ⁺ .	0,936
F119		MS m/z 417,43 (M+1) ⁺ .	0,434

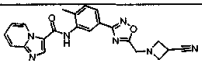
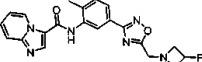
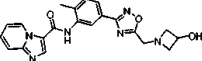
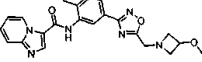
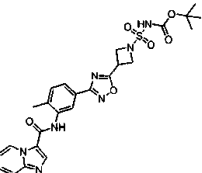
F120		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,16 (с, 1H), 9,51-9,48 (м, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,87-7,82 (м, 2H), 7,67-7,63 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,30-7,27 (м, 1H), 5,48-5,43 (м, 1H), 3,96-3,90 (м, 3H), 3,18-3,06 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,30 (с, 9H). MS m/z 525,40 (M+1) ⁺ .	0,311
F121		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,11 (с, 1H), 9,49-9,47 (м, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,09 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,85-7,82 (м, 2H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,25-7,22 (м, 1H), 4,97-4,93 (м, 1H), 3,40-3,34 (м, 2H),	0,205

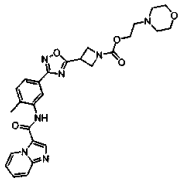
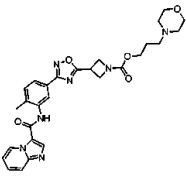
		2,94-2,68 (м, 2H), 2,37 (с, 3H). MS m/z 425,40 (M+1) ⁺ .	
F122		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,16 (с, 1H), 9,52- (м, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,88-7,83 (м, 2H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 5,08-5,05 (м, 1H), 3,94-3,89 (м, 2H), 3,71-3,60 (м, 3H), 3,26-3,19 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 1,40 (с, 9H). MS m/z 505,54 (M+1) ⁺ .	0,296
F123		MS m/z 405,42 (M+1) ⁺ .	0,527
F124		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,14 (с, 1H), 9,46 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H),	0,426

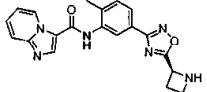
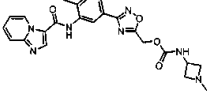
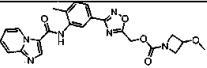
		<p>1H), 7,99 (с, 1H), 7,83 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,75 (дт, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8 Гц, 1H), 7,28 (т, J=7,2 Гц, 1H), 3,53 (т, J=4,4, Гц, 2H), 3,46 (т, J=4,4, Гц, 2H), 3,43 (т, J=4,4, Гц, 2H), 3,35 (т, J=4,4, Гц, 2H), 2,30 (с, 3H). MS m/z 461,49 (M+1)⁺.</p>	
F125		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 10,15 (с, 1H), 9,50 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,68 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,65 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8 Гц, 1H), 7,29 (т, J=6,8 Гц, 1H),</p>	0,426

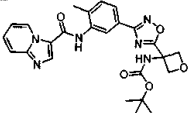
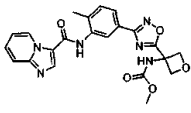
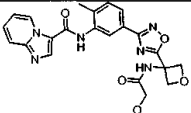
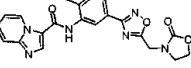
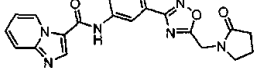
		<p>3,95-4,05 (м, 2H), 3,25-3,63 (м, 4H), 3,50 (т, J=7,6 Гц, 2H), 3,15 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,68 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H).</p> <p>MS m/z 481,47 (M+1)⁺.</p>	
F126		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,16 (с, 1H), 9,52 (дт, J=7,2, 1,2 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,09 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,84-7,89 (м, 2H), 7,67 (т, J=8,0, 1H), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 (тд, J=7,2, 0,8 Гц, 1H), 4,11-4,34 (м, 5H), 2,37 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 0,76-0,81 (м, 2H), 0,57-0,62 (м, 2H).</p> <p>MS m/z 473,50 (M+1)⁺.</p>	0,891

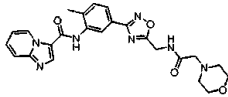
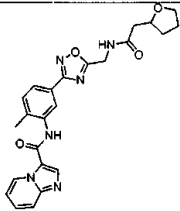
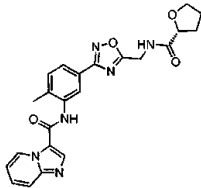
F127		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,19 (с, 1H), 9,52 (д, J=6,9, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,76-7,91 (м, 2H), 7,72-7,62 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,1, 1H), 7,30 (д, J=6,9, 1H), 4,32-4,23 (м, 2H), 4,14-4,08 (м, 3H), 3,53-3,46 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 2,37 (с, 4H). MS m/z 477,48 (M+1) ⁺ .	0,517
F128		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,24 (с, 1H), 9,52 (дд, J=7,5, 1,1 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,69 (м, 2H), 7,51 (м, 1H), 7,31 (дд, J=6,3, 1,6 Гц, 1H), 7,31 (м, 1H), 4,12 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,98 (д, J=10,7 Гц, 1H),	0,14

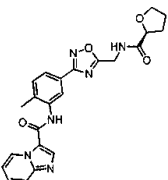
		3,76 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,5 (с, 3H). MS m/z 390,2 (M+1) ⁺ .	
F129		MS m/z 414,1 (M+1) ⁺ .	0,31
F130		MS m/z 407,1 (M+1) ⁺ .	0,127
F131		MS m/z 405,2 (M+1) ⁺ .	0,738
F132		MS m/z 419,1 (M+1) ⁺ .	0,283
F133		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 11,27 (с, 1H), 10,25 (с, 1H), 9,55- 9,51 (м, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,07 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,93- 7,89 (м, 1H), 7,85 (дд, J=1,6, 8,0 ГГц, 1H), 7,75-7,71 (м, 1H), 7,52 (д, J=8,4 ГГц, 1H), 7,37-7,34 (м, 1H), 4,37-4,32 (м, 5H), 2,38 (с, 3H), 1,38 (с, 9H). MS m/z 554,59	0,138

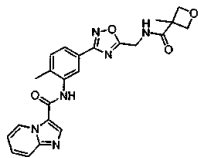
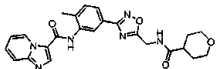
		(M+1) ⁺ .	
F134		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,08 (с, 1H), 9,48 (д, J=6,9, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,87-7,79 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,2, 1H), 7,23 (с, 1H), 4,24-4,18 (м, 1H), 4,16-4,12 (м, 2H), 4,05-4,01 (м, 2H), 3,31-3,38 (м, 12H), 2,37 (с, 3H). MS m/z 532,56 (M+1) ⁺ .	0,892
F135		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,12 (с, 1H), 9,46 (д, J=7,0, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,07 (д, J=1,6, 1H), 7,93-7,83 (м, 2H), 7,67-7,57 (м, 1H), 7,48 (д, J=8,1, 1H), 7,24 (т, J=6,9, 1H), 4,24-4,18 (м, 1H), 4,16-4,12 (м, 2H), 4,05-	0,75

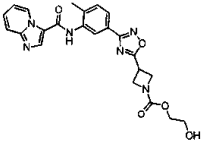
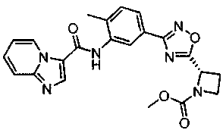
		4,01 (м, 2H), 3,31-3,38 (м, 14H), 2,37 (с, 3H) 1,98-1,88 (м, 2H). MS m/z 546,59 (M+1) ⁺ .	
F136		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,48 (с, 1H), 9,57 (д, J=7,0, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,97 (д, J=9,0, 1H), 7,94-7,87 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,56 (д, J=8,1, 1H), 7,42 (с, 1H), 5,96-5,80 (м, 1H), 4,19-4,02 (м, 3H), 3,00 (с, 1H), 2,88 (с, 1H), 2,40 (с, 3H). MS m/z 375,40 (M+1) ⁺ .	0,543
F137		MS m/z 462,2 (M+1) ⁺ .	0,792
F138		MS m/z 463,1 (M+1) ⁺ .	0,27

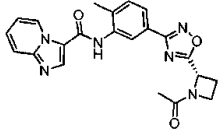
F139		MS m/z 491,2 (M+1) ⁺ .	0,139
F140		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,46 (м, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,81 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,98 (дт, J=0,8, 6,8 Гц, 1H), 5,12 (м, 2H), 4,91 (м, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,36 (с, 3H). MS m/z 449,0 (M+1) ⁺ .	0,103
F141		MS m/z 463,1 (M+1) ⁺ .	0,7
F142		MS m/z 419,41 (M+1) ⁺ .	0,578
F143		MS m/z 417,43 (M+1) ⁺ .	0,314

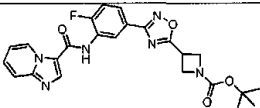
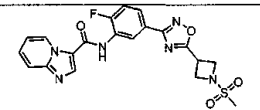
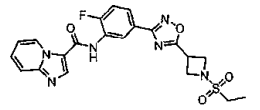
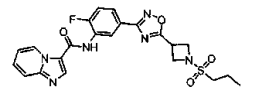
F144		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,05 (с, 1H), 9,46 (д, J=6,9, 2H), 8,63 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,88-7,73 (м, 2H), 7,51 (д, J=8,2, 2H), 7,22 (с, 1H), 4,77 (д, J=5,7, 2H), 4,17-4,08 (м, 2H), 3,4-3,98 (м, 10H), 2,37 (с, 3H). MS m/z 476,50 (M+1) ⁺ .	0,963
F145		MS m/z 461,49 (M+1) ⁺ .	0,447
F146		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,15 (с, 1H), 9,51 (д, J=6,9, 1H), 8,68 (с, 2H), 8,07 (с, 1H), 7,88-7,73 (м, 2H), 7,69-7,60 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,1, 1H), 7,29 (т, J=6,9,	0,187

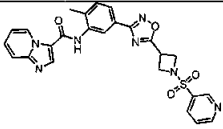
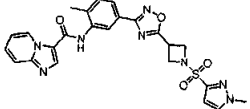
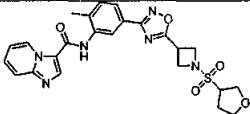
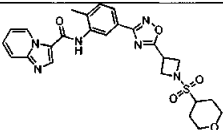
		<p>1H), 4,62 (д, J=5,9, 2H), 4,32 (м, 2H), 3,94 (м, 2H), 3,80 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,10-2,15 (м, 1H), 1,96-1,76 (м, 3H).</p> <p>MS m/z 447,46 (M+1)⁺.</p>	
F147		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,15 (с, 1H), 9,51 (д, J=6,9, 1H), 8,68 (с, 2H), 8,07 (с, 1H), 7,88-7,73 (м, 2H), 7,69-7,60 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,1, 1H), 7,29 (т, J=6,9, 1H), 4,62 (д, J=5,9, 2H), 4,32 (м, 2H), 3,94 (м, 2H), 3,80 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,10-2,15 (м, 1H), 1,96-1,76 (м, 3H).</p> <p>MS m/z 447,46 (M+1)⁺.</p>	0,232

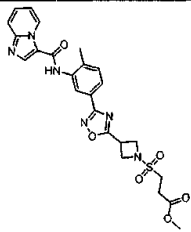
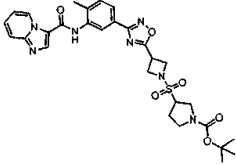
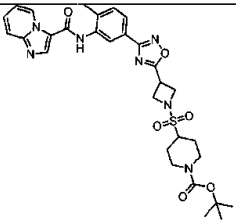
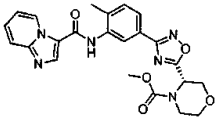
F148		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,14 (с, 1H), 9,50 (д, J=7,0, 1H), 8,81 (т, J=5,7, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,08 (д, J=1,7, 1H), 7,87-7,77 (м, 2H), 7,68-7,60 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,1, 1H), 7,28 (т, J=6,9, 1H), 4,75 (д, J=5,9, 2H), 4,66 (д, J=5,9, 2H), 4,27-4,34 (м, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,54 (с, 3H). MS m/z 447,46 (M+1) ⁺ .	0,15
F149		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,13 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,87-7,77 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,51 (д, J=8,1, 1H), 7,28 (с, 1H), 4,61 (д, J=5,7, 2H), 3,85 (т, J=5,7, 2H),	0,684

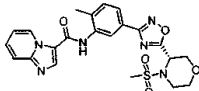
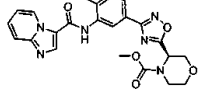
		3,32 (т, J=5,7, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,07 (с, 1H), 1,60-1,71 (м, 4H). MS m/z 461,49 (M+1) ⁺ .	
F150		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,10 (с, 1H), 9,49 (д, J=6,9, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,87-7,77 (м, 2H), 7,68-7,58 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,1, 1H), 7,25 (с, 1H), 4,63 (д, J=5,7, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,31 (с, 2H), 1,19 (с, 6H). MS m/z 463,46 (M+1) ⁺ .	0,718
F151		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,18 (с, 1H), 9,53-9,50 (м, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,09 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,89-7,84 (м, 2H), 7,69-7,65 (м,	0,357

