(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201791955 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.01.31

(22) Дата подачи заявки
2016.02.26

(51) Int. Cl. ***C07D 401/04*** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ TGF-β

(31) **62/127,109**
(32) **2015.03.02**
(33) **US**
(86) **PCT/US2016/019830**
(87) **WO 2016/140884 2016.09.09**

(71) Заявитель:
РИГЕЛЬ ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК.; БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Кинселла Тодд, Гельман Марина, Хун Хуэй, Дарвиш Ихаб С., Сингх Раджиндер, Юй Цзясинь, Борзиллери Роберт М., Велапарти Упендер, Лю Пэйин, Дарне Четан (US), Рахаман Хасибур, Варрьер Джайякумар Санкара (IN)

(74) Представитель:
Угрюмов В.М., Лыу Т.Н., Глухарёва А.О., Гизатуллина Е.М., Карпенко О.Ю., Строкова О.В., Дементьев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении раскрыты соединения имидазола и тиазола, а также фармацевтические композиции и способы их применения. Один вариант осуществления относится к соединению структуры

(I)

и к его фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам и N-оксидам (и его сольватам и гидратам), где X, A, Z, R^1 и R' описаны в настоящем изобретении. Согласно определенным вариантам осуществления раскрытое в настоящем изобретении соединение ингибирует TGF-β и может быть использовано для лечения заболевания путем блокирования сигнала TGF-β.

201791955 A1

201791955 A1

ИНГИБИТОРЫ TGF-β

ОПИСАНИЕ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к области соединений, содержащих их фармацевтических композиций и способов применения соединений и композиций. Более конкретно, настоящее изобретение относится к области имидазольных и тиазольных соединений и их фармацевтических композиций, способов ингибирования TGF-β этими соединениями и способов лечения и/или предупреждения заболевания этими соединениями.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Фактор роста и дифференцировки-8 (GDF-8), также известный как миостатин, и TGF-β1 являются представителями надсемейства трансформирующих ростовых факторов-бета (TGF-β), структурно родственного ростовым факторам, все из которых обладают физиологически важными регулирующими рост и морфогенетическими свойствами (Kingsley *et al.* (1994) Genes Dev., 8: 133-46; Hoodless *et al.* (1998) Curr. Topics Microbiol. Immunol., 228: 235-72). Например, активация сигнализации TGF-β1 и экспансия внеклеточного матрикса являются ранними и постоянными факторами, способствующими развитию и прогрессированию фиброзных нарушений, таких как вовлеченные в хроническую болезнь почек и в заболевание сосудов. Border W. A., et al, N. Engl. J. Med., 1994; 331(19), 1286-92. GDF-8 является негативным регулятором массы скелетных мышц. Например, GDF-8 в высокой степени экспрессируется в развивающейся и взрослой скелетной мышце. Нулевая мутация GDF-8 у трансгенных мышей характеризуется выраженной гипертрофией и гиперплазией скелетных мышц (McPherron *et al.* (1997) Nature, 387: 83-90). Подобное увеличение массы скелетных мышц проявляется при встречающихся в природе мутациях GDF-8 у крупного рогатого скота (Ashmore *et al.* (1974) Growth, 38: 501 507; Swatland and Kieffer (1994) J. Anim. Sci., 38: 752-757; McPherron and Lee (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94: 12457-12461; и Kambadur *et al.* (1997) Genome Res., 7: 910-915). Поскольку GDF-8 экспрессируется как в развивающихся, так и во взрослых мышцах, неясно, регулирует ли он мышечную массу

во время развития или у взрослых. Недавние исследования также показали, что истощение мышечной ткани, ассоциированное с инфекцией HIV у людей, сопровождается усилением экспрессии белка GDF-8 (Gonzalez-Cadavid *et al.* (1998) PNAS, 95: 14938-43). Кроме того, GDF-8 может модулировать продуцирование мышечно-специфических ферментов (например, креатинкиназы) и модулировать пролиферацию миобластных клеток (WO 00/43781).

Ряд нарушений у человека и животных ассоциируется с потерей или нарушением функции мышечной ткани, в том числе с мышечной дистрофией, мышечной атрофией, застойным обструктивным заболеванием легких, синдромом истощения мышечной ткани, саркопенией и кахексией. На сегодняшний день для этих расстройств существует очень мало надежных или эффективных методов лечения. Однако тяжелые симптомы, ассоциированные с этими нарушениями, могут быть существенно уменьшены за счет применения методов лечения, которые увеличивают количество мышечной ткани у больных, страдающих этими нарушениями. Даже если бы они не излечивали состояния, такие методы лечения улучшали бы качество жизни этих больных и могли бы облегчать некоторые эффекты этих заболеваний.

В дополнение к своим регулирующим рост и морфогенетическим свойствам в скелетной мускулатуре GDF-8 также может быть вовлечен в ряд других физиологических процессов, в том числе в гомеостаз глюкозы при развитии сахарного диабета 2 типа и в нарушения жировой ткани, такие как ожирение. Например, GDF-8 модулирует дифференцировку предшественников адипоцитов в адипоциты (Kim *et al.* (2001) BBRC, 281: 902-906).

Изменение в сигнализации TGF-β ассоциируется с широким спектром нарушений у человека, в том числе с фиброзными, воспалительными, скелетными, мышечными и сердечно-сосудистыми нарушениями, а также со злокачественной опухолью (Harradine, et al, 2006, Annals of Medicine 38: 403-14). При злокачественной опухоли у человека изменения в сигнализации TGF-β могут возникать в зародышевой линии или могут возникать спонтанно при различных злокачественных опухолей. TGF-β также является мощным индуктором ангиогенеза, который обеспечивает важную систему поддержки солидных опухолей, а также механизм распространения опухолевых клеток (Buijs et al., 2011, Curr Pharmaceutical Biotech, 12: 2121-37). Поэтому при различных болезненных состояниях использовали многочисленные стратегии ингибирования сигнализации TGF-β.

Также существует ряд состояний, ассоциированных с потерей кости, в том числе

остеопороз, особенно у женщин пожилого возраста и/или у женщин в постменопаузе. Доступные на данный момент методы лечения этих состояний предусматривают ингибирование резорбции кости.

Подобно TGF-β-1, -2 и -3, белок GDF-8 синтезируется как белок-предшественник, состоящий из амино-концевого пропептида и карбокси-концевого зрелого домена (McPherron and Lee, (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94: 12457-12461). Перед расщеплением предшественник белка GDF-8 образует гомодимер. Затем амино-концевой пропептид отщепляется от зрелого домена. Отщепленный пропептид может оставаться нековалентно связанным с димером зрелого домена, инактивируя его биологическую активность (Miyazono *et al.* (1988) J. Biol. Chem., 263: 6407-6415; Wakefield *et al.* (1988) J. Biol. Chem., 263; 7646-7654; и Brown *et al.* (1990) Growth Factors, 3: 35-43). Полагают, что два пропептида GDF-8 связываются со зрелым димером GDF-8 (Thies *et al.* (2001) Growth Factors, 18: 251-259). Благодаря своим инактивирующим свойствам пропептид известен как «латентно-ассоциированный белок» (LAP), а комплекс зрелого домена и пропептида обычно называют «малым латентным комплексом» (Gentry and Nash (1990) Biochemistry, 29: 6851-6857; Derynck *et al.* (1995) Nature, 316: 701-705; Massague (1990) Ann. Rev. Cell Biol., 12: 597-641). Другие белки, как известно, также связываются с GDF-8 или со структурно родственными белками и ингибируют их биологическую активность. Такие ингибиторные белки включают в себя фоллистатин и потенциально родственные фоллистатину белки (Gamer *et al.* (1999) Dev. Biol., 208: 222-232). Зрелый домен, как полагают, активен как гомодимер при удалении пропептида.

GDF-8 является высоко консервативным в отношении последовательности и функции у видов. Аминокислотная последовательность мышиного и человеческого GDF-8 является идентичной, как и паттерн экспрессии mRNA (McPherron *et al.* (1997) Nature 387: 83-90; Gonzalez-Cadavid *et al.* (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 14938-14943). Такая консервативность последовательности и функции предполагает, что ингибирование GDF-8 у людей, вероятно, будет иметь эффект, подобный ингибированию GDF-8 у мышей.

В патенте США № 7320789 показано, что антитела против GDF-8 в мышиных моделях могут повышать мышечную силу (например, при лечении саркопении), увеличивать мышечную массу и силу в дистрофичной мышце (например, при лечении мышечной дистрофии Дюшенна), увеличивать костную массу и плотность кости (например, при предупреждении и лечении остеопороза), усиливать регенерацию кости

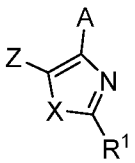
(например, при лечении установленного заболевания мышечной или костной дегенерации (например, при регенерации перелома и спондилезе, предупреждении снижения костной массы, микроархитектуры и прочности, ассоциированных с дефицитом эстрогена, повышении плотности трубчатой кости)), и применимы для лечения метаболических нарушений, таких как сахарный диабет 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе, метаболический синдром (например, синдром X), инсулиновая резистентность, вызванная травмой (например, ожогами), а также нарушения жировой ткани (например, ожирение).

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Принимая во внимание вышесказанное, авторы настоящего изобретения признают, что новые терапевтические средства, которые ингибируют активность одного или нескольких представителей надсемейства TGF-β, могут быть применимыми и, поэтому, желательными для лечений нарушений человека или животного, при которых увеличение мышечной ткани было бы терапевтически полезным, особенно нарушений мышечной и жировой ткани, дегенеративных заболеваний костей, нервно-мышечных нарушений и сахарного диабета.

Следовательно, настоящее изобретение относится к соединениям, содержащим их фармацевтическим композициям и способам их применения для ингибирования активности надсемейства TGF-β, как *in vitro,* так и *in vivo,* а также для лечения и/или предупреждения заболевания путем ингибирования активности надсемейства TGF-β.

В настоящем документе раскрываются соединения со структурной формулой (I):



(I),

а также их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства и *N*-оксиды (а также их сольваты и гидраты), при этом X, A, Z, R^1 и R' описываются в настоящем документе.

Также в настоящем документе раскрываются фармацевтические композиции. Примеры таких композиций включают в себя те, которые содержат по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и/или вспомогательное средство вместе с соединением, фармацевтически приемлемой солью, пролекарством

или *N*-оксидом (или сольватом, или гидратом), описываемыми в настоящем документе.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способам лечения и/или предупреждения заболевания путем блокирования GDF 8, TGF-β, активина или их комбинаций. Следовательно, настоящее изобретение также относится к способам лечения заболевания с использованием раскрываемых в настоящем документе соединений и фармацевтических композиций.

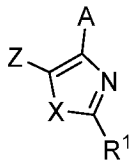
Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединений, описываемых в настоящем документе, для блокирования активности надсемейства TGF-β *in vitro* и *in vivo* с целью изучения их роли в биологических процессах.

Все публикации, цитируемые в настоящем документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте в той степени, при которой они не противоречат принципам, представленным в настоящем документе.

Подробное описание настоящего изобретения

Согласно одному аспекту настоящее изобретение включает в себя соединения, которые ингибируют TGF-β.