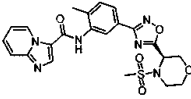
		<p>1H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 5,60 (с, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,56 (с, 3H), 2,79-2,63 (м, 1H), 2,56-2,53 (м, 1H), 2,38 (с, 3H).</p> <p>MS m/z 433,43 (M+1)⁺.</p>	
F152		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,17 (с, 1H), 9,52-9,50 (м, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,10-8,08 (м, 1H), 7,88-7,83 (м, 2H), 7,68-7,64 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 5,52-5,48 (м, 1H), 4,31-4,20 (м, 2H), 3,97-3,93 (м, 1H), 2,77-2,67 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,84 (с, 3H).</p> <p>MS m/z 417,43 (M+1)⁺.</p>	0,738

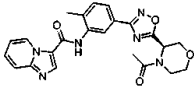
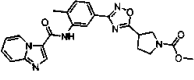
F153		MS m/z 479,2 (M+1) ⁺ .	0,997
F154		MS m/z 457,1 (M+1) ⁺ .	0,472
F155		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,50 (д, J=2 Гц, 1H), 9,09 (дд, J=2, 7,2 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,22 (дд, J=8,8, 10,4 Гц, 1H), 7,02 (дт, J=0,8, 6,8 Гц, 1H), 4,34 (м, 4H), 4,07 (м, 1H), 3,00 (кв., J=7,6 Гц, 2H), 1,35 (т, J=7,6 Гц, 3H). MS m/z 471,2 (M+1) ⁺ .	0,12
F156		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,50 (м, 1H), 9,10 (дд, J=2, 7,2 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,84	0,124

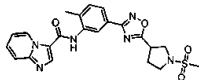
		(м, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,22 (дд, J=8,8, 10,4 Гц, 1H), 7,09 (дт, J=1,2, 6,8 Гц, 1H), 4,33 (м, 4H), 4,05 (м, 1H), 2,95 (м, 2H), 1,81 (м, 2H), 1,22 (т, J=7,2 Гц, 3H) . MS m/z 485,2 (M+1) ⁺ .	
F157		MS m/z 516,2 (M+1) ⁺ .	0,153
F158		MS m/z 519,2 (M+1) ⁺ .	0,527
F159		MS m/z 509,2 (M+1) ⁺ .	0,157
F160		MS m/z 523,2 (M+1) ⁺ .	0,38

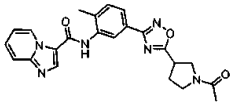
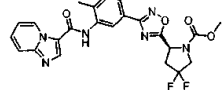
F161		MS m/z 525,2 (M+1) ⁺ .	0,145
F162		MS m/z 608,3 (M+1) ⁺ .	0,249
F163		MS m/z 622,4 (M+1) ⁺ .	0,185
F164		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,21 (с, 1H), 9,51 (д, J=7,0, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,04 (д, J=1,7, 1H), 7,89-7,81 (м, 2H), 7,70-7,62 (м, 1H), 7,52 (д, J=8,1, 1H), 7,29 (т, J=6,9, 1H), 5,53 (с, 1H), 4,34 (д, J=12,0, 1H), 3,86 (м, 3H),	0,269

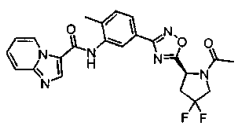
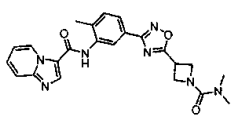
		<p>3,69 (м, 3H), 3,52 (м, 1H), 3,39-3,11 (м, 2H), 2,37 (с, 3H). MS m/z 464,46 (M+1)⁺.</p>	
F165		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,17 (с, 1H), 9,49 (д, J=6,9, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,85 (д, J=9,3, 2H), 7,66-7,59 (м, 1H), 7,53 (д, J=8,1, 1H), 7,27 (т, J=6,9, 1H), 5,40 (с, 1H), 4,31 (д, J=11,7, 1H), 3,89 (д, J=11,9, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,51-3,44 (м, 1H), 3,16 (с, 3H), 2,37 (с, 3H). MS m/z 483,51 (M+1)⁺.</p>	0,362
F166		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,19 (с, 1H), 9,50 (д, J=6,9, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,03 (с, 1H),</p>	0,163

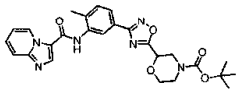
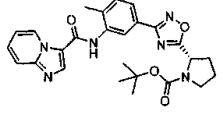
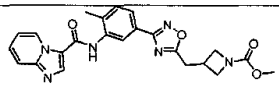
		<p>7,89-7,84 (м, 2H), 7,68-7,61 (м, 1H), 7,52 (д, J=8,1, 1H), 7,28 (т, J=6,9, 1H), 5,53 (с, 1H), 4,34 (д, J=12,0, 1H), 3,86 (м, 3H), 3,69 (м, 3H), 3,52 (м, 1H), 3,39-3,11 (м, 2H), 2,37 (с, 3H).</p> <p>MS m/z 463,46 (M+1)⁺.</p>	
F167		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,16 (с, 1H), 9,49 (д, J=7,0, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,84 (д, J=9,3, 2H), 7,66-7,59 (м, 1H), 7,53 (д, J=8,1, 1H), 7,27 (т, J=6,9, 1H), 5,40 (с, 1H), 4,31 (д, J=11,7, 1H), 3,89 (д, J=11,9, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,50-3,43 (м, 1H), 3,16 (с, 3H), 2,36</p>	0,102

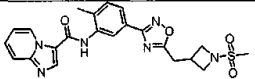
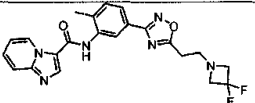
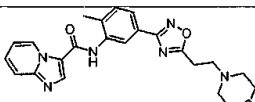
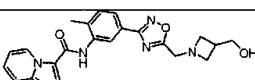
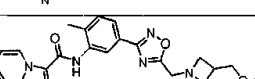
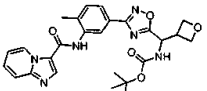
		(с, 3H). MS m/z 483,51 (M+1) ⁺ .	
F168		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,23 (д, J=5,8, 1H), 9,51 (д, J=6,9, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,91-7,81 (м, 2H), 7,72-7,64 (м, 1H), 7,52 (д, J=8,0, 1H), 7,31 (т, J=6,9, 1H), 5,61 (с, 1H), 4,31-4,45 (м, 1H), 3,93-3,76 (м, 3H), 3,60-3,39 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,14 (с, 3H). MS m/z 447,46 (M+1) ⁺ .	0,358
F169		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,18 (с, 1H), 9,51 (д, J=6,9, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,06 (д, J=1,7, 1H), 7,90-7,79 (м, 2H), 7,70-7,64 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,1, 1H), 7,30 (т,	0,132

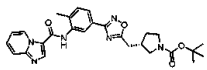
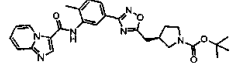
		$J=6,5, \quad 1H),$ $3,88-3,94 \quad (m,$ $1H), \quad 3,74-3,85$ $(m, \quad 1H), \quad 3,64-$ $3,71 \quad (m, \quad 1H),$ $3,54-3,63 \quad (m,$ $3H), \quad 3,52-3,42$ $(m, \quad 2H), \quad 2,36$ $(c, \quad 3H).$ MS $m/z \quad 447,46$ $(M+1)^+.$	
F170		$^1H \text{ ЯМР (400 МГц,}$ $d_6\text{-DMCO) } \delta \quad 10,14$ $(c, \quad 1H), \quad 9,50$ $(д, \quad J=6,9, \quad 1H),$ $8,67 \quad (c, \quad 1H),$ $8,08 \quad (д, \quad J=1,7,$ $1H), \quad 7,89-7,84$ $(m, \quad 2H), \quad 7,67-$ $7,61 \quad (m, \quad 1H),$ $7,51 \quad (д, \quad J=8,1,$ $1H), \quad 7,28 \quad (т,$ $J=6,9, \quad 1H),$ $4,02-3,93 \quad (m,$ $2H), \quad 3,74-3,85$ $(m, \quad 1H), \quad 3,51-$ $3,55 \quad (m, \quad 1H),$ $3,41-3,45 \quad (m,$ $2H), \quad 2,98 \quad (c,$ $3H), \quad 2,37 \quad (c,$ $3H), \quad 2,33-2,22$ $(m, \quad 1H).$ MS $m/z \quad 465,51$ $(M+1)^+.$	0,137

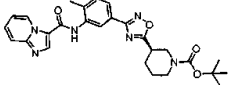
F171		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,21 (с, 1H), 9,52 (д, J=6,9, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,06 (д, J=1,6, 1H), 7,87 (дд, J=8,4, 2H), 7,71 (т, J=8,0, 1H), 7,51 (д, J=7,9, 1H), 7,33 (т, J=6,9, 1H), 3,34-4,02 (м, 6H), 2,37 (с, 4H), 1,97 (с, 3H). MS m/z 431,46 (M+1) ⁺ .	0,24
F172		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,18 (с, 1H), 9,51 (д, J=6,9, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,05 (д, J=1,6, 1H), 7,89-7,84 (м, 2H), 7,70-7,63 (м, 1H), 7,52 (д, J=8,1, 1H), 7,29 (т, J=6,9, 1H), 5,54 (с, 1H), 3,90-4,10 (м, 2H), 3,61-3,71 (м, 2H), 3,22-3,01 (м, 1H), 2,88-	0,122

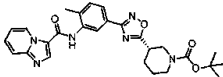
		2,76 (м, 1H), 2,37 (с, 3H). MS m/z 483,44 (M+1) ⁺ .	
F173		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,19 (д, J=11,4, 1H), 9,50 (д, J=6,9, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,91-7,77 (м, 2H), 7,71- 7,61 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,1, 1H), 7,29 (т, J=6,6, 1H), 5,51-5,60 (м, 1H), 4,20-4,29 (м, 2H), 3,01- 3,08 (м, 1H), 2,71-2,91 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,01-2,09 (м, 3H). MS m/z 467,44 (M+1) ⁺ .	0,212
F174		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,13 (с, 1H), 9,50 (д, J=6,9, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,85 (д, J=9,3, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,51 (д,	0,831

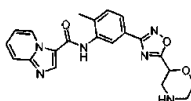
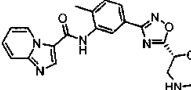
		$J=8,1, 1H), 7,26$ $(c, 1H), 4,32$ $(t, J=7,9, 2H),$ $4,16 (d, J=5,6,$ $2H), 2,78 (c,$ $6H), 2,38 (c,$ $3H).$ MS m/z 446,47 $(M+1)^+.$	
F175		1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMCO) δ 10,15 $(c, 1H), 9,51$ $(d, J=6,9, 1H),$ $8,68 (c, 1H),$ $8,10 (c, 1H),$ $7,85 (t, J=8,1,$ $2H), 7,65 (c,$ $1H), 7,52 (d,$ $J=8,1, 1H), 7,28$ $(c, 1H), 5,03-$ $5,10 (m, 1H),$ $3,28-3,84 (m,$ $6H), 2,37 (c,$ $3H), 1,40 (c,$ $9H).$ MS m/z 505,54 $(M+1)^+.$	0,728
F176		MS m/z 489,54 $(M+1)^+.$	0,452
F177		MS m/z 447,1 $(M+1)^+.$	0,398

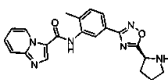
F178		MS m/z 467,1 (M+1) ⁺ .	0,476
F179		MS m/z 439,2 (M+1) ⁺ .	0,119
F180		MS m/z 433,1 (M+1) ⁺ .	0,169
F181		MS m/z 419,1 (M+1) ⁺ .	0,337
F182		MS m/z 433,1 (M+1) ⁺ .	0,259
F183		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,15 (с, 1H), 9,51-9,348 (м, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,03 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,91-7,88 (м, 1H), 7,87-7,84 (м, 1H), 7,81-7,79 (м, 1H), 7,66-7,62 (м, 1H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,32-5,27 (м, 1H), 4,71-4,65 (м, 2H), 4,51-4,44 (м, 2H), 3,58-3,52 (м, 1H),	0,454

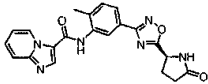
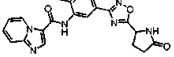
		2,36 (с, 3H), 1,41 (с, 9H). MS m/z 505,54 (M+1) ⁺ .	
F184		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,19 (с, 1H), 9,53-9,51 (м, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,07-8,06 (м, 1H), 7,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,84-7,82 (м, 1H), 7,73-7,68 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 3,56-3,52 (м, 1H), 3,40-3,34 (м, 1H), 3,26-3,17 (м, 1H), 3,14-3,12 (м, 2H), 3,04-2,98 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,70-1,61 (м, 1H), 1,38 (с, 9H). MS m/z 503,56 (M+1) ⁺ .	0,496
F185		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,19 (с, 1H), 9,53-9,51 (м, 1H),	0,452

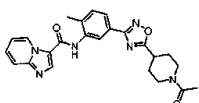
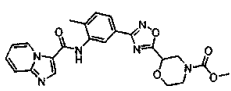
		<p>8,71 (с, 1H), 8,07-8,06 (м, 1H), 7,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,84-7,82 (м, 1H), 7,72-7,67 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 1H), 3,56- 3,52 (м, 1H), 3,40-3,34 (м, 1H), 3,26-3,17 (м, 1H), 3,14- 3,12 (м, 2H), 3,04-2,98 (м, 1H), 2,71-2,62 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,08- 2,02 (м, 1H), 1,70-1,61 (м, 1H), 1,38 (с, 9H). MS m/z 503,56 (M+1)⁺.</p>	
F186		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,19 (с, 1H), 9,53- 9,51 (м, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,06 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,90- 7,87 (м, 1H), 7,83 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H),</p>	0,291

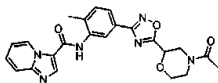
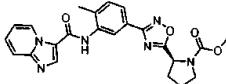
		<p>7,71-7,67 (м, 1H), 7,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,33-7,30 (м, 1H), 3,72-3,62 (м, 1H), 3,29-3,21 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,15-2,07 (м, 1H), 1,98-1,87 (м, 1H), 1,79-1,75 (м, 1H), 1,55-1,48 (м, 1H), 1,35 (с, 9H).</p> <p>MS m/z 503,56 (M+1)⁺.</p>	
F187		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 10,20 (с, 1H), 9,53-9,50 (м, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,06 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,90-7,87 (м, 1H), 7,83 (дд, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 7,71-7,67 (м, 1H), 7,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 1H), 3,67-3,46 (м, 1H), 3,30-3,27 (м, 2H), 2,36 (с, 3H),</p>	0,32

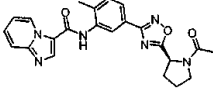
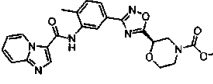
		<p>2,18-2,09 (м, 1H), 1,98-1,87 (м, 1H), 1,79-1,75 (м, 1H), 1,55-1,49 (м, 1H), 1,35 (с, 9H).</p> <p>MS m/z 503,56 (M+1)⁺.</p>	
F188		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,10 (с, 1H), 9,48 (д, J=7,0, 1H), 9,25 (с, 2H), 8,65 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,84 (д, J=7,9, 2H), 7,73-7,56 (м, 1H), 7,53 (д, J=8,1, 1H), 7,25 (д, J=6,9, 1H), 5,33 (т, J=7,0, 1H), 4,10-4,15 (м, 2H), 3,91-4,01 (м, 2H), 3,79-3,69 (м, 2H), 3,30 (уш.с, 2H), 2,38 (с, 3H).</p> <p>MS m/z 405,42 (M+1)⁺.</p>	0,399
F189		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,13 (с, 1H), 9,49 (д, J=6,9, 1H),</p>	0,824

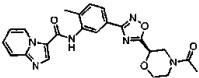
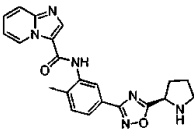
		<p>9,29 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,11 (д, J=1,7, 1H), 7,93-7,81 (м, 2H), 7,69- 7,57 (м, 1H), 7,53 (д, J=8,2, 1H), 7,27 (т, J=6,9, 1H), 5,37-5,26 (м, 1H), 4,15 (д, J=12,9, 1H), 3,96 (с, 1H), 3,73 (с, 1H), 3,60-3,38 (м, 1H), 3,30 (уш.с, 2H), 2,38 (с, 3H).</p> <p>MS m/z 405,42 (M+1)⁺.</p>	
F190		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,10 (с, 1H), 9,46 (д, J=6,9, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,85 (т, J=9,1, 2H), 7,65-7,49 (м, 2H), 7,25 (д, J=7,0, 1H), 5,17 (с, 1H), 3,41 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,35-2,26 (м, 2H), 2,01-2,15</p>	0,476

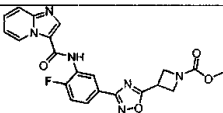
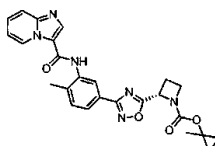
		(м, 2H). MS m/z 389,42 (M+1) ⁺ .	
F191		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,15 (с, 1H), 9,50 (д, J=7,0, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,85 (т, J=9,1, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,51 (д, J=8,1, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,23-5,03 (м, 1H), 2,64-2,52 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,21-2,38 (м, 3H). MS m/z 403,41 (M+1) ⁺ .	0,465
F192		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,17 (с, 1H), 9,51 (д, J=7,0, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,89-7,84 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,1, 1H), 7,30 (с, 1H), 5,12 (с, 1H), 2,72-2,52 (м, 1H),	0,672

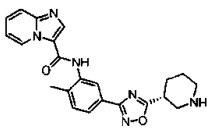
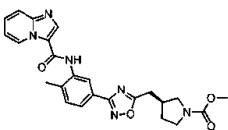
		<p>2,37 (с, 3H), 2,33-2,20 (м, 2H). MS m/z 403,41 (M+1)⁺.</p>	
F193		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 10,13 (с, 1H), 9,51 (д, J=7,0, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,89-7,84 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,1, 1H), 7,30 (с, 1H), 4,35- 4,25 (м, 1H), 3,36-3,41 (м, 1H), 3,24 (с, 1H), 2,96-2,73 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,01- 2,15 (м, 2H), 2,02 (с, 3H), 1,86-1,71 (м, 1H), 1,68-1,55 (м, 1H). MS m/z 445,49 (M+1)⁺.</p>	0,354
F194		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 10,13 (с, 1H), 9,50 (д, J=6,9, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,10 (с, 1H),</p>	0,105

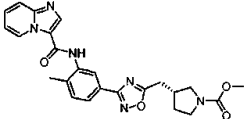
		<p>7,89-7,84 (м, 2H), 7,64 (д, J=7,2, 1H), 7,52 (д, J=8,1, 1H), 7,26 (т, J=7,2, 1H), 5,01-5,11 (м, 1H), 3,94-4,19 (м, 6H), 3,65 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).</p> <p>MS m/z 463,46 (M+1)⁺.</p>	
F195		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,12 (с, 1H), 9,57-9,44 (м, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,85 (д, J=9,0, 2H), 7,69-7,56 (м, 1H), 7,54-7,46 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,19-4,96 (м, 1H), 3,94-4,19 (м, 6H), 3,34-3,10 (м, 3H), 2,38 (с, 3H).</p> <p>MS m/z 447,46 (M+1)⁺.</p>	0,566
F196		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,13 (с, 1H), 9,49 (д, J=6,9, 1H), 8,64 (с, 1H),</p>	0,475

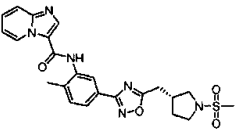
		<p>8,04 (с, 1H), 7,83 (т, J=7,6, 2H), 5,31-5,15 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,67 (с, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,33 (с, 1H), 1,99 (уш.с, 3H). MS m/z 447,46 (M+1)⁺.</p>	
F197		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 10,14 (с, 1H), 9,49 (д, J=6,9, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,89-7,84 (м, 2H), 7,69-7,57 (м, 1H), 7,50 (д, J=8,1, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,24-5,16 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,21-1,87 (м, 6H). MS m/z 431,46 (M+1)⁺.</p>	0,46
F198		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 10,13 (с, 1H), 9,50 (д, J=6,9, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,89-7,84 (м,</p>	0,142

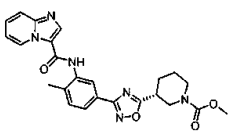
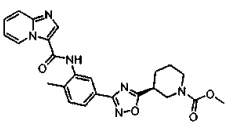
		<p>2H), 7,64 (д, J=7,2, 1H), 7,52 (д, J=8,1, 1H), 7,26 (т, J=7,2, 1H), 5,01-5,11 (м, 1H), 3,94-4,19 (м, 6H), 3,65 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).</p> <p>MS m/z 463,46 (M+1)⁺.</p>	
F199		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,12 (с, 1H), 9,57-9,44 (м, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,85 (д, J=9,0, 2H), 7,69-7,56 (м, 1H), 7,54-7,46 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 5,19-4,96 (м, 1H), 3,94-4,19 (м, 6H), 3,34-3,10 (м, 3H), 2,38 (с, 3H).</p> <p>MS m/z 447,46 (M+1)⁺.</p>	0,509
F200		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,09 (с, 1H), 9,46 (д, J=6,9, 2H), 8,65 (с, 1H), 8,13 (с, 1H),</p>	0,395

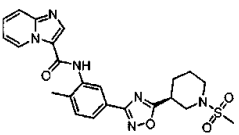
		<p>7,85 (т, J=9,1, 2H), 7,63-7,53 (м, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 5,25-5,10 (м, 1H), 3,49-3,30 (м, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,35-2,28 (м, 2H), 2,01-2,14 (м, 2H).</p> <p>MS m/z 389,42 (M+1)⁺.</p>	
F201		<p>MS m/z 437,2 (M+1)⁺.</p>	0,443
F202		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,17 (с, 1H), 9,51 (д, J=6,9, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,64-7,77 (м, 2H), 7,70-7,61 (м, 1H), 7,53 (д, J=8,1, 1H), 7,29 (т, J=6,9, 1H), 5,51-5,63 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 2,80-2,67 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 0,91-0,70 (м,</p>	0,208

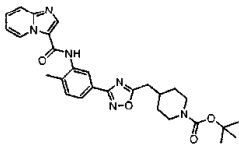
		^1H), 0,56 (с, 3H). MS m/z 437,50 $(M+1)^+$.	
F203		^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 10,11 (с, 1H), 9,48 (д, $J=7,0$, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,09 (д, $J=1,6$, 1H), 7,86-7,80 (м, 2H), 7,64-7,58 (м, 1H), 7,52 (д, $J=8,1$, 1H), 7,25 (т, $J=6,4$, 1H), 3,61-3,74 (м, 1H), 3,51-3,53 (м, 1H), 3,29-3,38 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,81-1,92 (м, 4H). MS m/z 403,45 $(M+1)^+$.	0,826
F204		^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 10,22 (с, 1H), 9,53 (д, $J=6,9$, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,90 (д, $J=9,0$, 1H), 7,83 (д, $J=7,9$, 1H), 7,75-7,67 (м,	0,2

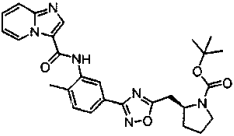
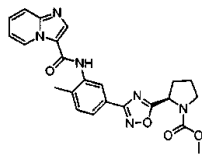
		<p>1H), 7,51 (д, J=8,1, 1H), 7,34 (т, J=6,9, 1H), 3,61-3,53 (м, 4H), 3,40-3,45 (м, 1H), 3,33-3,21 (м, 1H), 3,10-3,21 (м, 2H), 3,08 (т, J=7,2, 1H), 2,76-2,59 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,07 (с, 1H), 1,69 (с, 1H).</p> <p>MS m/z 461,49 (M+1)⁺.</p>	
F205		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 10,22 (с, 1H), 9,53 (д, J=6,9, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,90 (д, J=9,0, 1H), 7,83 (д, J=7,9, 1H), 7,75-7,67 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,1, 1H), 7,34 (т, J=6,9, 1H), 3,61-3,53 (м, 4H), 3,40-3,45 (м, 1H), 3,33-3,21 (м, 1H), 3,10-3,21 (м,</p>	0,284

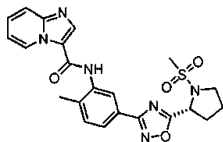
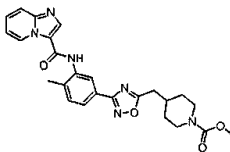
		<p>2H), 3,08 (т, J=7,2, 1H), 2,76-2,59 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,07 (с, 1H), 1,69 (с, 1H).</p> <p>MS m/z 461,49 (M+1)⁺.</p>	
F206		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,21 (с, 1H), 9,52 (д, J=7,0, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,07 (д, J=1,7, 1H), 7,90 (д, J=9,0, 1H), 7,84 (дд, J=1,7, 7,9, 1H), 7,74-7,66 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,1, 1H), 7,33 (т, J=6,9, 1H), 3,51-3,54 (м, 1H), 3,41-3,33 (м, 1H), 3,30-3,21 (м, 1H), 3,11-3,19 (м, 2H), 3,00-3,08 (м, J=8,0, 10,0, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,70-2,81 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,11-2,21 (м, 1H), 1,62-1,74</p>	0,169

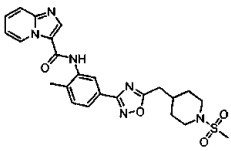
		(m, 1H). MS m/z 481,54 (M+1) ⁺ .	
F207		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,17 (с, 1H), 9,51 (д, J=6,9, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,86-7,80 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,51 (д, J=8,1, 1H), 7,29 (с, 1H), 3,81-3,71 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,36-3,23 (м, 2H), 3,12-3,03 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,25-2,15 (м, 1H), 1,94-1,80 (м, 1H), 1,79-1,69 (м, 1H), 1,59-1,43 (м, 1H). MS m/z 461,49 (M+1) ⁺ .	0,141
F208		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,17 (с, 1H), 9,51 (д, J=6,9, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,86-7,80 (м, 2H), 7,66 (с,	0,134