Согласно варианту осуществления $I°_1$ настоящего первого аспекта соединения характеризуются структурной формулой (I°):



(I°)

или их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства или N-оксиды, их сольваты или гидраты,

где

X представляет собой -S- или -N(R')-;

R' представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, -(C_0-C_{12}алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила, -OR^{S0}, C_1-C_6алкил-$OR^{S0'}$, -$C(O)OR^{S0}$, -$C(O)R^{S0}$, -$C(O)NR^{S0}{}_2$, -R^{S0} или циано;

где каждый R^{S0} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-

C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

R^1 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, $-OR^{S1}$, $-NR^{S1}_2$, $-SR^{S1}$ или $-N(R^{S1})C(O)R^{S1}$, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано;

где каждый R^{S1} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

или R' и R^1, объединенные с атомами, к которым они присоединены, образуют пяти-восьмичленное кольцо;

A представляет собой фенил, необязательно замещенный одной-пятью группами R^2, где

каждый R^2 независимо представляет собой галоген, $-C_1$-C_6алкил, $-C_1$-C_6галогеналкил, $-C_1$-C_6алкокси, $-C_1$-C_6галогеналкокси, $-NO_2$, $-N(R^{S2})C(O)R^{S2}$, $-OR^{S2}$, $-C(O)NR^{S2}_2$, $-N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$, $-S(O)_2R^{S2}$, -(C_0-C_6алкил)-Ar или -CN, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, каждая независимо выбрана из галогена, циано, нитро, $-OR^{S2}$, $-SR^{S2}$, $-NR^{S2}_2$, $-C(O)OR^{S2}$, $-C(O)NR^{S2}_2$, $-C(O)R^{S2}$, $-S(O)R^{S2}$, $-S(O)_2R^{S2}$, $-S(O)OR^{S2}$, $-S(O)_2OR^{S2}$, $-S(O)NR^{S2}_2$, $-S(O)_2NR^{S2}_2$, $-OC(O)R^{S2}$, $-OC(O)OR^{S2}$, $-OC(O)NR^{S2}_2$, $-N(R^{S2})C(O)R^{S2}$, $-N(R^{S2})C(O)OR^{S2}$, $-N(R^{S2})C(O)NR^{S2}_2$, $-N(R^{S2})S(O)R^{S2}$, $-N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$, C_1-C_6алкила или C_1-C_6галогеналкила;

где каждый R^{S2} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

Z представляет собой

конденсированное бициклическое кольцо формулы

, где

кольцо A представляет собой Ar или 5- или 6-членный Het,

кольцо B представляет собой 5- или 6-членный Het,

где

Z необязательно замещен одной или двумя группами $-R^Z$, каждая независимо выбрана из галогена, циано, C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкенила, C_{1-6}галогеналкила, $-C_1-C_6$алкокси, $-(C_0-C_6$алкил)-Het, $-(C_0-C_6$алкил)-Hca, $-OR^{S3}$, $-SR^{S3}$, $-NR^{S3}{}_2$, $-C(O)R^{S3}$, $-C(O)OR^{S3}$, $-C(O)NR^{S3}{}_2$, $-C(NR^{S3})NR^{S3}OR^{S3}$, $-S(O)_2NR^{S3}{}_2$, $-S(O)_2R^{S3}$, $-OC(O)R^{S3}$, $-N(R^{S3})C(O)R^{S3}$, $-OC(O)OR^{S3}$, $-OC(O)NR^{S3}{}_2$, $-N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$, $-N(R^{S3})C(O)NR^{S3}{}_2$, $-N(R^{S3f})S(O)_2R^{S3}$, $-OP(O)(OR^{S3})_2$ или $-CH_2-OP(O)(OR^{S3})$, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен одной или двумя группами $-R^{Z2}$;

где каждый R^{S3} независимо представляет собой водород, $-NR^{S3}{}_2$, $-OR^{S3}$, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, $-(C_0-C_6$алкил)-Ar, $-(C_0-C_6$алкил)-Het, $-(C_0-C_6$алкил)-Cak или $-(C_0-C_6$алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом, $-C(O)NR^{S4}{}_2$ или циано; и

каждый $-R^{Z2}$ независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, $-C_1-C_6$алкокси, $-OR^{S4}$, $-SR^{S4}$, $-NR^{S4}{}_2$, $-C(O)R^{S4}$, $-C(O)OR^{S4}$, $-C(O)NR^{S4}{}_2$, $-S(O)_2NR^{S4}{}_2$, $-S(O)_2R^{S4}$, $-OC(O)R^{S4}$, $-N(R^{S4})C(O)R^{S4}$, $-OC(O)OR^{S4}$, $-OC(O)NR^{S4}{}_2$, $-N(R^{S4})C(O)OR^{S4}$, $-N(R^{S4})C(O)NR^{S4}{}_2$, $-N(R^{S4})S(O)_2R^{S4}$, $-OP(O)(OR^{S4})_2$ или $-CH_2-OP(O)(OR^{S4})$; и

где каждый R^{S4} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, $-(C_0-C_6$алкил)-Ar, $-(C_0-C_6$алкил)-Het, $-(C_0-C_6$алкил)-Cak или $-(C_0-C_6$алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены одним или двумя из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано.

Согласно варианту осуществления I°' соединениями являются соединения варианта осуществления $I°_1$, при условии, что соединение не представляет собой любое из соединений, конкретно цитируемых в «Benzothiazole Based Inhibitors of p38a MAP Kinase» Liu, C. *et al.* Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2008), 18(6), 1874-1879; международной публикации № WO 2004014900 A1; международной публикации № WO 2002072576 A1; или «Potent, Orally Active Heterocycle-Based Combretastatin A-4 Analogues: Synthesis, Structure-Activity Relationship» Wang, L. *et al.* Journal of Medicinal Chemistry (2002), 45(8), 1697-1711.

Согласно варианту осуществления $I°_2$ соединениями являются соединения варианта осуществления $I°_1$, при условии, что соединение не представляет собой:

6-(4-фенил-1H-имидазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-метил-6-(4-фенил-1H-имидазол-5-ил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол;

6-(4-фенил-1H-имидазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-амин;

1-изопропил-6-(4-фенил-1H-имидазол-5-ил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол;

N-бензил-6-(4-фенил-1H-имидазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

1-этил-6-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол;

6-(4-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол;

1-этил-6-(4-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол;

1-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1,3-диметил-5-(4-фенил-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

N-изопропил-6-(4-фенил-1H-имидазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-амин;

1-метил-6-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

6-(4-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил)-1-изопропил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1H-имидазол-5-ил)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол;

1-этил-6-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1,3-диметил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1,3-диэтил-5-(4-фенил-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-изопропил-6-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1H-имидазол-5-ил)-1-изопропил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол;

5-(4-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-диметил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1H-имидазол-5-ил)-1-изопропил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол;

3-этил-1-метил-5-(4-(мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-этил-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-фенил-6-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1,3-диэтил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-изопропил-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

3-изопропил-1-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

3-метил-1-фенил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

3-этил-1-изопропил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

6-(5-(2-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-изопропилбензо[d]тиазол-2-амин;

1,3-дипропил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1,3-диизопропил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1,3-диэтил-5-(4-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

3-метил-1-(*мета*-толил)-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-циклопропил-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-(изопропилсульфонил)-5-(4-фенил-1H-имидазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

1-(изопропилсульфонил)-6-(4-фенил-1H-имидазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

1-циклобутил-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-циклогексил-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

3-метил-1-(*орто*-толил)-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-(4-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил)-3-метил-1-фенил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-циклопентил-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

(R)-N-(втор-бутил)-6-(5-(2-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-амин;

1-(3,4-диметилфенил)-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1,3-диэтил-5-(5-(3-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-циклобутил-3-этил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-циклопентил-3-этил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-(3-хлорфенил)-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-(3-фторфенил)-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-(4-фторфенил)-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-(4-хлорфенил)-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

6-(4-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил)-1-(изопропилсульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

1-(4-метоксифенил)-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-(2-фторфенил)-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-(2-хлорфенил)-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

6-(5-(3-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-1-(изопропилсульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

1,3-бис(циклопропилметил)-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

6-(5-(2-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-1-(изопропилсульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

3-(4-метоксибензил)-1-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-(3,4-дифторфенил)-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1-(3-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

3-метил-1-(тиофен-3-ил)-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

N-бензил-1-(изопропилсульфонил)-6-(4-фенил-1H-имидазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

6-(5-(2,4-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-1-(изопропилсульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

6-(5-(2,3-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-1-(изопропилсульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

1-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-(изопропилсульфонил)-6-(4-(3-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

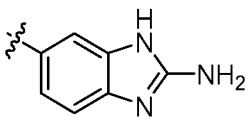
3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

или их фармацевтически приемлемая соль.

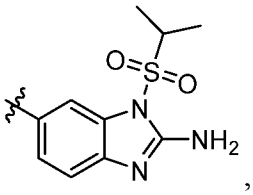
Согласно варианту осуществления $I°_3$ соединениями являются соединения варианта осуществления $I°_1$, при условии, что

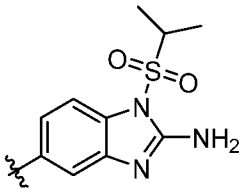
(a) если кольцо A представляет собой Ar, кольцо B не представляет собой триазолил или имидазолидин-2-онил; и

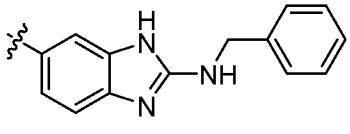
(b) Z не представляет собой

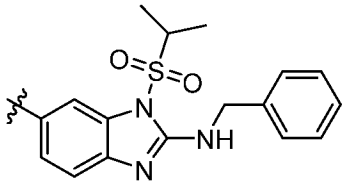
(1) 

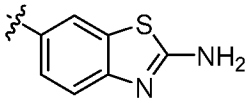
,

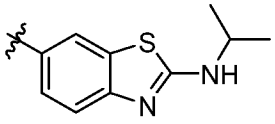
(2)  ,

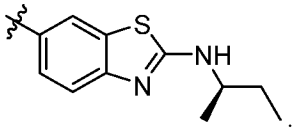
(3)  ,

(4)  ,

(5)  ,

(6)  ,

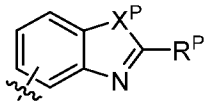
(7)  или

(8)  .

Согласно варианту осуществления $I°_4$ соединениями являются соединения варианта осуществления $I°_1$, при условии, что

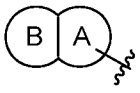
(a) если кольцо A представляет собой Ar, кольцо B не представляет собой триазолил или имидазолидин-2-онил; и

(b) Z не представляет собой

 .

Согласно варианту осуществления $I°_5$ соединениями являются соединения варианта осуществления $I°_1$, где

Z представляет собой

(a) конденсированное бициклическое кольцо формулы 

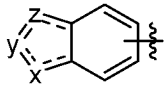
, где

(1) кольцо A представляет собой -Ar и

кольцо B представляет собой 6-членный Het; или

(2) кольцо A представляет собой 6-членный Het и

кольцо B представляет собой 5-членный Het; или

(b) 

где

z представляет собой CH, O, S или N;

y представляет собой CH, CH_2 или N; и

x представляет собой CH, O, S, $N(R^a)$;

при условии, что если z представляет собой N и x представляет собой $N(R^a)$, y не представляет собой N;

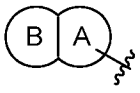
где R^a представляет собой водород, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6галогеналкил, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)R, -S(O)R, -$S(O)_2$R, -S(O)OR, -$S(O)_2$OR, -$S(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -OC(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$;

где каждый R независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

где Z необязательно замещен одной или двумя группами $-R^Z$.