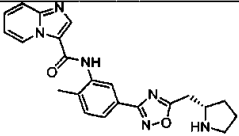
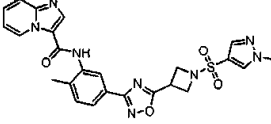
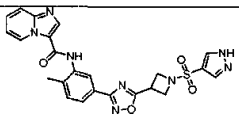
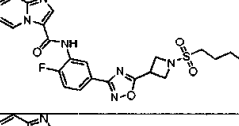
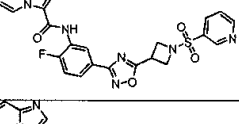
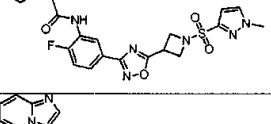
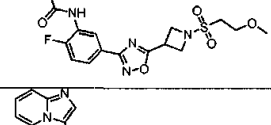
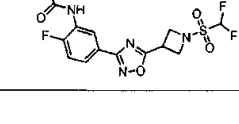
		<p>1H), 7,51 (д, J=8,1, 1H), 7,29 (с, 1H), 3,81-3,71 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,36-3,23 (м, 2H), 3,12-3,03 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,25-2,15 (м, 1H), 1,94-1,80 (м, 1H), 1,79-1,69 (м, 1H), 1,59-1,43 (м, 1H). MS m/z 461,49 (M+1)⁺.</p>	
F209		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 10,20 (с, 1H), 9,52 (дд, J=3,5, 4,5, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,07 (д, J=1,7, 1H), 7,92-7,81 (м, 2H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,1, 1H), 7,32 (дд, J=5,9, 6,9, 1H), 3,84 (д, J=11,7, 1H), 3,49-3,41 (м, 2H), 3,18-3,29 (м, 1H), 2,96-2,86 (м, 3H), 2,37 (с, 3H),</p>	0,148

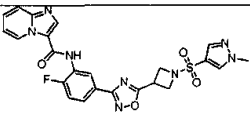
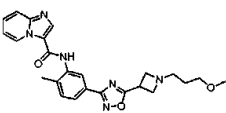
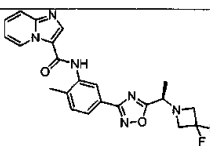
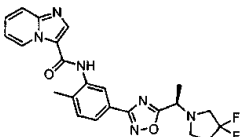
		<p>2,23-2,13 (м, 1H), 1,70-1,94 (м, 3H).</p> <p>MS m/z 481,54 (M+1)⁺.</p>	
F210		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,13 (с, 1H), 9,46 (д, J=7,0, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,99 (д, J=1,7, 1H), 7,83 (д, J=9,0, 1H), 7,76 (дд, J=1,7, 7,9, 1H), 7,66-7,60 (м, 1H), 7,44 (д, J=8,1, 1H), 7,26 (т, J=6,9, 1H), 3,84 (с, 2H), 2,91 (д, J=7,0, 2H), 2,63 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,88-2,01 (м, 1H), 1,61 (д, J=11,1, 2H), 1,31 (с, 9H), 1,02-1,15 (м, 2H).</p> <p>MS m/z 517,59 (M+1)⁺.</p>	0,71

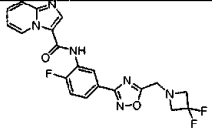
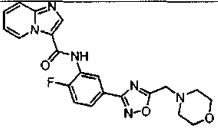
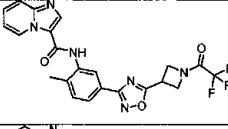
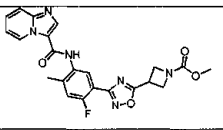
F211		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,21 (с, 1H), 9,53 (д, J=6,9, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,90 (д, J=9,1, 1H), 7,83 (д, J=7,8, 1H), 7,75-7,68 (м, 1H), 7,50 (д, J=8,0, 1H), 7,33 (т, J=6,6, 1H), 4,16 (уш.с, 1H), 3,33-3,11 (м, 4H), 2,37 (с, 3H), 2,01 (уш.с, 1H), 1,81 (уш.с, 3H), 1,33 (с, 9H). MS m/z 503,56 (M+1) ⁺ .	0,106
F212		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,16 (с, 1H), 9,50 (д, J=6,9, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,91-7,83 (м, 2H), 7,66-7,56 (м, 1H), 7,50 (д, J=8,1, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,26-5,19 (м, 1H), 3,65-3,89	0,17

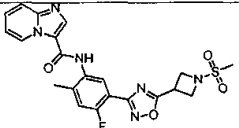
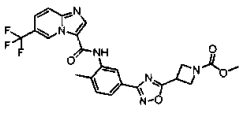
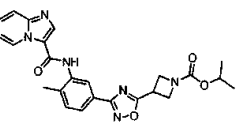
		$(m, 5H), 2,35$ $(c, 4H), 2,03$ $(c, 3H), 1,81-1,85$ (m, 1H). MS m/z 447,46 $(M+1)^+$.	
F213		1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 10,10 $(c, 1H), 9,48$ $(d, J=6,9, 1H), 8,63$ (c, 1H), 8,07 (d, $J=1,7, 1H$), 7,93-7,79 (m, 2H), 7,64-7,46 (m, 2H), 7,22 (t, $J=6,9, 1H$), 5,21-5,42 (m, 1H), 3,08 (c, 3H), 2,38 (c, 3H), 2,21-1,96 (m, 3H), 1,25 (кв., $J=6,7, 4H$). MS m/z 475,51 $(M+1)^+$.	0,137
F214		1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 10,19 $(c, 1H), 9,52$ $(d, J=7,0, 1H), 8,70$ (c, 1H), 8,06 (d, $J=1,7, 1H$), 7,94-7,77 (m, 2H), 7,72-7,66 (m, 1H), 7,50 (d, $J=8,1,$	0,142

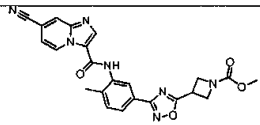
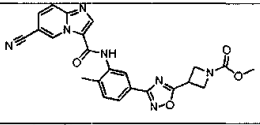
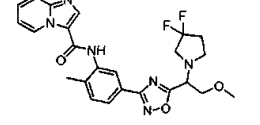
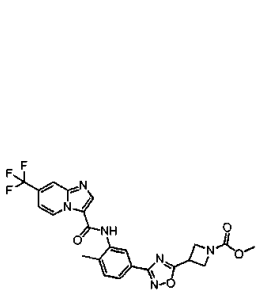
		<p>1H), 7,32 (т, J=6,4, 1H), 3,95 (уш.с, 2H), 3,57 (с, 3H), 2,98 (д, J=7,1, 2H), 2,81 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,06 (уш.с, 1H), 1,70 (д, J=12,1, 2H), 1,19 (кв. J=12,1, 2H).</p> <p>MS m/z 475,51 (M+1)⁺.</p>	
F215		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 10,17 (с, 1H), 9,51 (д, J=6,9, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,06 (д, J=1,7, 1H), 7,88 (д, J=9,0, 1H), 7,83 (дд, J=7,7,9, 1H), 7,70-7,64 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,1, 1H), 7,31 (т, J=6,5, 1H), 3,55 (д, J=11,9, 2H), 3,03 (д, J=7,1, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,45-2,59 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,00 (уш.с, 1H), 1,81 (д, J=10,9, 2H),</p>	0,175

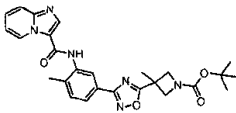
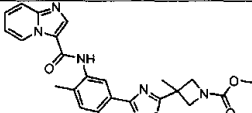
		1,29 (KB., J=10,9, 2H) . MS m/z 495,57 (M+1) ⁺ .	
F216		MS m/z 403,45 (M+1) ⁺ .	0,519
F217		MS m/z 519,2 (M+1) ⁺ .	0,173
F218		MS m/z 505,1 (M+1) ⁺ .	0,155
F219		MS m/z 499,2 (M+1) ⁺ .	0,158
F220		MS m/z 520,2 (M+1) ⁺ .	0,69
F221		MS m/z 523,0 (M+1) ⁺ .	0,851
F222		MS m/z 501,0 (M+1) ⁺ .	0,376
F223		MS m/z 493,1 (M+1) ⁺ .	0,151

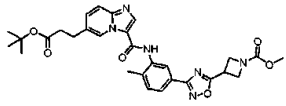
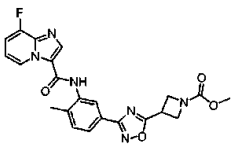
F224		MS m/z 523,2 (M+1) ⁺ .	0,854
F225		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,18 (с, 1H), 9,52 (д, J=6,9, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,92-7,76 (м, 2H), 7,72-7,64 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,1, 1H), 7,31 (т, J=6,9, 1H), 4,44-4,69 (м, 7H), 3,27-3,38 (м, 4H), 3,23 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 1,70-1,80 (м, 2H). MS m/z 447,50 (M+1) ⁺ .	0,239
F226		MS m/z 439,2 (M+1) ⁺ .	0,112
F227		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,47 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,81 (дд, J=2,0, 8,0 Гц, 1H).	0,119

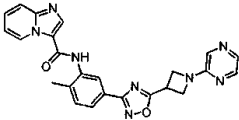
		<p>1H), 7,69 (m, 1H), 7,49 (c, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,32 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,99 (m, 1H), 4,14 (кв., J=6,8 Гц, 1H), 3,06 (т, J=13,2 Гц, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,37 (c, 3H), 2,22 (m, 2H), 1,54 (д, J=6,8 Гц, 3H).</p> <p>MS m/z 453,0 (M+1)⁺.</p>	
F228		<p>MS m/z 429,1 (M+1)⁺.</p>	0,341
F229		<p>MS m/z 423,1 (M+1)⁺.</p>	0,245
F230		<p>MS m/z 471,2 (M+1)⁺.</p>	0,217
F231		<p>MS m/z 451,1 (M+1)⁺.</p>	0,439

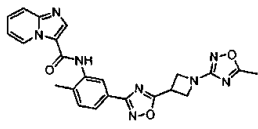
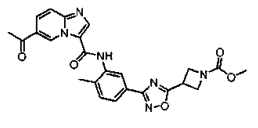
F232		MS m/z 471,2 (M+1) ⁺ .	0,489
F233		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,27 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,08 (д, J=1,6, 1H), 8,01 (д, J=9,5, 1H), 7,86 (дд, J=1,7, 7,9, 1H), 7,79 (дд, J=1,9, 9,5, 1H), 7,52 (д, J=8,1, 1H), 4,39-4,10 (м, 6H), 3,59 (с, 3H), 2,37 (с, 3H). MS m/z 501,43 (M+1) ⁺ .	0,218
F234		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,17 (с, 1H), 9,52 (д, J=7,0, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,10 (д, J=1,6, 1H), 7,86 (дд, J=5,8, 13,8, 2H), 7,71-7,64 (м, 1H), 7,52 (д, J=8,1, 1H), 7,30 (т, J=6,9, 1H), 4,77 (дт,	0,245

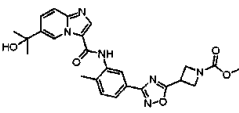
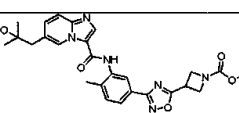
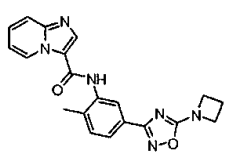
		$J=6,3, 12,5, 1\text{H}), 4,35 (c, 2\text{H}), 4,26 (dd, J=5,3, 8,6, 2\text{H}), 4,16 (c, 2\text{H}), 2,37 (c, 3\text{H}), 1,18 (d, J=6,3, 6\text{H})$. MS m/z 461,49 $(M+1)^+$.	
F235		MS m/z 458,.. $(M+1)^+$.	0,181
F236		MS m/z 457,9 $(M+1)^+$.	0,103
F237		MS m/z 483,2 $(M+1)^+$.	0,109
F238		^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ 10,25 (c, 1H), 9,64-9,61 (м, 1H), 9,75 (c, 1H), 8,33-8,30 (м, 1H), 8,10 (dd, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,86 (dd, $J=1,6, 8,0$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,46 (dd, $J=2,0, 7,6$ Гц, 1H), 4,40-	0,13

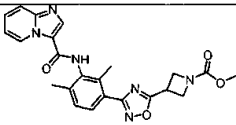
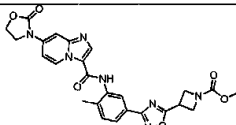
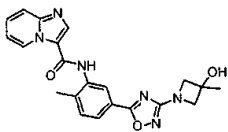
		<p>4,33 (м, 2H), 4,31-4,25 (м, 1H), 4,22-4,18 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,38 (с, 3H). MS m/z 501,43 (M+1)⁺.</p>	
F239		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,06 (с, 1H), 9,45 (тд, J=1,2 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,08 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,80 (дт, J=8,8, 1,2, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,13 (дт, J=1,2, 8,3 Гц, 1H), 4,28 (д, J=6,4 Гц, 2H), 3,93 (д, J=8,0 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,76 (с, 3H), 1,41 (с, 9H). MS m/z 489,2 (M+1)⁺.</p>	0,831
F240		<p>MS m/z 447,1 (M+1)⁺.</p>	0,249

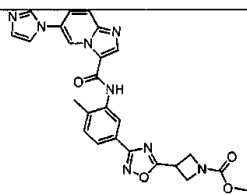
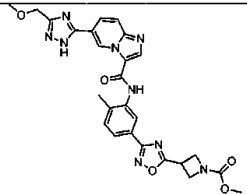
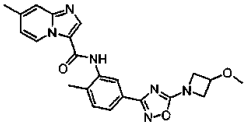
F241		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,10 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,10 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=0,8, 9,2 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,38-4,33 (м, 2H), 4,31-4,25 (м, 1H), 4,21-4,18 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,92 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,61 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,34 (с, 9H). MS m/z 561,24 (M+1) ⁺ .	0,115
F242		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 10,18 (с, 1H), 9,29 (дд, J=0,8, 7,2 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,09 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=2,0, 8,0 Гц,	0,812

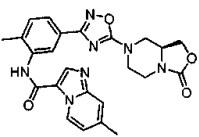
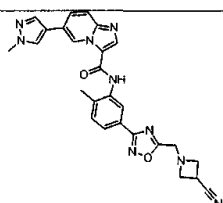
		<p>1H), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,48-7,43 (м, 1H), 4,38-4,36 (м, 2H), 4,31-4,24 (м, 1H), 4,22-4,18 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).</p> <p>MS m/z 451,15 (M+1)⁺.</p>	
F243		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,11 (с, 1H), 9,50-9,47 (м, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,10-8,09 (м, 2H), 8,00 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,86-7,82 (м, 2H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 4,54-4,44 (м, 3H), 4,36-4,33 (м, 2H), 2,37 (с, 3H).</p> <p>MS m/z 453,17 (M+1)⁺.</p>	0,31

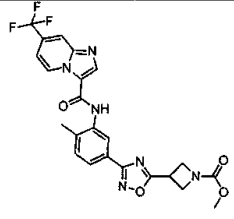
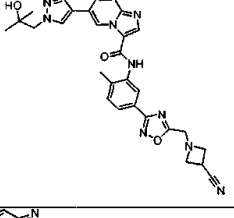
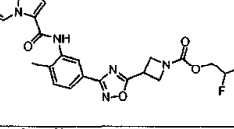
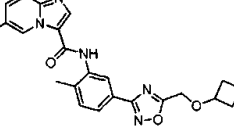
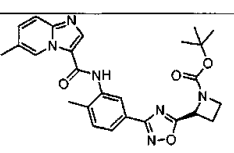
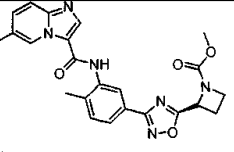
F244		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,16 (с, 1H), 9,52-9,49 (м, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,10 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,88-7,84 (м, 2H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,30-7,27 (м, 1H), 4,48-4,42 (м, 3H), 4,27-4,24 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,37 (с, 3H). MS m/z 457,17 (M+1) ⁺ .	0,176
F245		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 10,23 (с, 1H), 10,13-10,12 (м, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=1,6, 9,2 Гц, 1H), 7,87-7,85 (м, 2H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,39-4,33 (м, 2H), 4,31-4,25 (м, 1H), 4,22-4,18 (м, 2H), 3,59	0,178

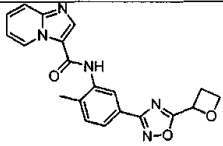
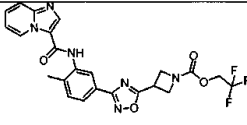
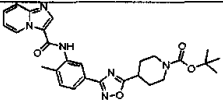
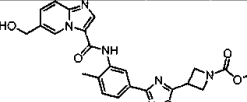
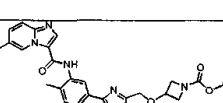
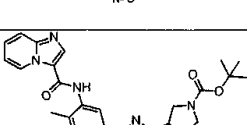
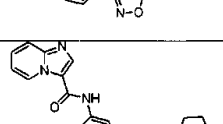
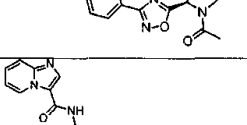
		<p>(с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,38 (с, 3H). MS m/z 474,17 (M+1)⁺.</p>	
F246		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,14 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,09 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,82-7,75 (м, 2H), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,39-4,33 (м, 2H), 4,31-4,25 (м, 1H), 4,22-4,18 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,50 (с, 6H). MS m/z 490,20 (M+1)⁺.</p>	0,317
F247		<p>MS m/z 505,1 (M+1)⁺.</p>	0,328
F248		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,10 (с, 1H), 9,51-9,48 (м, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,94 (д, J=1,6</p>	0,132

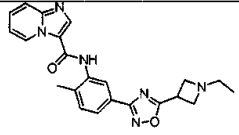
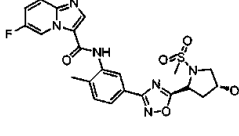
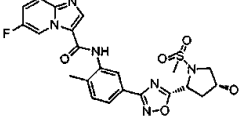
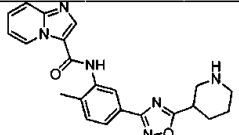
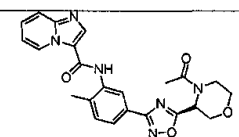
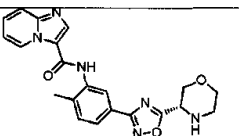
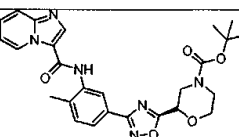
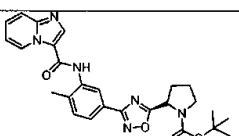
		<p>Гц, 1H), 7,86-7,83 (м, 1H), 7,71 (дд, J=1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,64-7,60 (м, 1H), 7,43 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,27-7,24 (м, 1H), 4,26-4,22 (м, 4H), 2,48-2,40 (м, 2H), 2,34 (с, 3H). MS m/z 374,15 (M+1)⁺.</p>	
F249		<p>MS m/z 447,1 (M+1)⁺.</p>	0,426
F250		<p>MS m/z 518,1 (M+1)⁺.</p>	0,114
F251		<p>¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO) δ 10,15 (с, 1H), 9,51-9,48 (м, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,09 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,87-7,82 (м, 2H), 7,66-7,62 (м, 1H), 7,53 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,30-7,26 (м, 1H), 3,90 (с,</p>	0,157

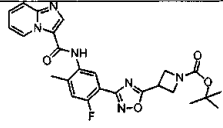
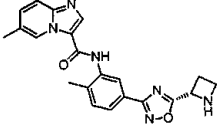
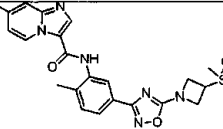
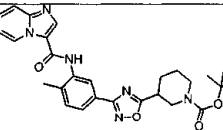
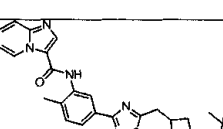
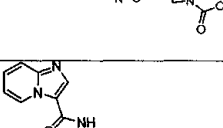
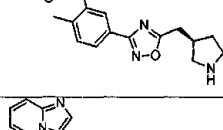
		4H), 2,39 (c, 3H), 1,44 (c, 3H). MS m/z 404,16 (M+1) ⁺ .	
F252		MS m/z 498,7 (M+1) ⁺ .	0,421
F253		MS m/z 543,7 (M+1) ⁺ .	0,215
F254		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -ДМСО) δ 9,93 (с, 1H), 9,33-9,31 (м, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,93 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=1,6, 7,2 Гц, 1H), 4,45-4,38 (м, 3H), 4,10-4,06 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,42 (с, 3H),	0,111

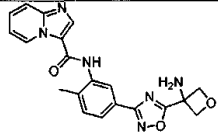
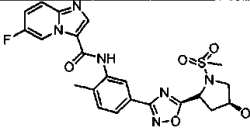
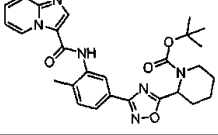
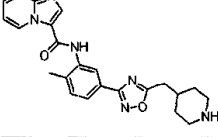
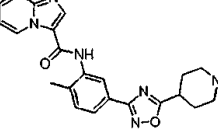
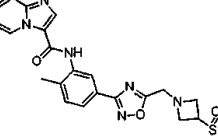
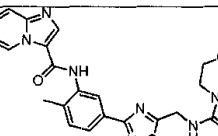
		2,33 (с, 3H). MS m/z 418,18 (M+1) ⁺ .	
F255		¹ H ЯМР (400 МГц, d ₆ -DMCO) δ 9,94 (с, 1H), 9,32-9,31 (м, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,95 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,43 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=1,6, 7,2 Гц, 1H), 4,43-4,38 (м, 1H), 4,25-4,21 (м, 1H), 4,06-4,00 (м, 3H), 3,70-3,67 (м, 1H), 3,23-3,16 (м, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,34 (с, 3H). MS m/z 473,18 (M+1) ⁺ .	0,129
F256		MS m/z 494,2 (M+1) ⁺ .	0,106

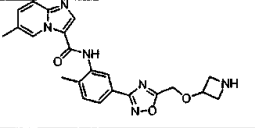
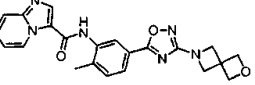
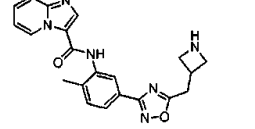
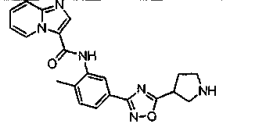
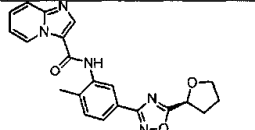
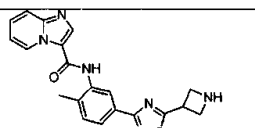
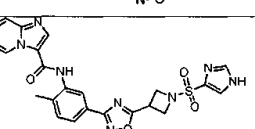
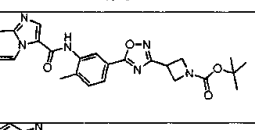
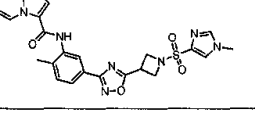
F257		MS m/z 501,14 (M+1) ⁺ .	0,13
F258		MS m/z 552,24 (M+1) ⁺ .	0,146
F259		MS m/z 483,15 (M+1) ⁺ .	0,177
F260		MS m/z 420,17 (M+1) ⁺ .	0,205
F261		MS m/z 489,22 (M+1) ⁺ .	0,291
F262		MS m/z 447,17 (M+1) ⁺ .	0,309

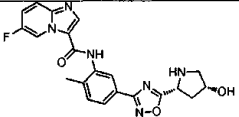
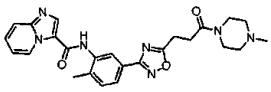
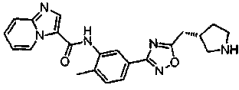
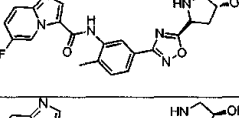
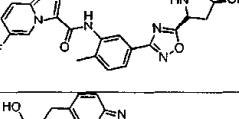
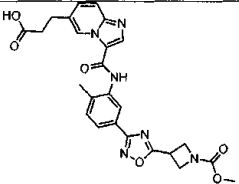
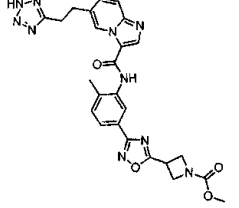
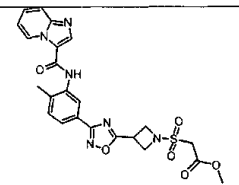
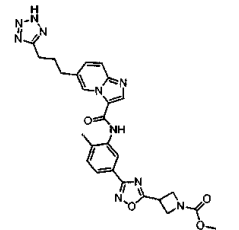
F263		MS m/z 376,13 (M+1) ⁺ .	0,35
F264		MS m/z 501,14 (M+1) ⁺ .	0,438
F265		MS m/z 503,24 (M+1) ⁺ .	0,505
F266		MS m/z 463,16 (M+1) ⁺ .	0,523
F267		MS m/z 519,23 (M+1) ⁺ .	0,65
F268		MS m/z 489,22 (M+1) ⁺ .	0,912
F269		MS m/z 431,17 (M+1) ⁺ .	1,012
F270		MS m/z 475,2 (M+1) ⁺ .	1,038

F271		MS m/z 403,18 (M+1) ⁺ .	1,12
F272		MS m/z 501,13 (M+1) ⁺ .	1,139
F273		MS m/z 501,13 (M+1) ⁺ .	1,168
F274		MS m/z 403,18 (M+1) ⁺ .	1,204
F275		MS m/z 447,18 (M+1) ⁺ .	1,233
F276		MS m/z 405,17 (M+1) ⁺ .	1,243
F277		MS m/z 505,21 (M+1) ⁺ .	1,247
F278		MS m/z 489,22 (M+1) ⁺ .	1,278

F279		MS m/z 493,19 (M+1) ⁺ .	1,284
F280		MS m/z 389,15 (M+1) ⁺ .	1,309
F281		MS m/z 467,15 (M+1) ⁺ .	1,373
F282		MS m/z 503,24 (M+1) ⁺ .	1,6*
F283		MS m/z 489,22 (M+1) ⁺ .	1,633
F284		MS m/z 403,18 (M+1) ⁺ .	1,649
F285		MS m/z 403,18 (M+1) ⁺ .	1,673

F286		MS m/z 391,14 (M+1) ⁺ .	1,681
F287		MS m/z 501,13 (M+1) ⁺ .	1,681
F288		MS m/z 503,24 (M+1) ⁺ .	1,78*
F289		MS m/z 417,19 (M+1) ⁺ .	1,884
F290		MS m/z 403,19 (M+1) ⁺ .	1,887
F291		MS m/z 467,15 (M+1) ⁺ .	1,921
F292		MS m/z 462,18 (M+1) ⁺ .	1,934

F293		MS m/z 419,17 (M+1) ⁺ .	2,153
F294		MS m/z 417,17 (M+1) ⁺ .	2,201
F295		MS m/z 389,17 (M+1) ⁺ .	2,203
F296		MS m/z 389,17 (M+1) ⁺ .	2,443
F297		MS m/z 390,15 (M+1) ⁺ .	2,79
F298		MS m/z 375,16 (M+1) ⁺ .	2,857
F299		MS m/z 505,14 (M+1) ⁺ .	3,52
F300		MS m/z 475,2 (M+1) ⁺ .	3,56
F301		MS m/z 519,16 (M+1) ⁺ .	3,97

F302		MS m/z 423,15 (M+1) ⁺ .	4,33
F303		MS m/z 474,21 (M+1) ⁺ .	4,64
F304		MS m/z 403,18 (M+1) ⁺ .	5,23
F305		MS m/z 423,15 (M+1) ⁺ .	8,08
F306		MS m/z 423,15 (M+1) ⁺ .	8,37
F307		MS m/z 505,17 (M+1) ⁺ .	>10
F308		MS m/z 529,21 (M+1) ⁺ .	>10
F309		MS m/z 511,14 (M+1) ⁺ .	>10
F310		MS m/z 543,21 (M+1) ⁺ .	>10

*20% FBS вместо 1% FBS.