Согласно варианту осуществления $I°_6$ соединениями являются соединения варианта осуществления $I°_1$, где

Z представляет собой

(a) конденсированное бициклическое кольцо формулы 

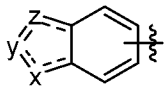
, где

(1) кольцо A представляет собой -Ar и

кольцо B представляет собой 6-членный Het; или

(2) кольцо A представляет собой 6-членный Het и

кольцо B представляет собой 5-членный Het; или

(b) 

где

z представляет собой CH, O, S или N;

y представляет собой CH, CH_2 или N; и

x представляет собой CH, O, S, $N(R^a)$;

при условии, что если z представляет собой N и x представляет собой $N(R^a)$, y не представляет собой N;

где

Z необязательно замещен одной или двумя группами $-R^Z$, каждая независимо выбрана из галогена, циано, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, -C_1-C_6алкокси, $-OR^{S3}$, $-SR^{S3}$, $-C(O)R^{S3}$, $-C(O)OR^{S3}$, $-C(O)NR^{S3}{}_2$, $-S(O)_2NR^{S3}{}_2$, $-OC(O)R^{S3}$, $-N(R^{S3})C(O)R^{S3}$, $-OC(O)OR^{S3}$, $-OC(O)NR^{S3}{}_2$, $-N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$, $-N(R^{S3})C(O)NR^{S3}{}_2$, $-N(R^{S3})S(O)_2R^{S3}$, $-OP(O)(OR^{S3})_2$ или $-CH_2-OP(O)(OR^{S3})$, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен одной или двумя группами $-R^{Z2}$.

Согласно варианту осуществления $I°_7$ соединения представляют собой соединения по любому из вариантов осуществления I_1 - I_6 или I', где

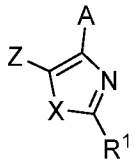
R' представляет собой водород или C_1-C_6алкил; и

R^1 представляет собой водород или C_1-C_6алкил.

Согласно варианту осуществления I_8 соединения представляют собой соединения по любому из вариантов осуществления $I°_1$ - $I°_6$ или I°', где X представляет собой -S-.

Согласно варианту осуществления $I°_8$ соединения представляют собой соединения по любому из вариантов осуществления $I°_1$ - $I°_6$ или I°', где X представляет собой -N(R')-.

Согласно варианту осуществления I_1 настоящего первого аспекта соединения характеризуются структурной формулой (I):



(I)

или их фармацевтически приемлемая соль, пролекарство или N-оксид, их сольват или гидрат,

где

X представляет собой -S- или -N(R')-;

R' представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси,

каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано;

R^1 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, $-OR^{S1}$, $-NR^{S1}{}_2$, $-SR^{S1}$, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано;

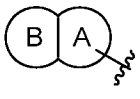
где каждый R^{S1} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

A представляет собой фенил, необязательно замещенный одной-пятью группами R^2, где

каждый R^2 независимо представляет собой галоген, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, $-NO_2$ или -CN, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, каждая независимо выбрана из галогена, циано, нитро, $-OR^{S2}$, $-SR^{S2}$, $-NR^{S2}{}_2$, $-C(O)OR^{S2}$, $-C(O)NR^{S2}{}_2$, $-C(O)R^{S2}$, $-S(O)R^{S2}$, $-S(O)_2R^{S2}$, $-S(O)OR^{S2}$, $-S(O)_2OR^{S2}$, $-S(O)NR^{S2}{}_2$, $-S(O)_2NR^{S2}{}_2$, $-OC(O)R^{S2}$, $-OC(O)OR^{S2}$, $-OC(O)NR^{S2}{}_2$, $-N(R^{S2})C(O)R^{S2}$, $-N(R^{S2})C(O)OR^{S2}$, $-N(R^{S2})C(O)NR^{S2}{}_2$, $-N(R^{S2})S(O)R^{S2}$, $-N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$, C_1-C_6алкила или C_1-C_6галогеналкила;

где каждый R^{S2} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

Z представляет собой

конденсированное бициклическое кольцо формулы 

, где

кольцо A представляет собой Ar или 5- или 6-членный Het,

кольцо B представляет собой 5- или 6-членный Het,

где

Z необязательно замещен одной или двумя группами $-R^Z$, каждая независимо выбрана из галогена, циано, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, -C_1-C_6алкокси, $-OR^{S3}$, $-SR^{S3}$, $-NR^{S3}{}_2$, $-C(O)R^{S3}$, $-C(O)OR^{S3}$, $-C(O)NR^{S3}{}_2$, $-S(O)_2NR^{S3}{}_2$, $-S(O)_2R^{S3}$, $-OC(O)R^{S3}$, $-N(R^{S3})C(O)R^{S3}$, $-OC(O)OR^{S3}$, $-OC(O)NR^{S3}{}_2$, $-N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$, $-N(R^{S3})C(O)NR^{S3}{}_2$, $-N(R^{S3f})S(O)_2R^{S3}$, $-OP(O)(OR^{S3})_2$ или $-CH_2$-$OP(O)(OR^{S3})$, причем

каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен одной или двумя группами -R^{Z2};

где каждый R^{S3} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано; и

каждый -R^{Z2} независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, -OR^{S4}, -SR^{S4}, -NR^{S4}_2, -$C(O)R^{S4}$, -$C(O)OR^{S4}$, -$C(O)NR^{S4}_2$, -$S(O)_2NR^{S4}_2$, -$S(O)_2R^{S4}$, -$OC(O)R^{S4}$, -$N(R^{S4})C(O)R^{S4}$, -$OC(O)OR^{S4}$, -$OC(O)NR^{S4}_2$, -$N(R^{S4})C(O)OR^{S4}$, -$N(R^{S4})C(O)NR^{S4}_2$, -$N(R^{S4})S(O)_2R^{S4}$, -$OP(O)(OR^{S4})_2$ или -CH_2-$OP(O)(OR^{S4})$; и

где каждый R^{S4} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано.

Согласно некоторым вариантам осуществления формул (I°) и (I) R^{S0}, R^{S1}, R^{S2}, R^{S3} и R^{S4} необязательно замещены одним C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано.

Согласно варианту осуществления I' соединениями являются соединения варианта осуществления I_1, при условии, что соединение не представляет собой любое соединение, конкретно цитируемых в «Benzothiazole Based Inhibitors of p38a MAP Kinase» Liu, C. *et al.* Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2008), 18(6), 1874-1879; международной публикации № WO 2004014900 A1; международной публикации № WO 2002072576 A1; или «Potent, Orally Active Heterocycle-Based Combretastatin A-4 Analogues: Synthesis, Structure-Activity Relationship» Wang, L. *et al.* Journal of Medicinal Chemistry (2002), 45(8), 1697-1711.

Согласно варианту осуществления I_2 соединениями являются соединения варианта осуществления I_1, при условии, что соединение не представляет собой:

6-(4-фенил-1H-имидазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-метил-6-(4-фенил-1H-имидазол-5-ил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол;

6-(4-фенил-1H-имидазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-амин;

1-изопропил-6-(4-фенил-1H-имидазол-5-ил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол;

N-бензил-6-(4-фенил-1H-имидазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;
1-этил-6-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол;
6-(4-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол;
1-этил-6-(4-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил)-1H-бензо[d][1,2,3]триазол;
1-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
1,3-диметил-5-(4-фенил-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
N-изопропил-6-(4-фенил-1H-имидазол-5-ил)бензо[d]тиазол-2-амин;
1-метил-6-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
6-(4-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил)-1-изопропил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол;
6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1H-имидазол-5-ил)-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол;
1-этил-6-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
1,3-диметил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
1,3-диэтил-5-(4-фенил-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
1-изопропил-6-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1H-имидазол-5-ил)-1-изопропил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол;
5-(4-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-диметил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1H-имидазол-5-ил)-1-изопропил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол;
3-этил-1-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
1-этил-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
1-фенил-6-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
1,3-диэтил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
1-изопропил-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
3-изопропил-1-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
3-метил-1-фенил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

3-этил-1-изопропил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

6-(5-(2-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-изопропилбензо[d]тиазол-2-амин;

1,3-дипропил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1,3-диизопропил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1,3-диэтил-5-(4-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

3-метил-1-(*мета*-толил)-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-циклопропил-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-(изопропилсульфонил)-5-(4-фенил-1H-имидазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

1-(изопропилсульфонил)-6-(4-фенил-1H-имидазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

1-циклобутил-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-циклогексил-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

3-метил-1-(*орто*-толил)-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-(4-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил)-3-метил-1-фенил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-циклопентил-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

(R)-N-(втор-бутил)-6-(5-(2-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-амин;

1-(3,4-диметилфенил)-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1,3-диэтил-5-(5-(3-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-циклобутил-3-этил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-циклопентил-3-этил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-(3-хлорфенил)-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-(3-фторфенил)-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-(4-фторфенил)-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-(4-хлорфенил)-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

6-(4-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил)-1-(изопропилсульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

1-(4-метоксифенил)-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-(2-фторфенил)-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-(2-хлорфенил)-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

6-(5-(3-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-1-(изопропилсульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

1,3-бис(циклопропилметил)-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

6-(5-(2-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-1-(изопропилсульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

3-(4-метоксибензил)-1-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-(3,4-дифторфенил)-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1-(4-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1-(3-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

3-метил-1-(тиофен-3-ил)-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1-(2-(трифторметил)фенил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

N-бензил-1-(изопропилсульфонил)-6-(4-фенил-1H-имидазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

6-(5-(2,4-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-1-(изопропилсульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

6-(5-(2,3-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-1-(изопропилсульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

1-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-(изопропилсульфонил)-6-(4-(3-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

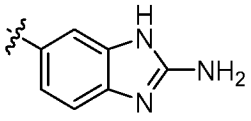
3-метил-5-(4-(*мета*-толил)-1H-имидазол-5-ил)-1-(3,4,5-триметоксифенил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

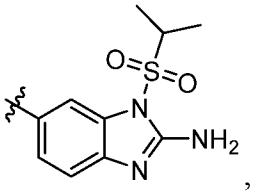
или их фармацевтически приемлемая соль.

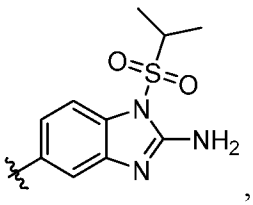
Согласно варианту осуществления I_3 соединениями являются соединения варианта осуществления I_1, при условии, что

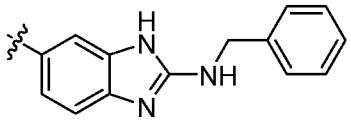
(a) если кольцо A представляет собой Ar, кольцо B не представляет собой триазолил или имидазолидин-2-онил; и

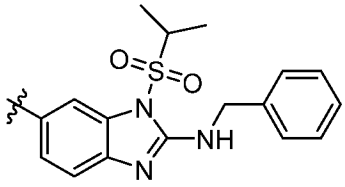
(b) Z не представляет собой

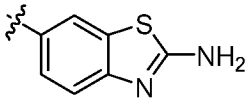
(1)  ,

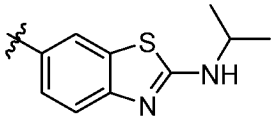
(2)  ,

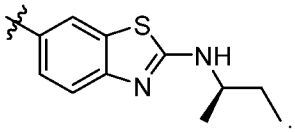
(3)  ,

(4)  ,

(5)  ,

(6)  ,

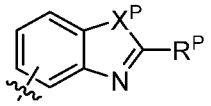
(7)  или

(8)  .

Согласно варианту осуществления I_4 соединениями являются соединения варианта осуществления I_1, при условии, что

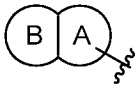
(a) если кольцо A представляет собой Ar, кольцо B не представляет собой триазолил или имидазолидин-2-онил; и

(b) Z не представляет собой

 .

Согласно варианту осуществления I_5 соединениями являются соединения варианта осуществления I_1, где

Z представляет собой

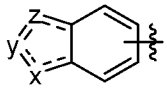
(a) конденсированное бициклическое кольцо формулы  , где

(1) кольцо A представляет собой -Ar и

кольцо B представляет собой 6-членный Het; или

(2) кольцо A представляет собой 6-членный Het и

кольцо B представляет собой 5-членный Het; или

(b) 

где

z представляет собой CH, O, S или N;

y представляет собой CH, CH_2 или N; и

x представляет собой CH, O, S, $N(R^a)$;

при условии, что если z представляет собой N и x представляет собой $N(R^a)$, y не представляет собой N;

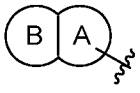
где R^a представляет собой водород, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6галогеналкил, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)R, -S(O)R, -$S(O)_2R$, -S(O)OR, -$S(O)_2OR$, -$S(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -OC(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$;

где каждый R независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

где Z необязательно замещен одной или двумя группами $-R^Z$.

Согласно варианту осуществления I_6 соединениями являются соединения варианта осуществления I_1, где

Z представляет собой

(a) конденсированное бициклическое кольцо формулы 

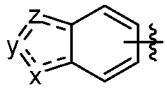
, где

(1) кольцо A представляет собой -Ar и

кольцо B представляет собой 6-членный Het; или

(2) кольцо A представляет собой 6-членный Het и

кольцо B представляет собой 5-членный Het; или

(b) 

где

z представляет собой CH, O, S или N;

y представляет собой CH, CH_2 или N; и

x представляет собой CH, O, S, $N(R^a)$;

при условии, что если z представляет собой N и x представляет собой $N(R^a)$, y не

представляет собой N;

где

Z необязательно замещен одной или двумя группами -R^Z, каждая независимо выбрана из галогена, циано, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, -C_1-C_6алкокси, -OR^{S3}, -SR^{S3}, -$C(O)R^{S3}$, -$C(O)OR^{S3}$, -$C(O)NR^{S3}{}_2$, -$S(O)_2NR^{S3}{}_2$, -$OC(O)R^{S3}$, -$N(R^{S3})C(O)R^{S3}$, -$OC(O)OR^{S3}$, -$OC(O)NR^{S3}{}_2$, -$N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$, -$N(R^{S3})C(O)NR^{S3}{}_2$, -$N(R^{S3})S(O)_2R^{S3}$, -$OP(O)(OR^{S3})_2$ или -CH_2-$OP(O)(OR^{S3})$, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен одной или двумя группами -R^{Z2}.

Согласно варианту осуществления I_7 соединения представляют собой соединения по любому из вариантов осуществления I_1 - I_6 или I', где

R' представляет собой водород или C_1-C_6алкил; и

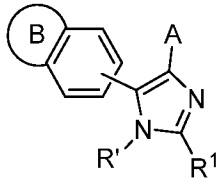
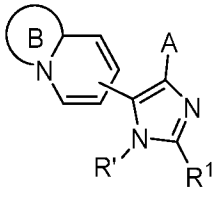
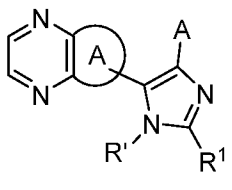
R^1 представляет собой водород или C_1-C_6алкил.

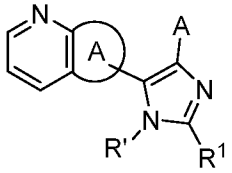
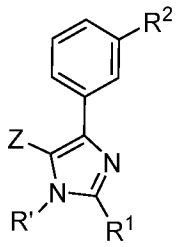
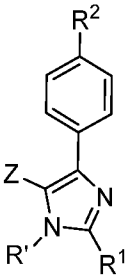
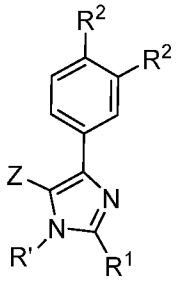
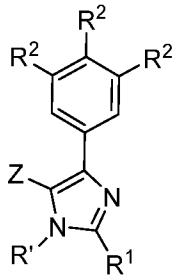
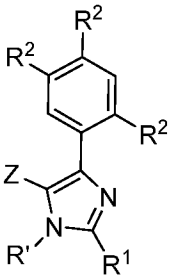
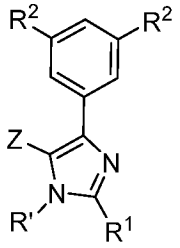
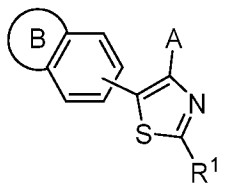
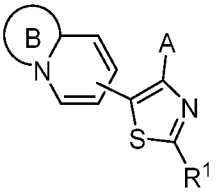
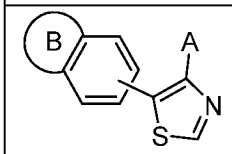
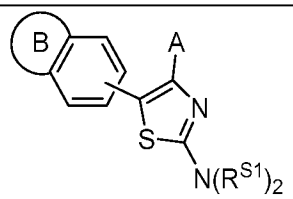
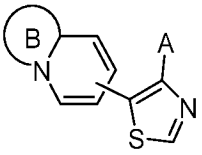
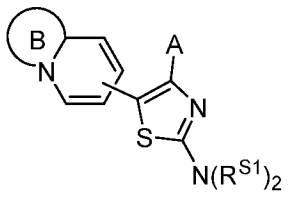
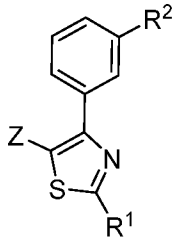
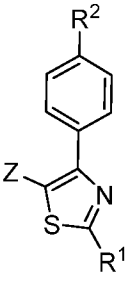
Согласно варианту осуществления I_8 соединения представляют собой соединения по любому из вариантов осуществления I_1 - I_6 или I', где X представляет собой -S-.

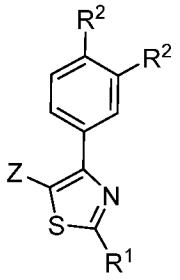
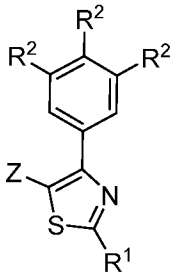
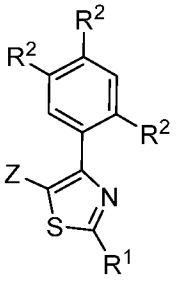
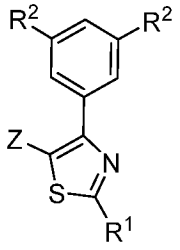
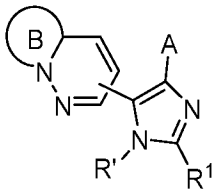
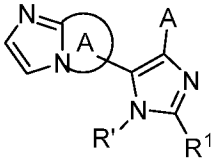
Согласно варианту осуществления I_8 соединения представляют собой соединения по любому из вариантов осуществления I_1 - I_6 или I', где X представляет собой -N(R')-.

Настоящее изобретение дополнительно включает в себя подгруппу формулы (I), в которой структурная формула (I), A, Z, R' и R^1 представляют собой любую группу или комбинацию групп, определенных ниже (*например*, если соединение является соединением структурной формулы (I), как определено в любом из указанных выше вариантов осуществления и A представляет собой фенил, необязательно замещенный одной группой R^2, где R^2 представляет собой галоген; или соединением формулы (Ib), A представляет собой группу (1c), Z представляет собой группу (2b), R' представляет собой группу (3i) и R^1 представляет собой группу (4a)):

<u>Структурные формулы (Ia) – (Ix) под формулой (I):</u>

		
(Ia)	(Ib)	(Ic)

		
(Id)	(Ie)	(If)
		
(Ig)	(Ih)	(Ii)
		
(Ij)	(Ik)	(Il)
		
(Im)	(In)	(Io)
		
(Ip)	(Iq)	(Ir)

		
(Is)	(It)	(Iu)
		
(Iv)	(Iw)	(Ix)

<u>А выбран из одной из следующих групп (1a) – (1ddd):</u>

(1a) A представляет собой фенил, необязательно замещенный одной-пятью группами R^2, где

каждый R^2 независимо представляет собой галоген, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, -NO_2 или -CN, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, каждая независимо выбрана из галогена, циано, нитро, -OR^{S2}, -SR^{S2}, -$NR^{S2}{}_2$, -$C(O)OR^{S2}$, -$C(O)NR^{S2}{}_2$, -$C(O)R^{S2}$, -$S(O)R^{S2}$, -$S(O)_2R^{S2}$, -$S(O)OR^{S2}$, -$S(O)_2OR^{S2}$, -$S(O)NR^{S2}{}_2$, -$S(O)_2NR^{S2}{}_2$, -$OC(O)R^{S2}$, -$OC(O)OR^{S2}$, -$OC(O)NR^{S2}{}_2$, -$N(R^{S2})C(O)R^{S2}$, -$N(R^{S2})C(O)OR^{S2}$, -$N(R^{S2})C(O)NR^{S2}{}_2$, -$N(R^{S2})S(O)R^{S2}$, -$N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$, C_1-C_6алкила или C_1-C_6галогеналкила;

где каждый R^{S2} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано.

(1b) Группа **(1a)**, где A представляет собой фенил, замещенный одной-пятью группами R^2.

(1c) Группа **(1a)**, где A представляет собой фенил, замещенный одной-тремя группами R^2.

(1d) Группа **(1a)**, где A представляет собой фенил, замещенный одной или двумя группами R^2.

(1e) Группа **(1a)**, где A представляет собой фенил, замещенный одной группой R^2.

(1f) Группа **(1a)**, где A представляет собой незамещенный фенил.

(1g) Любая из групп **(1a) - (1e)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, -NO_2 или -CN.

(1h) Любая из групп **(1a) - (1e)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6галогеналкил или -C_1-C_6алкокси.

(1i) Любая из групп **(1a) - (1e)**, где каждый R^2 независимо представляет собой -NO_2 или -CN.

(1j) Любая из групп **(1a) - (1e)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген, -C_1-C_6алкил или -C_1-C_6алкокси.

(1k) Любая из групп **(1a) - (1e)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген или -C_1-C_6алкил.

(1l) Любая из групп **(1a) - (1e)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген.