Тесты

Соединения формулы (I) и (II), описанные в данном документе, тестировали на их способность ингибировать киназы c-kit и PDGFR с использованием соответствующего теста, описанного ниже: ингибирование киназы c-kit оценивали с использованием теста оценки пролиферации клеток Mo7e и ингибирование PDGFR оценивали с использованием теста оценки пролиферации клеток Rat A10 и теста оценки пролиферации клеток TG/HA-VSMC.

Тест оценки пролиферации клеток Mo7e.

Соединения, приведенные в табл. 1 и 2, оценивали на ингибирование пролиферации, зависимой от SCF, с использованием клеток Mo7e, которые эндогенно экспрессируют c-kit, в 384-луночных планшетах. Трехкратные серийные разведения тестируемых соединений ($C_{max}=10$ нМ) оценивали на их антипролиферативную активность для клеток Mo7e, индуцированных человеческим рекомбинантным SCF. Через 48 ч инкубации при 37°C жизнеспособность клеток определяли при добавлении 25 мкл CellTiter Glo (Promega) к клеткам и люминесценцию определяли камерой CLIPR CCD (Molecular Devices).

Тест оценки пролиферации клеток Rat A10.

Клетки Rat A10 (ATCC) ресуспендировали в среде DMEM с добавлением 1% FBS или 20% FBS и 10 нг/мл рекомбинантной крысиной PDGF-BB к 20000 клеткам/мл. Клетки разливали в 384-луночные планшеты из расчета 50 мкл/лунку и инкубировали в течение 4 ч при 37°C. В каждую лунку добавляли 0,5 мкл трехкратных серийных разведений в ДМСО. Планшеты вновь помещали в термостат еще на 68 ч. В каждую лунку добавляли 25 мкл CellTiter Glo (Promega) и планшеты инкубировали в течение 15 мин. Люминесценцию определяли камерой CLIPR CCD (Molecular Devices).

Тест оценки пролиферации клеток TG/HA-VSMC.

Человеческие клетки TG/HA-VSMC (ATCC) ресуспендировали в среде DMEM с добавлением 1% FBS и 30 нг/мл рекомбинантной крысиной PDGF-BB к 60000 клеткам/мл. Клетки разливали в 384-луночные планшеты из расчета 50 мкл/лунку и инкубировали в течение 4 ч при 37°C. В каждую лунку добавляли 0,5 мкл трехкратных серийных разведений в ДМСО. Планшеты вновь помещали в термостат еще на 68 ч. В каждую лунку добавляли 25 мкл CellTiter Glo (Promega) и планшеты инкубировали в течение 15 мин. Люминесценцию определяли камерой CLIPR CCD (Molecular Devices).

Некоторые результаты тестов.

Различные соединения формул (I) и (II) в свободной форме или в виде фармацевтически приемлемой соли проявляют фармакологические свойства, например, в тестах, описанных в данном документе, и результаты представлены в табл. 1 и 2. Приведенное значение IC_{50} представляет концентрацию тестируемого соединения, которая обеспечивает половинный ответ от фоновых значений до максимального ответа. Некоторые соединения формул (I) и (II), имеющие специфические значения IC_{50} для ингибирования киназы c-kit ниже или равные 100 нМ, приведены в табл. 1, в то время как некоторые соединения формул (I) и (II), имеющие специфические значения IC_{50} для ингибирования киназы c-kit выше 100 нМ, приведены в табл. 2.

В других вариантах осуществления соединения формул (I) и (II) имеют значения IC_{50} для ингибирования киназы c-kit от 1 нМ до 1 мкМ.

В еще одних вариантах осуществления соединения формул (I) и (II) имеют значения IC_{50} для ингибирования киназы c-kit от 1 до 500 нМ.

В еще одних вариантах осуществления соединения формул (I) и (II) имеют значения IC_{50} для ингибирования киназы c-kit от 1 до 200 нМ.

В еще одних вариантах осуществления соединения формул (I) и (II) имеют значения IC_{50} для ингибирования киназы c-kit от 1 до 100 нМ.

В еще одних вариантах осуществления соединения формул (I) и (II) имеют значения IC_{50} для ингибирования киназы c-kit от 1 до 50 нМ.

В еще одних вариантах осуществления соединения формул (I) и (II) имеют значения IC_{50} для ингибирования киназы c-kit от 1 до 25 нМ.

В еще одних вариантах осуществления соединения формул (I) и (II) имеют значения IC_{50} для ингибирования киназы c-kit от 1 до 10 нМ.

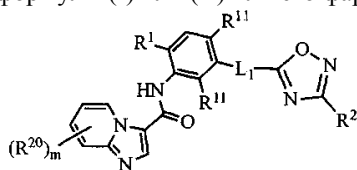
В еще одних вариантах осуществления соединения формул (I) и (II) имеют значения IC_{50} для ингибирования киназы c-kit от 1 до 5 нМ.

В еще одних вариантах осуществления соединения формул (I) и (II) имеют значения IC_{50} для ингибирования киназы c-kit от 1 до 2,5 нМ.

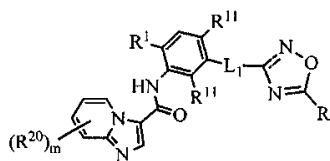
Очевидно, понятно, что примеры и варианты осуществления, описанные в данном документе, приводятся только в иллюстративных целях и что различные модификации или изменения в их свете будут предложены специалистам в данной области и будут включены в объем формулы изобретения, не отступая от сущности и объема данного изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула (I)



Формула (II)

где m равно 1 и R^{20} выбран из H, атома галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, дейтерия, дейтерированного C_1 - C_6 -алкила, $-CN$, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-C(O)R^4$, $-(C(R^9)_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10} , $-(C(R^9)_2)_nR^{10}$, $-(C(R^9)_2)_nO(C(R^9)_2)_nR^7$, $-(C(R^9)_2)_nC(=O)R^4$, $-OR^4$ и $-(C(R^9)_2)_nCN$ или

m равно 4 и R^{20} представляет собой дейтерий;

R^1 выбран из C_1 - C_6 -алкила и атома галогена;

каждый R^{11} независимо выбран из H, атома галогена и C_1 - C_6 -алкила;

L_1 представляет собой связь;

L_2 представляет собой $-(C(R^9)_2)_n-$, $-CHR^6-$, $-(C(R^9)_2)_nO-$, $-NH-$, $-(C(R^9)_2)_nC(=O)-$, $-(C(R^9)_2)_nOC(=O)NR^4-$, $-(C(R^9)_2)_nNR^4C(=O)(C(R^9)_2)_n-$ или $-(C(R^9)_2)_nNR^4C(=O)-$;

R^2 представляет собой R^3 или L_2R^3 ;

R^3 выбран из незамещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, пиперидинона, оксазолидин-2-она, пирролидинона, пирролидин-2-она и замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, где замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил R^3 замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила, атома галогена, $-CN$, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-OR^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^5$, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-C(=O)O(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(C(R^9)_2)_nOR^4$, R^8 , $-(C(R^9)_2)_nR^8$, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(C(R^9)_2)_nC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(C(R^9)_2)_nOR^4$, спиросоединенного диоксолана, спиросоединенного диоксолана, который замещен C_1 - C_6 -алкилом, спиросоединенного диоксана, спиросоединенного тетрагидрофуранила, спиросоединенного оксетана, спиросоединенного циклобутанона, спиросоединенного циклобутанола и C_1 -алкильного мостика;

каждый R^4 независимо выбран из H и C_1 - C_6 -алкила;

R^5 представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкил с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N или O, или C_3 - C_8 -циклоалкил, замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила;

каждый R^6 независимо выбран из $-NR^4C(O)OR^4$, $-OR^4$ и $-(C(R^9)_2)_nOR^4$;

каждый R^7 представляет собой C_1 - C_6 -галогеналкил;

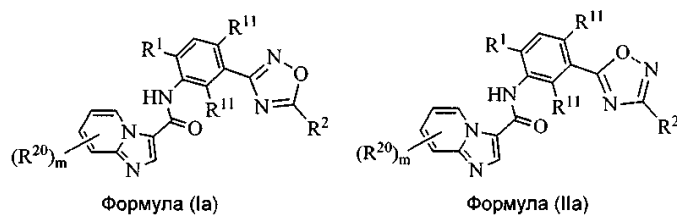
R^8 выбран из незамещенного фенила, незамещенного 5-6-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, незамещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, замещенного 5-6-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, и замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, где замещенный 5-6-членный гетероарил с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, и замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил R^8 замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила и $-C(O)OR^4$;

каждый R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_6 -алкила;

R^{10} выбран из незамещенного 5-6-членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, незамещенного 5-членного гетероарила с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, незамещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, замещенного 5-6-членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, замещенного 5-членного гетероарила с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, и оксазолидин-2-она, где замещенный 5-6-членный гетероарил с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, замещенный 5-членный гетероарил с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, R^{10} замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$ и $-(C(R^9)_2)_nR^5$; и

каждый n независимо выбран из 1, 2, 3 и 4.

2. Соединение по п.1, где соединение представляет соединение формулы (Ia) или (IIa):



где m равно 1 и R^{20} выбран из H, атома галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, дейтерия, дейтерированного C_1 - C_6 -алкила, $-CN$, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-C(O)R^4$, $-(C(R^9)_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10} , $-(C(R^9)_2)_nR^{10}$, $-(C(R^9)_2)_nO$, $-(C(R^9)_2)_nO(C(R^9)_2)_nR^7$, $-(C(R^9)_2)_nC(=O)R^4$, $-OR^4$ и $-(C(R^9)_2)_nCN$ или m равно 4 и R^{20} представляет дейтерий;

R^1 выбран из C_1 - C_6 -алкила и атома галогена;

каждый R^{11} независимо выбран из H, атома, галогена и C_1 - C_6 -алкила;

L_2 представляет $-(C(R^9)_2)_n-$, $-CHR^6-$, $-(C(R^9)_2)_nO-$, $-NH-$, $-(C(R^9)_2)_nC(=O)-$, $-(C(R^9)_2)_nOC(=O)NR^4-$, $-(C(R^9)_2)_nNR^4C(=O)(C(R^9)_2)_n-$ или $-(C(R^9)_2)_nNR^4C(=O)-$;

R^2 представляет R^3 или L_2R^3 ;

R^3 выбран из незамещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, пиперидинона, оксазолидин-2-она, пирролидинона, пирролидин-2-она, и замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, где замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил R^3 замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила, атома галогена, $-CN$, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-OR^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^5$, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-C(=O)O(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-N(R^4)_2$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(C(R^9)_2)_nOR^4$, R^8 , $-(C(R^9)_2)_nR^8$, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(C(R^9)_2)_nC(=O)OR^4$, $-S(=O)_2(C(R^9)_2)_nOR^4$, спиросоединенного диоксолана, спиросоединенного диоксолана, который замещен C_1 - C_6 -алкилом, спиросоединенного диоксана, спиросоединенного тетрагидрофуранила, спиросоединенного оксетана, спиросоединенного циклобутанона, спиросоединенного циклобутанола и C_1 -алкильного мостика;

каждый R^4 независимо выбран из H и C_1 - C_6 -алкила;

R^5 представляет незамещенный 5-6-членный гетероциклоалкил с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N или O, или C_3 - C_8 -циклоалкил, замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила;

каждый R^6 независимо выбран из $-NR^4C(O)OR^4$, $-OR^4$ и $-(C(R^9)_2)_nOR^4$;

каждый R^7 независимо выбран из C_1 - C_6 -галогеналкила;

R^8 выбран из незамещенного фенила, незамещенного 5-6-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, незамещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, замещенного 5-6-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, и замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, где замещенный 5-6-членный гетероарил с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, и замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил R^8 замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила и $-C(O)OR^4$;

каждый R^9 независимо выбран из H и C_1 - C_6 -алкила;

R^{10} выбран из незамещенного 5-6-членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, незамещенного 5-членного гетероарила с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, незамещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, замещенного 5-6-членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, замещенного 5-членного гетероарила с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, и оксазолидин-2-она, где замещенный 5-6-членный гетероарил с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N, O и S, и замещенный 5-членный гетероарил с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, R^{10} замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$ и $-(C(R^9)_2)_nR^5$; и

каждый n независимо выбран из 1, 2, 3 и 4.

3. Соединение по п.1 или 2, где R^1 выбран из $-CH_3$ и F.

4. Соединение по одному из пп.1-3, где R^1 представляет $-CH_3$.

5. Соединение по одному из пп.1-4, где каждый R^{11} независимо выбран из H, F и $-CH_3$.

6. Соединение по одному из пп.1-5, где каждый R^{11} представляет H.