(1m) Любая из групп **(1a) - (1e)**, где каждый R^2 независимо представляет собой фтор или хлор.

(1n) Любая из групп **(1a) - (1e)**, где каждый R^2 представляет собой фтор.

(1o) Любая из групп **(1a) - (1e)**, где каждый R^2 представляет собой хлор.

(1p) Любая из групп **(1a) - (1e)**, где каждый R^2 независимо представляет собой -C_1-C_6алкил.

(1q) Любая из групп **(1a) - (1e)**, где каждый R^2 независимо представляет собой метил, этил н-пропил или изо-пропил.

(1r) Любая из групп **(1a) - (1e)**, где каждый R^2 независимо представляет собой метил или этил.

(1s) Любая из групп **(1a) - (1e)**, где каждый R^2 представляет собой метил.

(1t) Любая из групп **(1a) - (1e)**, где каждый R^2 представляет собой этил.

(1u) Любая из групп **(1a) - (1e)**, где каждый R^2 независимо представляет собой -C_1-C_6алкокси.

(1v) Любая из групп **(1a) - (1e)**, где каждый R^2 независимо представляет собой метокси или этокси.

(1w) Любая из групп **(1a) - (1e)**, где каждый R^2 представляет собой метокси.

(1x) Любая из групп **(1a) - (1e)**, где каждый R^2 представляет собой этокси.

(1y) Любая из групп **(1b)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, -NO_2 или -CN.

(1z) Любая из групп **(1b)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген,

-C_1-C_6алкил, -C_1-C_6галогеналкил или -C_1-C_6алкокси.

(1aa) Любая из групп **(1b)**, где каждый R^2 независимо представляет собой -NO_2 или -CN.

(1bb) Любая из групп **(1b)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген, -C_1-C_6алкил или -C_1-C_6алкокси.

(1cc) Любая из групп **(1b)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген или -C_1-C_6алкил.

(1dd) Любая из групп **(1b)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген.

(1ee) Любая из групп **(1b)**, где каждый R^2 независимо представляет собой -C_1-C_6алкил.

(1ff) Любая из групп **(1b)**, где каждый R^2 независимо представляет собой -C_1-C_6алкокси.

(1gg) Любая из групп **(1c)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, -NO_2 или -CN.

(1hh) Любая из групп **(1c)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6галогеналкил или -C_1-C_6алкокси.

(1ii) Любая из групп **(1c)**, где каждый R^2 независимо представляет собой -NO_2 или -CN.

(1jj) Любая из групп **(1c)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген, -C_1-C_6алкил или -C_1-C_6алкокси.

(1kk) Любая из групп **(1c)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген или -C_1-C_6алкил.

(1ll) Любая из групп **(1c)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген.

(1mm) Любая из групп **(1c)**, где каждый R^2 независимо представляет собой -C_1-C_6алкил.

(1nn) Любая из групп **(1c)**, где каждый R^2 независимо представляет собой -C_1-C_6алкокси.

(1oo) Любая из групп **(1d)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, -NO_2 или -CN.

(1pp) Любая из групп **(1d)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6галогеналкил или -C_1-C_6алкокси.

(1qq) Любая из групп **(1d)**, где каждый R^2 независимо представляет собой -NO_2 или -CN.

(1rr) Любая из групп **(1d)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген,

-C_1-C_6алкил или -C_1-C_6алкокси.

(1ss) Любая из групп **(1d)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген или -C_1-C_6алкил.

(1tt) Любая из групп **(1d)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген.

(1uu) Любая из групп **(1d)**, где каждый R^2 независимо представляет собой -C_1-C_6алкил.

(1vv) Любая из групп **(1d)**, где каждый R^2 независимо представляет собой -C_1-C_6алкокси.

(1ww) Любая из групп **(1e)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, -NO_2 или -CN.

(1xx) Любая из групп **(1e)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6галогеналкил или -C_1-C_6алкокси.

(1yy) Любая из групп **(1e)**, где каждый R^2 независимо представляет собой -NO_2 или -CN.

(1zz) Любая из групп **(1e)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген, -C_1-C_6алкил или -C_1-C_6алкокси.

(1aaa) Любая из групп **(1e)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген или -C_1-C_6алкил.

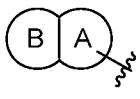
(1bbb) Любая из групп **(1e)**, где каждый R^2 независимо представляет собой галоген.

(1ccc) Любая из групп **(1e)**, где каждый R^2 независимо представляет собой -C_1-C_6алкил.

(1ddd) Любая из групп **(1e)**, где каждый R^2 независимо представляет собой -C_1-C_6алкокси.

Z выбран из одной из следующих групп (2a) – (2ccc):

(2a) Z представляет собой

конденсированное бициклическое кольцо формулы 

, где

кольцо A представляет собой Ar или 5- или 6-членный Het,

кольцо B представляет собой 5- или 6-членный Het,

где

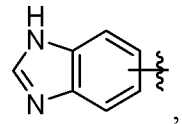
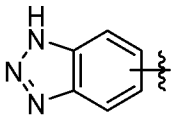
Z необязательно замещен одной или двумя группами -R^Z, каждая независимо выбрана из галогена, циано, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, -C_1-C_6алкокси, -OR^{S3}, -SR^{S3}, -$NR^{S3}{}_2$, -$C(O)R^{S3}$, -$C(O)OR^{S3}$, -$C(O)NR^{S3}{}_2$, -$S(O)_2NR^{S3}{}_2$, -$S(O)_2R^{S3}$, -$OC(O)R^{S3}$, -$N(R^{S3})C(O)R^{S3}$, -$OC(O)OR^{S3}$, -$OC(O)NR^{S3}{}_2$, -$N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$, -

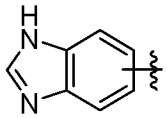
$N(R^{S3})C(O)NR^{S3}{}_2$, $-N(R^{S3})S(O)_2R^{S3}$, $-OP(O)(OR^{S3})_2$ или $-CH_2-OP(O)(OR^{S3})$, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен одной или двумя группами $-R^{Z2}$;

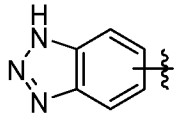
где каждый R^{S3} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано; и

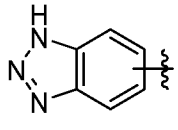
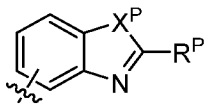
каждый $-R^{Z2}$ независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, $-OR^{S4}$, $-SR^{S4}$, $-NR^{S4}{}_2$, $-C(O)R^{S4}$, $-C(O)OR^{S4}$, $-C(O)NR^{S4}{}_2$, $-S(O)_2NR^{S4}{}_2$, $-S(O)_2R^{S4}$, $-OC(O)R^{S4}$, $-N(R^{S4})C(O)R^{S4}$, $-OC(O)OR^{S4}$, $-OC(O)NR^{S4}{}_2$, $-N(R^{S4})C(O)OR^{S4}$, $-N(R^{S4})C(O)NR^{S4}{}_2$, $-N(R^{S4})S(O)_2R^{S4}$, $-OP(O)(OR^{S4})_2$ или $-CH_2-OP(O)(OR^{S4})$;

где каждый R^{S4} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано.

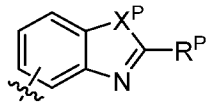
(2b) Z описан в **(2a)**, при условии, что Z не представляет собой  ,  или его замещенный аналог.

(2c) Z описан в **(2a)**, при условии, что Z не представляет собой  или его замещенный аналог.

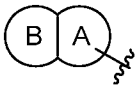
(2d) Z описан в **(2a)**, при условии, что Z не представляет собой  или его замещенный аналог.

(2e) Z описан в **(2a)**, при условии, что Z не представляет собой  или его замещенный аналог, или  , где X^P представляет собой -N(H)-, -S- или -

N[S(O)$_2$^{i}Pr]-, и R^P представляет собой -NH_2, -N(H)CH_2Ph, -N(H)^{i}Pr или -N(H)C(Me)Et.

(2f) Z описан в **(2a)**, при условии, что Z не представляет собой 

, где X^P представляет собой -N(H)-, -S-, или -N[S(O)$_2$^{i}Pr]- и R^P представляет собой -NH_2, -N(H)CH_2Ph, -N(H)^{i}Pr или -N(H)C(Me)Et.

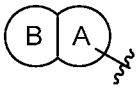
(2g) Z представляет собой конденсированное бициклическое кольцо формулы 

, где

кольцо A представляет собой Ar или 5- или 6-членный Het; и

кольцо B представляет собой 5- или 6-членный Het; причем

необязательно замещенный, как описано в **(2a)** выше.

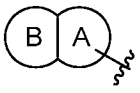
(2h) Z представляет собой конденсированное бициклическое кольцо формулы 

, где

кольцо A представляет собой Ar; и

кольцо B представляет собой 5- или 6-членный Het; причем

необязательно замещенный, как описано в **(2a)** выше.

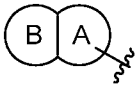
(2i) Z представляет собой конденсированное бициклическое кольцо формулы 

, где

кольцо A представляет собой Ar; и

кольцо B представляет собой 5-членный Het; причем

необязательно замещенный, как описано в **(2a)** выше.

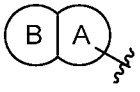
(2j) Z представляет собой конденсированное бициклическое кольцо формулы 

, где

кольцо A представляет собой Ar; и

кольцо B представляет собой 6-членный Het; причем

необязательно замещенный, как описано в **(2a)** выше.

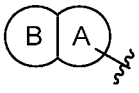
(2k) Z представляет собой конденсированное бициклическое кольцо формулы 

, где

кольцо A представляет собой 5-членный Het; и

кольцо B представляет собой 5- или 6-членный Het; причем

необязательно замещенный, как описано в **(2a)** выше.

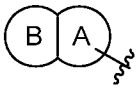
(2l) Z представляет собой конденсированное бициклическое кольцо формулы 

, где

кольцо A представляет собой 5-членный Het; и

кольцо B представляет собой 5-членный Het; причем

необязательно замещенный, как описано в **(2a)** выше.

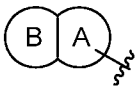
(2m) Z представляет собой конденсированное бициклическое кольцо формулы 

, где

кольцо A представляет собой 5-членный Het; и

кольцо B представляет собой 6-членный Het; причем

необязательно замещенный, как описано в **(2a)** выше.

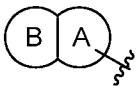
(2n) Z представляет собой конденсированное бициклическое кольцо формулы 

, где

кольцо A представляет собой 6-членный Het; и

кольцо B представляет собой 5- или 6-членный Het; причем

необязательно замещенный, как описано в **(2a)** выше.

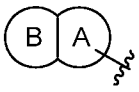
(2o) Z представляет собой конденсированное бициклическое кольцо формулы 

, где

кольцо A представляет собой 6-членный Het; и

кольцо B представляет собой 5-членный Het; причем

необязательно замещенный, как описано в **(2a)** выше.

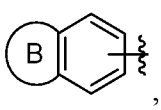
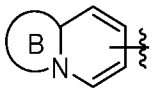
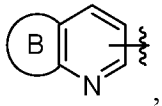
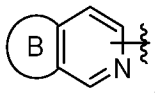
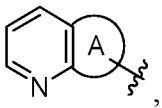
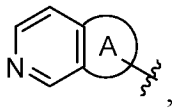
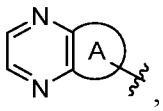
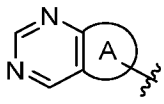
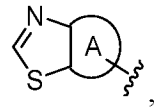
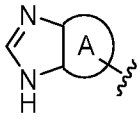
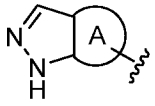
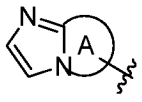
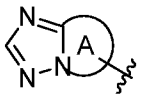
(2p) Z представляет собой конденсированное бициклическое кольцо формулы 

, где

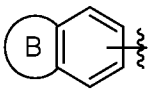
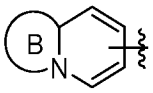
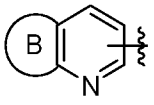
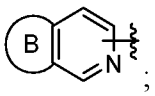
кольцо A представляет собой 6-членный Het; и

кольцо B представляет собой 6-членный Het; причем

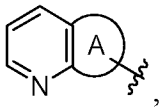
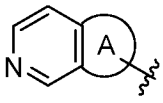
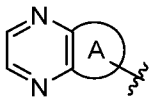
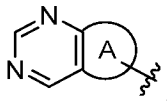
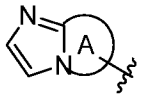
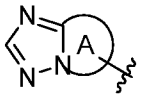
необязательно замещенный, как описано в **(2a)** выше.

(2q) Z представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  ;

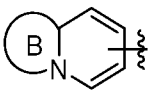
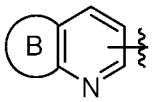
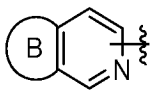
где кольца A и B описаны в **(2a)** и Z является необязательно замещенным, как описано в **(2a)** выше.

(2r) Z представляет собой  ,  ,  или  ;

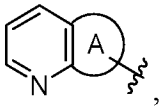
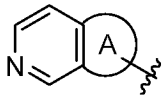
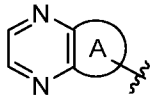
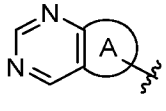
где кольцо B описано в **(2a)** и Z является необязательно замещенным, как описано в **(2a)** выше.

(2s) Z представляет собой  ,  ,  ,  ,  или  ;

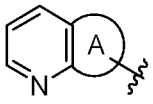
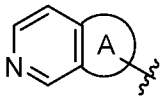
где кольцо A описано в **(2a)** и Z является необязательно замещенным, как описано в **(2a)** выше.

(2t) Z представляет собой  ,  или  ;

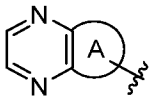
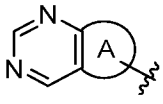
где кольцо B описано в **(2a)** и Z является необязательно замещенным, как описано в **(2a)** выше.

(2u) Z представляет собой  ,  ,  или  ;

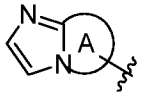
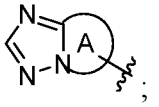
где кольцо A описано в **(2a)** и Z является необязательно замещенным, как описано в **(2a)** выше.

(2v) Z представляет собой  или  ;

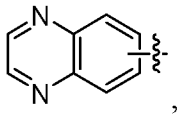
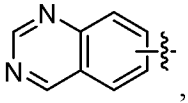
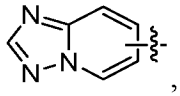
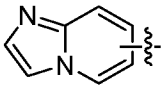
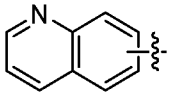
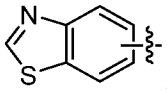
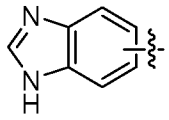
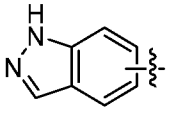
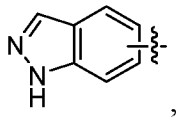
где кольцо A описано в **(2a)** и Z является необязательно замещенным, как описано в **(2a)** выше.

(2w) Z представляет собой  или  ;

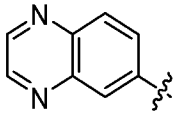
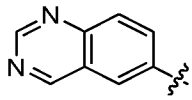
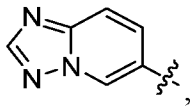
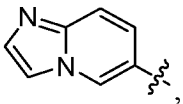
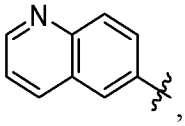
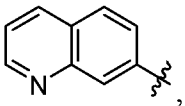
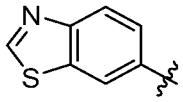
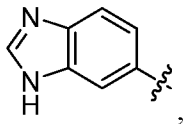
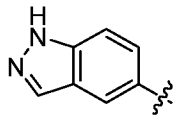
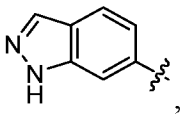
где кольцо A описано в **(2a)** и Z является необязательно замещенным, как описано в **(2a)** выше.

(2x) Z представляет собой  или  ;

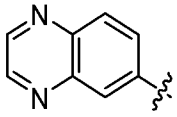
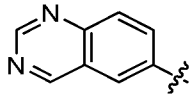
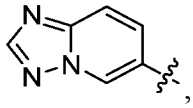
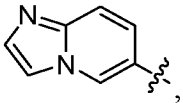
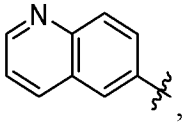
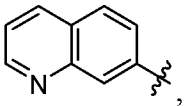
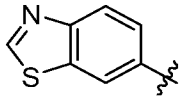
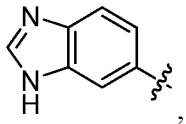
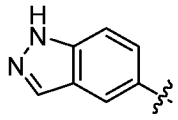
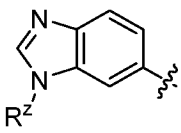
где кольцо A описано в **(2a)** и Z является необязательно замещенным, как описано в **(2a)** выше.

(2y) Z представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  ,

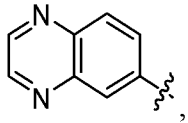
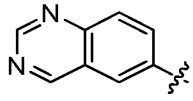
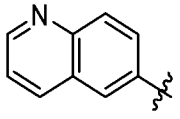
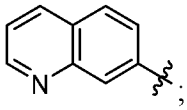
каждый необязательно замещенный, как описано в **(2a)** выше.

(2z) Z представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  ,

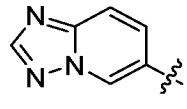
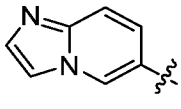
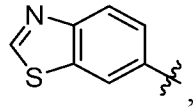
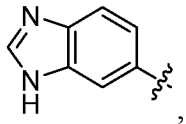
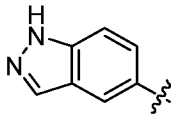
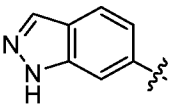
каждый необязательно замещенный, как описано в **(2a)** выше.

(2aa) Z представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  ,

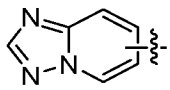
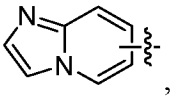
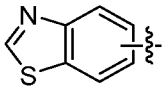
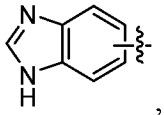
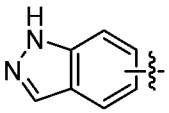
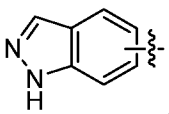
где каждый R^Z независимо представляет собой водород или -C_1-C_6алкил.

(2bb) Z представляет собой  ,  ,  или  ;

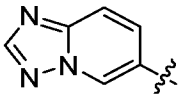
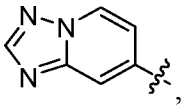
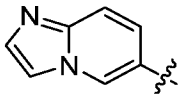
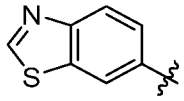
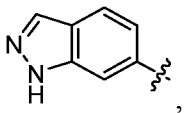
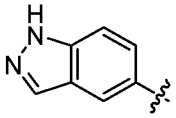
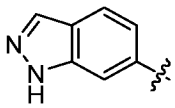
каждый необязательно замещенный, как описано в **(2a)** выше.

(2cc) Z представляет собой  ,  ,  ,  ,  или  ,

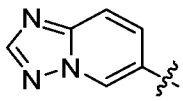
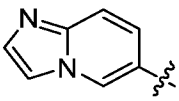
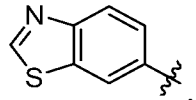
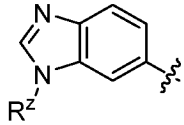
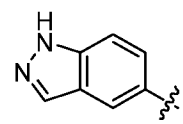
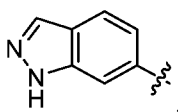
каждый необязательно замещенный, как описано в **(2a)** выше.

(2dd) Z представляет собой  ,  ,  ,  ,  или  ,

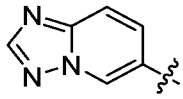
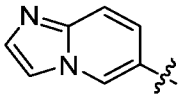
каждый необязательно замещенный, как описано в **(2a)** выше.

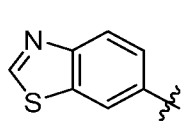
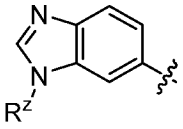
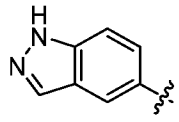
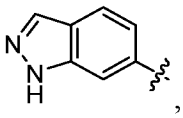
(2ee) Z представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  или  ,

каждый необязательно замещенный, как описано в **(2a)** выше.

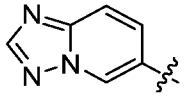
(2ff) Z представляет собой  ,  ,  ,  ,  или  ,

где каждый R^Z независимо представляет собой водород или -C_1-C_6алкил.

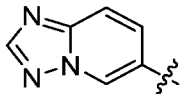
(2gg) Z представляет собой  или  .

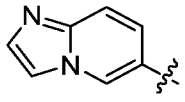
(2hh) Z представляет собой  ,  ,  или  ,

где каждый R^Z независимо представляет собой водород или -C_1-C_6алкил.

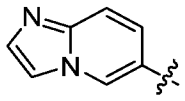
(2ii) Z представляет собой  ;

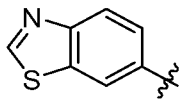
необязательно замещенный, как описано в **(2a)**.

(2jj) Z представляет собой  .

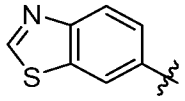
(2kk) Z представляет собой  ;

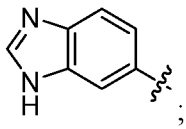
необязательно замещенный, как описано в **(2a)** выше.

(2ll) Z представляет собой  .

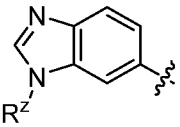
(2mm) Z представляет собой  ;

необязательно замещенный, как описано в **(2a)** выше.

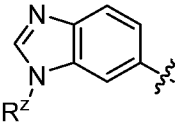
(2nn) Z представляет собой  .

(2oo) Z представляет собой  ;

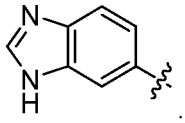
необязательно замещенный, как описано в **(2a)** выше.

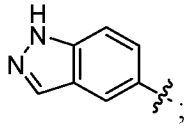
(2pp) Z представляет собой  ;

где каждый R^Z независимо представляет собой водород или -C_1-C_6алкил.