7. Соединение по одному из пп.1-6, где R^3 выбран из незамещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N и O, пиперидинона, оксазолидин-2-она, пирролидинона, пирролидин-2-она, и замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N и O, где замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил R^3 замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила, атома галогена, $-CN$, C_1 - C_6 -галогеналкила, $-OR^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^5$, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-C(=O)O(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-NR^4C(=O)OR^4$, $-NR^4C(=O)(C(R^9)_2)_nOR^4$, R^8 , $-(C(R^9)_2)_nR^8$, $-S(=O)_2R^4$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2R^8$, $-S(=O)_2N(R^4)_2$;

$-S(=O)_2NHC(=O)OR^4$, $S(=O)_2(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-S(=O)_2(C(R^9)_2)_nC(=O)OR^4$ и C_1 -алкильного мостика.

8. Соединение по одному из пп.1-7, где каждый R^4 независимо выбран из H, метила, этила, пропила, бутила, изопропила и трет-бутила.

9. Соединение по одному из пп.1-8, где каждый R^5 представляет циклопропил, циклопропил, замещенный метилом или морфолинилом.

10. Соединение по одному из пп.1-9, где каждый R^7 независимо выбран из $-CH_2F$, $-CHF_2$, CH_2CHF_2 , $-CH_2CF_3$ и $-CF_3$.

11. Соединение по одному из пп.1-10, где каждый R^9 независимо выбран из H, метила и этила.

12. Соединение по одному из пп.1-11, где R^8 выбран из незамещенного фенила, незамещенного 5-6-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из N и O, незамещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N и O, замещенного 5-6-членного гетероарила с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из N и O, и замещенного 4-6-членного гетероциклоалкила с 1-2 гетероатомами, независимо выбранными из N и O, где замещенный 5-6-членный гетероарил с 1-3 гетероатомами, независимо выбранными из N и O, и замещенный 4-6-членный гетероциклоалкил R^8 замещены 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила и $-C(=O)OR^4$.

13. Соединение по одному из пп.1-12, где R^8 выбран из пиридинила, пирозолила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, пирролидинила, пиперидинила, пиримидинила и оксадиазолила, каждый из которых не замещен или замещен 1-2 заместителями, независимо выбранными из $-CH_3$ и $-C(=O)OC(CH_3)_3$.

14. Соединение по одному из пп.1-13, где R^3 выбран из азетидинила, азетидин-1-ила, азетидин-2-ила, азетидин-3-ила, пирролидинила, пирролидин-1-ила, пирролидин-2-ила, пирролидин-3-ила, пиперидинила, пиперидин-1-ила, пиперидин-2-ила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, тетрагидропиранила, тетрагидропиран-2-ила, тетрагидропиран-3-ила, тетрагидропиран-4-ила, тетрагидрофуранила, тетрагидрофуран-2-ила, тетрагидрофуран-3-ила, оксетанила, оксетан-2-ила, оксетан-3-ила, морфолинила, морфолин-2-ила, морфолин-3-ила и морфолин-4-ила, каждый из которых не замещен или замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-F$, $-CF_3$, $-CN$, $-OH$, $-C(=O)CF_3$, $-OCH_3$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_2OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-NHC(=O)OC(CH_3)_3$, $-NHC(=O)OCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-S(=O)_2CH(CH_3)_2$, $-S(=O)_2CH_2CH_2C(=O)OCH_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_2OCH_3$, $-S(=O)_2CHF_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHC(=O)OC(CH_3)_3$, C_1 -алкильного мостика, $-C(=O)OR^5$, $-S(=O)_2R^8$, $-(C(R^9)_2)_nR^8$ и R^8 .

15. Соединение по одному из пп.1-14, где R^3 представляет азетидинил, замещенный $-C(=O)OCH_3$.

16. Соединение по одному из пп.1-15, где m равно 1 и R^{20} выбран из H, атома галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -галогеналкила, дейтерия, дейтерированного C_1 - C_6 -алкила, $-CN$, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$, $-C(O)R^4$, $-(C(R^9)_2)_nC(=O)OR^4$, R^{10} , $-(C(R^9)_2)_nR^{10}$, $-(C(R^9)_2)_nO(C(R^9)_2)_nR^7$, $-(C(R^9)_2)_nC(=O)R^4$, $-OR^4$ и $-(C(R^9)_2)_nCN$.

17. Соединение по одному из пп.1-16, где m равно 1 и R^{20} выбран из H, $-D$, $-F$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CN$, $-CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, $-OCH_3$, $-CH_2CH_2C(=O)OC(CH_3)_3$, $-C(=O)CH_3$, $-CH_2CH_2C(=O)CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CF_3$, $-CH_2OCH_2CHF_2$ и $-CH_2OCH_2CH_2F$.

18. Соединение по одному из пп.1-17, где m равно 1 и R^{20} представляет $-CH_3$.

19. Соединение по одному из пп.1-18, где m равно 1 и R^{20} представляет H.

20. Соединение по одному из пп.1-19, где R^{10} представляет морфолинил, или R^{10} представляет пиперидинил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперазинил, пиперазин-1-ил, пирозолил, пиразол-1-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, триазолил, 1H-1,2,3-триазол-4-ил, 4H-1,2,4-триазол-3-ил, 1H-1,2,4-триазол-5-ил, тиазолил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, имидазолил, имидазол-1-ил, имидазол-2-ил, каждый из которых не замещен или каждый из которых замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкила, $-(C(R^9)_2)_nOR^4$ и $-(C(R^9)_2)_nR^5$, или R^{10} представляет оксазолидин-2-он.

21. Соединение по одному из пп.1-20, где R^{10} представляет морфолинил или R^{10} выбран из пиперидинила, пиперидин-1-ила, пиперидин-2-ила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пиперазинила, пиперазин-1-ила, пирозолила, пиразол-1-ила, пиразол-3-ила, пиразол-4-ила, триазолила, 1H-1,2,3-триазол-4-ила, 4H-1,2,4-триазол-3-ила, 1H-1,2,4-триазол-5-ила, тиазолила, тиазол-4-ила, тиазол-5-ила, имидазолила, имидазол-1-ила, имидазол-2-ила, каждый из которых не замещен или каждый из которых замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из $-CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-S(O)_2CH_3$ и $-CH_2CH_2-R_5$.

22. Соединение по одному из пп.1-15, где m равно 4 и R^{20} представляет дейтерий.

23. Соединение по п.1, выбранное из

N-{5-[3-(азетидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид;

N-{5-[3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-a]пиридин-3-

карбоксамид;

N-(2-метил-5-{3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{5-[3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{5-[3-(4-фторпиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-{5-[3-гидрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{2-метил-5-[5-(оксолан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{2-метил-5-[5-(оксан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид; метил 2-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата;

N-{5-[5-(5,5-дифтороксан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-{5-[(2S)-5,5-дифтороксан-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-{5-[(2R)-5,5-дифтороксан-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

трет-бутил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-{5-[5-(1-метансульфонилазетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

метил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-(2-метил-5-{5-[1-(пропан-1-сульфонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{2-метил-5-[5-(оксан-4-илметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{2-метил-5-[5-(оксолан-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-{5-[1-(этансульфонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-метил-5-{5-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-{5-[(3,3-дифторазазетидин-1-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{2-метил-5-[5-(морфолин-4-илметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{2-метил-5-[5-(1-сульфамоилазетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

трет-бутил (2S)-2-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-(5-{5-[(2S)-1-метансульфонилазетидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

метил N-{3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]оксетан-3-ил}карбамата;

трет-бутил 3-[3-(4-фтор-3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-(5-{5-[1-(этансульфонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-{5-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-{5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-{5-[1-(бутан-1-сульфонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-{5-[(2S)-4,4-дифтор-1-метансульфонилпирролидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

метил 4-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата;

N-{5-[5-(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
 N-{5-[5-(4-метансульфонилморфолин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
 N-(5-{5-[(2S)-1-метансульфонилпирролидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
 N-(5-{5-[(2R)-4-метансульфонилморфолин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
 N-[5-(5-{[(3S)-1-метансульфонилпирролидин-3-ил]метил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
 N-(5-{5-[(3R)-1-метансульфонилпиперидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
 метил (2S)-2-{[3-(3-имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}пирролидин-1-карбоксилата;
 N-[5-(5-{[(2S)-1-метансульфонилпирролидин-2-ил]метил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
 N-(2-метил-5-{5-[(3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
 N-(5-{5-[1-(диформетан)сульфонилазетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
 N-{2-метил-5-[5-(оксан-2-илметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
 N-(5-{5-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
 N-(5-{5-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
 N-(2-метил-5-{5-[(2S)-1-(пропан-2-сульфонил)азетидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
 метил 3-[3-(4-метил-3-{пиразоло[1,5-а]пиридин-3-амидо}фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;
 N-{2-метил-5-[5-(оксан-3-илметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
 N-(5-{5-[(1S)-1-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
 N-(5-{5-[(1S)-1-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
 метил 3-(3-{4-метил-3-[6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]фенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;
 этил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;
 метил 3-[3-(3-{7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;
 метил 3-[3-(3-{6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;
 метил 3-(3-{4-метил-3-[7-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]фенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;
 метил 3-(3-{4-метил-3-[7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]фенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;
 N-{5-[5-(1-метансульфонил-3-метилазетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;
 метил 3-(3-{3-[6-(3-цианопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]-4-метилфенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;
 метил 3-[3-(3-{6-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;
 метил 3-[3-(4-метил-3-{7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;
 метил 3-[3-(4-метил-3-{6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;
 метил 3-{3-[4-метил-3-(7-{1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1Н-пиразол-4-ил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]фенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}азетидин-1-карбоксилата;
 метил 3-(3-{3-[6-(2-цианоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]-4-метилфенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;

метил 3-(3-{4-метил-3-[6-(3-оксобутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]фенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;

метил 3-[3-(4-метил-3-{6-[2-(морфолин-4-ил)этил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

метил 3-(3-{3-[6-(3-гидрокси-3-метилбутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]-4-метилфенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;

метил 3-(3-{4-метил-3-[7-(1Н-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]фенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;

N-(2-метил-5-{5-(оксан-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил}амино)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-метил-5-{5-(оксан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил}амино)фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-[2-метил-5-(5-{(2R)-оксолан-2-ил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил}амино)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-[2-метил-5-(5-{(2S)-оксолан-2-ил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил}амино)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

метил 3-(3-{4-метил-3-[7-(3-оксобутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]фенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;

метил 3-(3-{3-[7-(3-гидрокси-3-метилбутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]-4-метилфенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;

N-{2-метил-5-[3-(морфолин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

метил 3-[3-(4-метил-3-{5,6,7,8-тетрадейтероимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-{5-[5-(азетидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{5-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

метил 3-[3-(5-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-2,4-диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

метил 3-[3-(4-метил-3-{7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

7-фтор-N-{2-метил-5-[5-(оксан-4-иламино)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

6-метил-N-{2-метил-5-[5-(оксан-4-иламино)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

метил 3-(3-{4-метил-3-[6-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]фенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;

метил 3-[3-(4-метил-3-{6-[(2,2,2-трифторэтокси)метил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-{5-[5-[3-гидрокси-3-(трифторметил)азетидин-1-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{5-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{5-[5-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}-7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{5-[5-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{5-[5-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{5-[5-(4-фторпиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

7-метил-N-{2-метил-5-[5-(морфолин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо-1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{5-[5-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

7-метил-N-(2-метил-5-{3-[3-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-метил-5-{3-[(1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

метил 3-[3-(3-{6-[(2,2-дифторэтокси)метил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

метил 3-[3-(3-{6-[(2-фторэтокси)метил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

метил 3-[3-(3-{7-гидрогениоимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

метил 3-[3-(3-{6-гидрогениоимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-(5-{5-[(3-цианоазетидин-1-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)-6-(2,4-диметил-1,3-тиазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-[5-(3-{2-[(1-бензилпиперидин-4-ил)окси]этил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-метилфенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

метил 3-[5-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-{2-метил-5-[5-(оксан-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-метил-5-{5-[(2R)-оксолан-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-метил-5-{5-[(2S)-оксолан-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

трет-бутил 4-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата;

трет-бутил 2-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилата;

трет-бутил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилата;

N-{2-метил-5-[5-(пирролидин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{2-метил-5-[5-(пиперидин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-5-[5-(1-метансульфонилпиперидин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{2-метил-5-[5-(1-метилпиперидин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{5-[5-(5-гидроксиоксан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

трет-бутил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-(5-{5-[(5S)-5-гидроксиоксан-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{5-[5-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

трет-бутил (3S)-3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]морфолин-4-карбоксилата;

трет-бутил (3R)-3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]морфолин-4-карбоксилата;

N-(2-метил-5-{5-[(3R)-морфолин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-метил-5-{5-[(2S)-6-оксопиперидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

трет-бутил (2S)-4,4-дифтор-2-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилата;

трет-бутил (2S)-2-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]морфолин-4-карбоксилата;

N-(2-метил-5-{5-[(2S)-морфолин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-метил-5-{5-[3-(морфолин-4-ил)-3-оксопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-{5-[3-(3-дифторпирролидин-1-ил)-3-оксопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

1-метилциклопропил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

2-метоксиэтил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-{2-метил-5-[5-(3-метилоксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-

карбоксамид;

N-(5-{5-[(3-цианоазетидин-1-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-{5-[(3-фторазетидин-1-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-{5-[(3-гидроксиазетидин-1-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-{5-[(3-метоксиазетидин-1-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