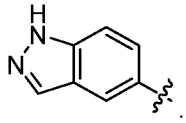
(2qq) Z представляет собой  ;

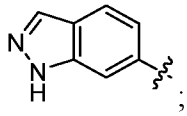
где каждый R^Z представляет собой метил.

(2rr) Z представляет собой  .

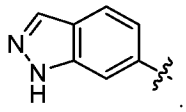
(2ss) Z представляет собой  ;

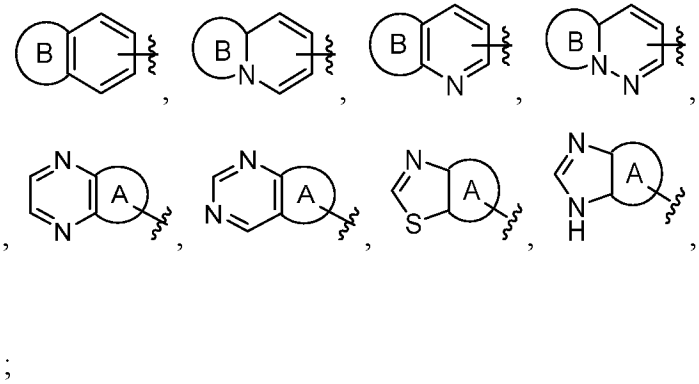
необязательно замещенный, как описано в **(2a)** выше.

(2tt) Z представляет собой  .

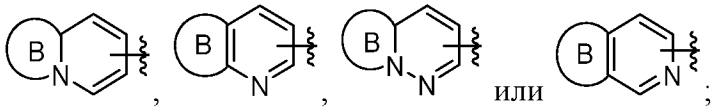
(2uu) Z представляет собой  ;

где R^Z описан в **(2a)**.

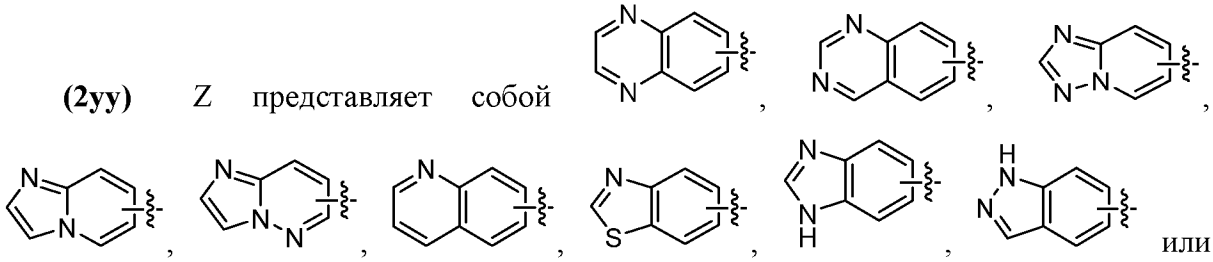
(2vv) Z представляет собой  .

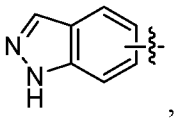
(2ww) Z представляет собой  ;

где кольца A и B описаны в **(2a)** и Z является необязательно замещенным, как описано в **(2a)** выше.

(2xx) Z представляет собой  ;

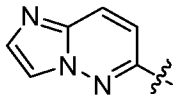
где кольцо B описано в **(2a)** и Z является необязательно замещенным, как описано в **(2a)** выше.

(2yy) Z представляет собой  ;

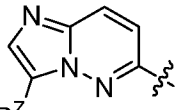


,

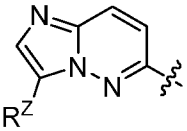
каждый необязательно замещенный, как описано в **(2a)** выше.

(2zz) Z представляет собой  ;

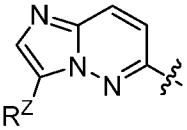
необязательно замещенный, как описано в **(2a)** выше.

(2aaa) Z представляет собой  ;

где R^Z представляет собой водород, -C_1-C_6алкил, циано, -C(O)NR^{S3}_2 или C_{1-6}алкил-OR^{S3}.

(2bbb) Z представляет собой  ;

где R^Z представляет собой циано, -C(O)NR^{S3}_2 или C_{1-6}алкил-OR^{S3}.

(2ccc) Z представляет собой  ;

где R^Z представляет собой циано, -C(O)NH_2 или C_{1-6}алкил-OH.

R' выбран из одной из следующих групп (3a) – (3kk):

(3a) R' представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано.

(3b) R' представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, каждый необязательно замещен 1 или 2 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано.

(3c) R' представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, каждый необязательно замещен C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано.

(3d) R' представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из галогена или циано.

(3e) R' представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-

C_6алкилокси, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых представляет собой галоген.

(3f) R' представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или C_1-C_6алкилокси.

(3g) R' представляет собой водород, C_1-C_6алкил или C_1-C_6галогеналкил.

(3h) R' представляет собой водород, C_1-C_6алкил или C_1-C_6алкилокси.

(3i) R' представляет собой водород или C_1-C_6алкил.

(3j) R' представляет собой водород.

(3k) R' представляет собой C_1-C_6алкил.

(3l) R' представляет собой водород, метил, этил, н-пропил, изо-пропил.

(3m) R' представляет собой водород или метил.

(3n) R' представляет собой водород или этил.

(3o) R' представляет собой метил.

(3p) R' представляет собой этил.

(3q) R' представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, -(C_0-C_{12}алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила, -OR^{S0}, C_1-C_6алкил-$OR^{S0'}$, -$C(O)OR^{S0}$, -$C(O)R^{S0}$, -$C(O)NR^{S0}{}_2$, -R^{S0} или циано;

где каждый R^{S0} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано.

(3r) R' представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, -(C_0-C_{12}алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила, -OR^{S0}, C_1-C_6алкил-$OR^{S0'}$, -$C(O)OR^{S0}$, -$C(O)R^{S0}$, -$C(O)NR^{S0}{}_2$, -R^{S0} или циано;

где каждый R^{S0} описан в **(3q)** выше.

(3s) R' представляет собой водород, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, -(C_0-C_{12}алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила, -OR^{S0}, C_1-C_6алкил-$OR^{S0'}$, -$C(O)OR^{S0}$, -$C(O)R^{S0}$, -$C(O)NR^{S0}{}_2$, -R^{S0} или циано;

где каждый R^{S0} описан в **(3q)** выше.

(3t) R' представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6алкилокси, -(C_0-C_{12}алкил)-

Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила, -OR^{S0}, C_1-C_6алкил-$OR^{S0'}$, -$C(O)OR^{S0}$, -$C(O)R^{S0}$, -$C(O)NR^{S0}_2$ или циано;

где каждый R^{S0} описан в **(3q)** выше.

(3u) R' представляет собой водород, -(C_0-C_{12}алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила, -OR^{S0}, C_1-C_6алкил-$OR^{S0'}$, -$C(O)OR^{S0}$, -$C(O)R^{S0}$, -$C(O)NR^{S0}_2$, -R^{S0} или циано;

где каждый R^{S0} описан в **(3q)** выше.

(3v) R' представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, -(C_0-C_{12}алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила, -OR^{S0}, C_1-C_6алкил-$OR^{S0'}$, -$C(O)OR^{S0}$, -$C(O)R^{S0}$, -$C(O)NR^{S0}_2$, -R^{S0} или циано;

где каждый R^{S0} описан в **(3q)** выше.

(3w) R' представляет собой водород, C_1-C_6алкил или C_1-C_6галогеналкил, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила, -OR^{S0}, C_1-C_6алкил-$OR^{S0'}$, -$C(O)OR^{S0}$, -$C(O)R^{S0}$, -$C(O)NR^{S0}_2$, -R^{S0} или циано;

где каждый R^{S0} описан в **(3q)** выше.

(3x) Любая из групп **(3q)** - **(3w)**, где каждый R^{S0} независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил являются незамещенными.

(3y) Любая из групп **(3q)** - **(3w)**, где каждый R^{S0} независимо представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано.

(3z) Любая из групп **(3q)** - **(3w)**, где каждый R^{S0} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1- -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Cak, Hca и алкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано.

(3aa) Любая из групп **(3q)** - **(3w)**, где каждый R^{S0} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1- -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Cak, Hca и алкил являются незамещенными.

(3bb) Любая из групп **(3q)** - **(3w)**, где каждый R^{S0} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил или C_1-C_6галогеналкил.

(3cc) R' и R^1, объединенные с атомами, к которым они присоединены, образуют пяти-восьмичленное кольцо.

(3dd) R' и R^1, объединенные с атомами, к которым они присоединены, образуют пяти-восьмичленный Hca, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила, $-OR^{S0}$, C_1-C_6алкил-$OR^{S0'}$, $-C(O)OR^{S0}$, $-C(O)R^{S0}$, $-C(O)NR^{S0}{}_2$ или циано.

(3ee) R' и R^1, объединенные с атомами, к которым они присоединены, образуют пяти-восьмичленный Hca, каждый необязательно замещен 1 или 2 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила, $-OR^{S0}$, C_1-C_6алкил-$OR^{S0'}$, $-C(O)OR^{S0}$, $-C(O)R^{S0}$, $-C(O)NR^{S0}{}_2$ или циано.

(3ff) R' и R^1, объединенные с атомами, к которым они присоединены, образуют пяти-восьмичленный Hca, каждый необязательно замещен C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом, $-OR^{S0}$, C_1-C_6алкил-$OR^{S0'}$, $-C(O)OR^{S0}$, $-C(O)R^{S0}$, $-C(O)NR^{S0}{}_2$ или циано.

(3gg) R' и R^1, объединенные с атомами, к которым они присоединены, образуют пяти-восьмичленный Hca, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, $-C(O)OR^{S0}$, $-C(O)R^{S0}$, $-C(O)NR^{S0}{}_2$ или циано.

(3hh) R' и R^1, объединенные с атомами, к которым они присоединены, образуют пяти-восьмичленный Hca, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, C_1-C_6галогеналкила, $-C(O)OR^{S0}$, $-C(O)R^{S0}$ или $-C(O)NR^{S0}{}_2$.

(3ii) R' и R^1, объединенные с атомами, к которым они присоединены, образуют пяти-восьмичленный Hca, каждый необязательно замещен C_1-C_6алкилом, C_1-C_6галогеналкилом, $-C(O)OR^{S0}$, $-C(O)R^{S0}$, $-C(O)NR^{S0}{}_2$ или циано.

(3jj) R' и R^1, объединенные с атомами, к которым они присоединены, образуют пяти-восьмичленный Hca, каждый необязательно замещен C_1-C_6алкилом, C_1-C_6галогеналкилом, $-C(O)OR^{S0}$, $-C(O)R^{S0}$ или $-C(O)NR^{S0}{}_2$.

(3kk) R' и R^1, объединенные с атомами, к которым они присоединены, образуют незамещенный пяти-восьмичленный Hca.

<u>R^1 выбран из одной из следующих групп (4a) – (4gg):</u>

(4a) R^1 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, $-OR^{S1}$, $-NR^{S1}{}_2$, $-SR^{S1}$, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами,

каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано.

(4b) R^1 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, $-OR^{S1}$, $-NR^{S1}{}_2$, $-SR^{S1}$, каждый необязательно замещен 1 или 2 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано.