трет-бутил N-{3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-сульфонил} карбамата;

N-(5-{5-[(2S)-азетидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил-N-(1-метилазетидин-3-ил)карбамата;

[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил-3-метоксиазетидин-1-карбоксилата;

трет-бутил N-{3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]оксетан-3-ил} карбамата;

метил N-{3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]оксетан-3-ил} карбамата;

N-(5-{5-[3-(2-метоксиацетамидо)оксетан-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-метил-5-{5-[(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил} фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-метил-5-{5-[(2-оксопирролидин-1-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил} фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-[2-метил-5-{5-[2-(морфолин-4-ил)ацетамидо]метил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-[2-метил-5-{5-[2-(оксолан-2-ил)ацетамидо]метил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-[2-метил-5-{5-[(2R)-оксолан-2-илформамидо]метил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-[2-метил-5-{5-[(2S)-оксолан-2-илформамидо]метил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-[2-метил-5-{5-[(3-метилоксетан-3-ил)формамидо]метил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-метил-5-{5-[(оксан-4-илформамидо]метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил} фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

2-гидроксиэтил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

метил (2S)-2-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-(5-{5-[(2S)-1-ацетилазетидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

трет-бутил 3-[3-(4-фтор-3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо} фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-{2-фтор-5-[5-(1-метансульфонилазетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил] фенил} имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-{5-[1-(этансульфонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-фтор-5-{5-[1-(пропан-1-сульфонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил} фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-метил-5-{5-[1-(пиридин-3-сульфонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил} фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-метил-5-{5-[1-(1-метил-1Н-пирозол-3-сульфонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил} фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-метил-5-{5-[1-(оксолан-3-сульфонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил} фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-метил-5-{5-[1-(оксан-4-сульфонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил} фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

трет-бутил 3-{3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-

ил]азетидин-1-сульфонил} пирролидин-1-карбоксилата;
трет-бутил 4-{3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-сульфонил} пиперидин-1-карбоксилата;
метил (3S)-3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]морфолин-4-карбоксилата;
N-(5-{5-[(3S)-4-метансульфонилморфолин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;
метил (3R)-3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]морфолин-4-карбоксилата;
N-(5-{5-[(3R)-4-метансульфонилморфолин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;
N-(5-{5-[(3R)-4-ацетилморфолин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;
метил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилата;
N-{5-[5-(1-метансульфонилпирролидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;
N-{5-[5-(1-ацетилпирролидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;
метил (2S)-4,4-дифтор-2-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилата;
N-(5-{5-[(2S)-1-ацетил-4,4-дифторпирролидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;
3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-N,N-диметилазетидин-1-карбоксамид;
трет-бутил 2-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]морфолин-4-карбоксилата;
трет-бутил (2S)-2-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилата;
метил 3-{3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}азетидин-1-карбоксилата;
N-(5-{5-[(1-метансульфонилазетидин-3-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;
N-(5-{5-[2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;
N-(2-метил-5-{5-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;
N-[5-(5-{[3-(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]метил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;
N-[5-(5-{[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]метил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;
трет-бутил N-{3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил](оксетан-3-ил)метил}карбамата;
трет-бутил (3S)-3-{3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}пирролидин-1-карбоксилата;
трет-бутил (3R)-3-{3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}пирролидин-1-карбоксилата;
трет-бутил (3R)-3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата;
трет-бутил (3S)-3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата;
N-{2-метил-5-[5-(морфолин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;
N-(2-метил-5-{5-[(2R)-морфолин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;
N-(2-метил-5-{5-[(2S)-пирролидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;
N-(2-метил-5-{5-[(2S)-5-оксопирролидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;
N-{2-метил-5-[5-(5-оксопирролидин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;
N-{5-[5-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-

карбоксамида;

метил 2-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]морфолин-4-карбоксилата;

N-{5-[5-(4-ацетилморфолин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

метил (2S)-2-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилата;

N-(5-{5-[(2S)-1-ацетилпирролидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

метил (2R)-2-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]морфолин-4-карбоксилата;

N-(5-{5-[(2R)-4-ацетилморфолин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(2-метил-5-{5-[(2R)-пирролидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

метил 3-[3-(4-фтор-3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

1-метилциклопропил (2S)-2-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-(2-метил-5-{5-[(3R)-пиперидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

метил (3S)-3-{[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}пирролидин-1-карбоксилата;

метил (3R)-3-{[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}пирролидин-1-карбоксилата;

N-[5-(5-{[(3R)-1-метансульфонилпирролидин-3-ил]метил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-метилфенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

метил (3R)-3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата;

метил (3S)-3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата;

N-(5-{5-[(3S)-1-метансульфонилпиперидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

трет-бутил 4-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}пиперидин-1-карбоксилата;

трет-бутил (2S)-2-{[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}пирролидин-1-карбоксилата;

метил (2R)-2-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилата;

N-(5-{5-[(2R)-1-метансульфонилпирролидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

метил 4-{[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}пиперидин-1-карбоксилата;

N-(5-{5-[(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(2-метил-5-{5-[(2S)-пирролидин-2-илметил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(2-метил-5-{5-[1-(1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(2-метил-5-{5-[1-(1Н-пиразол-4-сульфонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(5-{5-[1-(бутан-1-сульфонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(2-фтор-5-{5-[1-(пиридин-3-сульфонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(2-фтор-5-{5-[1-(1-метил-1Н-пиразол-3-сульфонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-[2-фтор-5-(5-{1-[(2-метоксиэтан)сульфонил]азетидин-3-ил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(5-{5-[1-(дифторметан)сульфонилазетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(2-фтор-5-{5-[1-(1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-{5-[1-(3-метоксипропил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-{5-[(1R)-1-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-{5-[(1R)-1-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-{5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{2-фтор-5-[5-(морфолин-4-илметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-метил-5-{5-[1-(2,2,2-трифторацетил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил} фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

метил 3-[3-(2-фтор-5-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-{4-фтор-5-[5-(1-метансульфонилазетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

метил 3-(3-{4-метил-3-[6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]фенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;

пропан-2-ил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

метил 3-[3-(3-{7-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

метил 3-[3-(3-{6-цианоимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-(5-{5-[1-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-2-метоксиэтил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

метил 3-(3-{4-метил-3-[7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]фенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;

трет-бутил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-метилазетидин-1-карбоксилата;

метил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-3-метилазетидин-1-карбоксилата;

метил 3-[3-(3-{6-[3-(трет-бутокси)-3-оксопропил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

метил 3-[3-(3-{8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-(2-метил-5-{5-[1-(пирозин-2-ил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил} фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-метил-5-{5-[1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил} фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

метил 3-[3-(3-{6-ацетилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

метил 3-(3-{3-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]-4-метилфенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;

метил 3-(3-{3-[6-(2-гидрокси-2-метилпропил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]-4-метилфенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;

N-{5-[5-(азетидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

метил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-2,4-диметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

метил 3-(3-{4-метил-3-[7-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]фенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;

N-{5-[3-(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

метил 3-(3-{3-[6-(1H-имидазол-1-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]-4-метилфенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;

метил 3-[3-(3-{6-[3-(метоксиметил)-1H-1,2,4-триазол-5-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-{5-[5-(3-метоксиязетидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-{5-[(3aS)-1-оксо-гексагидро-1H-[1,3]оксазоло[3,4-а]пиперазин-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-

метилфенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-{5-[(3-цианоазетидин-1-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

метил 3-(3-{4-метил-3-[7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]фенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;

N-(5-{5-[(3-цианоазетидин-1-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)-6-[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1Н-пиразол-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

2,2-дифторэтил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

6-метил-N-(2-метил-5-{5-[(оксетан-3-илокси)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

трет-бутил (2S)-2-[3-(4-метил-3-{6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

метил (2S)-2-[3-(4-метил-3-{6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-{2-метил-5-[5-(оксетан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

2,2,2-трифторэтил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

трет-бутил 4-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата;

метил 3-(3-{3-[6-(гидроксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо]-4-метилфенил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)азетидин-1-карбоксилата;

трет-бутил 3-{[3-(4-метил-3-{6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метокси}азетидин-1-карбоксилата;

трет-бутил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилата;

N-(5-{5-[(2R)-1-ацетилпирролидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-[2-метил-5-(5-{[2-(оксан-4-ил)ацетамидо]метил}-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{5-[5-(1-этилазетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

6-фтор-N-(5-{5-[(2S,4R)-4-гидрокси-1-метансульфонилпирролидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

6-фтор-N-(5-{5-[(2R,4R)-4-гидрокси-1-метансульфонилпирролидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{2-метил-5-[5-(пиперидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(5-{5-[(3S)-4-ацетилморфолин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-метил-5-{5-[(3S)-морфолин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

трет-бутил (2R)-2-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]морфолин-4-карбоксилата;

трет-бутил (2R)-2-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилата;

трет-бутил 3-[3-(2-фтор-5-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-(5-{5-[(2S)-азетидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{5-[5-(3-метансульфонилазетидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

трет-бутил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата;

трет-бутил 3-{[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}азетидин-1-карбоксилата;

N-(2-метил-5-{5-[(3R)-пирролидин-3-илметил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-(2-метил-5-{5-[(3S)-пиперидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамид;

N-{5-[5-(3-аминооксетан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-

карбоксамида;

6-фтор-N-(5-{5-[(2S,4S)-4-гидрокси-1-метансульфонилпирролидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

трет-бутил 2-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата;

N-{2-метил-5-[5-(пиперидин-4-илметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-{2-метил-5-[5-(пиперидин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(5-{5-[(3-метансульфонилазетидин-1-ил)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-{[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}морфолин-4-карбоксамида;

N-(5-{5-[(азетидин-3-илокси)метил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)-6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-[2-метил-5-(3-{2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-{5-[5-(азетидин-3-илметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-{2-метил-5-[5-(пирролидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(2-метил-5-{5-[(2S)-оксолан-2-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-{5-[5-(азетидин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2-метилфенил}имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(5-{5-[1-(1H-имидазол-4-сульфонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадмазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

трет-бутил 3-[5-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-(2-метил-5-{5-[1-(1-метил-1H-имидазол-4-сульфонил)азетидин-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

6-фтор-N-(5-{5-[(2R,4R)-4-гидроксипирролидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(2-метил-5-{5-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-оксопропил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

N-(2-метил-5-{5-[(3S)-пирролидин-3-илметил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}фенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

6-фтор-N-(5-{5-[(2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пирролидин-3-карбоксамида и

6-фтор-N-(5-{5-[(2S,4S)-4-гидроксипирролидин-2-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида.

24. Соединение по п.1, выбранное из метил 3-[3-(4-метил-3-{5,6,7,8-тетрадейтероимидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}фенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата.

25. Соединение, выбранное из

2-(морфолин-4-ил)этил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

3-(морфолин-4-ил)пропил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата;

N-(5-{5-[(3aS)-1-оксогексагидро-1H-[1,3]оксазоло[3,4-а]пиперазин-5-ил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-2-метилфенил)-7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксамида;

2,2-дифторэтил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата и

2,2,2-трифторэтил 3-[3-(3-{имидазо[1,2-а]пиридин-3-амидо}-4-метилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]азетидин-1-карбоксилата.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по одному из пп.1-24 и фармацевтически приемлемый носитель.

27. Лекарственное средство для лечения заболевания, опосредованного киназой у пациента, нуждающегося в этом, где лекарственное средство содержит терапевтически эффективное количество соединения по одному из пп.1-25, киназа выбрана из c-kit, PDGFR α и PDGFR β и заболевание представляет заболевание, связанное с тучными клетками, респираторное заболевание, воспалительное заболевание, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), аутоиммунное заболевание, метаболическое заболевание, фиброзную болезнь, дерматологическое заболевание, легоч-

ную артериальную гипертензию (РАН) или первичную легочную гипертензию (РПН).

28. Лекарственное средство по п.27, где заболевание представляет астму, аллергический ринит, легочную артериальную гипертензию (РАН), фиброз легких, фиброз печени, фиброз сердца, склеродерму, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), крапивницу, дерматоз, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, меланому, желудочно-кишечную стромальную опухоль, тучноклеточную опухоль, мастоцитоз, анафилактический синдром, диабет типа I и типа II.

29. Применение соединения по одному из пп.1-25 в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства у пациента, в которое вовлечена модуляция киназы, где киназа выбрана из c-kit, PDGFR α и PDGFR β .

30. Применение по п.29, где заболевание представляет заболевание, связанное с тучными клетками, респираторное заболевание, воспалительное заболевание, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), аутоиммунное заболевание, метаболическое заболевание, фиброзную болезнь, дерматологическое заболевание, легочную артериальную гипертензию (РАН) или первичную легочную гипертензию (РПН).

31. Применение по п.30, где заболевание представляет астму, аллергический ринит, легочную артериальную гипертензию (РАН), фиброз легких, фиброз печени, фиброз сердца, склеродерму, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), крапивницу, дерматоз, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, меланому, желудочно-кишечную стромальную опухоль, тучноклеточную опухоль, мастоцитоз, анафилактический синдром, диабет типа I и типа II.

32. Способ модуляции активности киназы, включающий введение в систему или субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по одному из пп.1-25 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, где киназа выбрана из c-kit, PDGFR α и PDGFR β .



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