(4c) R^1 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, $-OR^{S1}$, $-NR^{S1}{}_2$, $-SR^{S1}$, каждый необязательно замещен C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано.

(4d) R^1 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, $-OR^{S1}$, $-NR^{S1}{}_2$, $-SR^{S1}$, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила или галогена.

(4e) R^1 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, $-OR^{S1}$, $-NR^{S1}{}_2$, $-SR^{S1}$, каждый необязательно замещен циано.

(4f) R^1 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, $-OR^{S1}$, $-NR^{S1}{}_2$ или $-SR^{S1}$.

(4g) R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, $-OR^{S1}$, $-NR^{S1}{}_2$ или $-SR^{S1}$.

(4h) R^1 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или C_1-C_6алкилокси.

(4i) R^1 представляет собой C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил или C_1-C_6алкилокси.

(4j) R^1 представляет собой водород, $-OR^{S1}$, $-NR^{S1}{}_2$ или $-SR^{S1}$.

(4k) R^1 представляет собой $-OR^{S1}$, $-NR^{S1}{}_2$ или $-SR^{S1}$.

(4l) R^1 представляет собой водород, C_1-C_6алкил или $-NR^{S1}{}_2$.

(4m) R^1 представляет собой C_1-C_6алкил или $-NR^{S1}{}_2$.

(4n) R^1 представляет собой водород, C_1-C_6алкил или $-OR^{S1}$.

(4o) R^1 представляет собой C_1-C_6алкил или $-OR^{S1}$.

(4p) R^1 представляет собой водород, C_1-C_6алкил или $-SR^{S1}$.

(4q) R^1 представляет собой C_1-C_6алкил или $-SR^{S1}$.

(4r) R^1 представляет собой водород или C_1-C_6алкил.

(4s) R^1 представляет собой водород или $-NR^{S1}{}_2$.

(4t) R^1 представляет собой $-NR^{S1}{}_2$.

(4u) R^1 представляет собой водород.

(4v) R^1 представляет собой C_1-C_6алкил.

(4w) R^1 представляет собой водород, метил, этил, н-пропил, изо-пропил.

(4x) R^1 представляет собой водород или метил.

(4y) R^1 представляет собой водород или этил.

(4z) R^1 представляет собой метил.

(4aa) R^1 представляет собой этил.

(4bb) R^1 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, $-OR^{S1}$, $-NR^{S1}{}_2$, $-SR^{S1}$ или $-N(R^{S1'})C(O)R^{S1'}$, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано.

(4cc) Любая из групп **(4a)** - **(4q)**, где каждый R^{S1} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил, необязательно замещен C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано.

(4dd) Любая из групп **(4a)** - **(4q)**, где каждый R^{S1} независимо представляет собой водород или C_1-C_6алкил.

(4ee) Любая из групп **(4a)** - **(4q)**, где каждый R^{S1} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил являются незамещенными.

(4ff) Любая из групп **(4a)** - **(4q)**, где каждый R^{S1} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил или C_1-C_6галогеналкил, где алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано.

(4gg) Любая из групп **(4a)** - **(4q)**, где каждый R^{S1} независимо представляет собой водород, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca и алкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано.

Конкретные варианты осуществления настоящего аспекта по настоящему изобретению содержат соединения любой из формул (I), (I') и (Ia) – (Ix), как определено в каждом из следующих рядов (или их фармацевтически приемлемую соль, пролекарство или N-оксид, их сольват или гидрат), где каждое значение представляет собой номер группы, определенной выше (*например*, **(4z)** по отношению к R^1 представляет собой метил), и черта «-» означает, что переменная определена согласно варианту осуществления I_1 или определена согласно любому из применимых определений

переменной **(1a)-(1ddd), (2a)-(2ccc), (3a)-(3kk)** и **(4a)-(4gg)** [*например*, если R^1 представлен чертой, он может быть определен в любом из вариантов осуществления I_1 - I_7 или в любом из определений (**4a**)-(**4gg**)]:

	(I)	**A**	**Z**	**R'**	**R^1**
)-1	(Ia)	(1a)	(2a)	(3a)	(4a)
)-2	(Io)	(1c)	(2b)	(3i)	(4f)
)-3	(Ic)	(1d)	(2g)	(3j)	(4j)
)-4	(Id)	(1e)	(2i)	(3k)	(4l)
)-5	(Ie)	(1h)	(2a)	(3l)	(4r)
)-6	(If)	(1k)	(2q)	(3m)	(4u)
)-7	(Ig)	(1l)	(2r)	(3n)	(4v)
)-8	(Ih)	(1n)	(2t)	(3o)	(4x)
)-9	(Ii)	(1s)	(2x)	(3p)	(4y)
)-10	(Ij)	(1gg)	(2y)	(3i)	(4z)
)-11	(Ib)	(1jj)	(2aa)	(3j)	(4r)
)-12	(Ic)	(1kk)	(2ff)	(3k)	(4u)
)-13	(Id)	(1ll)	(2qq)	(3l)	(4v)
)-14	(Il)	(1mm)	(2tt)	(3j)	(4v)
)-15	(Ic)	(1ss)	(2vv)	(3k)	(4a)
)-16	(Ia)	(1tt)	(2g)	(3l)	(4f)
)-17	(Ib)	(1uu)	(2i)	(3m)	(4j)
)-18	(Im)	(1xx)	(2a)	(3n)	(4l)
)-19	(Id)	(1aaa)	(2q)	(3o)	(4r)
)-20	(Ie)	(1bbb)	(2ff)	(3p)	(4u)
)-21	(If)	(1ccc)	(2qq)	(3n)	(4v)
)-22	(Is)	(1aaa)	(2qq)	(3o)	(4x)
)-23	(Ih)	(1bbb)	(2ff)	(3p)	(4y)
)-24	(Ii)	(1ccc)	(2qq)	(3n)	(4z)
)-25	(Ij)	(1uu)	(2i)	(3o)	(4r)
)-26	(Ih)	(1xx)	(2a)	(3p)	(4u)
)-27	(Ii)	(1s)	(2q)	(3j)	(4v)
)-28	(Iv)	(1gg)	(2ff)	(3k)	(4j)
)-29	(Ic)	(1d)	(2qq)	(3l)	(4l)
)-30	(Id)	(1a)	(2b)	(3m)	(4j)
)-31	(Ie)	(1c)	(2g)	(3n)	(4l)

	(I)	**A**	**Z**	**R'**	**R^1**
)-32	(Ir)	(1d)	(2i)	(3o)	(4r)
)-33	(Ig)	(1s)	(2a)	(3p)	(4r)
)-34	(Ih)	(1bbb)	(2q)	(3n)	(4j)
)-35	(Ii)	(1ccc)	(2r)	(3o)	(4l)
)-36	(Ij)	(1d)	(2t)	(3p)	(4r)
)-37	(If)	(1e)	(2x)	(3j)	(4f)
)-38	(Ik)	(1h)	(2y)	(3k)	(4j)
)-39	(Ib)	(1k)	(2aa)	(3l)	(4l)
)-40	(Ic)	(1l)	(2ff)	(3a)	(4l)
)-41	(Ip)	(1n)	(2vv)	(3i)	(4r)
)-42	(Ic)	(1s)	(2g)	(3j)	(4f)
)-43	(Id)	(1gg)	(2i)	(3k)	(4j)
)-44	(Ie)	(1jj)	(2a)	(3l)	(4l)
)-45	(If)	(1kk)	(2q)	(3m)	(4r)
)-46	(Ig)	(1ll)	(2a)	(3n)	(4a)
)-47	(Ih)	(1mm)	(2b)	(3o)	(4f)
)-48	(Ii)	(1ss)	(2g)	(3p)	(4j)
)-49	(Ij)	(1tt)	(2i)	(3n)	(4l)
)-50	(It)	(1uu)	(2a)	(3j)	(4r)
)-51	(Ii)	(1xx)	(2q)	(3k)	(4u)
)-52	(Ij)	(1aaa)	(2r)	(3l)	(4v)
)-53	(Ic)	(1bbb)	(2t)	(3m)	(4x)
)-54	(Id)	(1ccc)	(2x)	(3i)	(4y)
)-55	(Iq)	(1l)	(2y)	(3j)	(4z)
)-56	(If)	(1n)	(2aa)	(3k)	(4r)
)-57	(Ig)	(1s)	(2ff)	(3l)	(4u)
)-58	(Ih)	(1a)	(2qq)	(3m)	(4v)
)-59	(Ii)	(1c)	(2tt)	(3n)	(4r)
)-60	(Ij)	(1d)	(2vv)	(3o)	(4u)
)-61	(It)	(1e)	(2r)	(3p)	(4v)
)-62	(Ii)	(1h)	(2t)	(3j)	(4j)

	(I)	A	Z	R’	R^1
)-63	(Ij)	(1k)	(2x)	(3k)	(4l)
)-64	(Ia)	(1l)	(2y)	(3l)	(4r)
)-65	(Ib)	(1n)	(2aa)	(3m)	(4f)
)-66	(Ic)	(1s)	(2ff)	(3l)	(4j)
)-67	(Ik)	(1gg)	(2qq)	(3a)	(4l)
)-68	(Ib)	(1jj)	(2tt)	(3i)	(4v)
)-69	(Ic)	(1kk)	(2vv)	(3j)	(4a)
)-70	(Id)	(1ll)	(2ff)	(3i)	(4f)
)-71	(Iq)	(1mm)	(2qq)	(3j)	(4j)
)-72	(If)	(1ss)	(2i)	(3k)	(4l)
)-73	(Is)	(1tt)	(2a)	(3l)	(4r)
)-74	(Ih)	(1uu)	(2q)	(3m)	(4a)
)-75	(Ii)	(1xx)	(2b)	(3n)	(4f)
)-76	(Iv)	(1aaa)	(2g)	(3o)	(4j)
)-77	(If)	(1bbb)	(2i)	(3p)	(4l)
)-78	(Ia)	(1ccc)	(2a)	(3i)	(4a)
)-79	(Ib)	(1n)	(2q)	(3j)	(4f)
)-80	(In)	(1s)	(2r)	(3k)	(4j)
)-81	(Ic)	(1gg)	(2t)	(3j)	(4l)
)-82	(Id)	(1aaa)	(2x)	(3k)	(4r)
)-83	(Ie)	(1bbb)	(2y)	(3l)	(4u)
)-84	(If)	(1ccc)	(2aa)	(3m)	(4v)
)-85	(Ig)	(1l)	(2ff)	(3k)	(4x)
)-86	(Ih)	(1n)	(2qq)	(3l)	(4y)
)-87	(Iu)	(1s)	(2tt)	(3a)	(4z)
)-88	(Ij)	(1d)	(2vv)	(3i)	(4r)
)-89	(Il)	(1e)	(2vv)	(3j)	(4u)
)-90	(Ic)	(1h)	(2g)	(3k)	(4v)
)-91	(Id)	(1k)	(2i)	(3l)	(4j)
)-92	(Ib)	(1l)	(2a)	(3m)	(4l)
)-93	(Im)	(1n)	(2q)	(3n)	(4a)
)-94	(Id)	(1s)	(2i)	(3o)	(4f)
)-95	(Ie)	(1gg)	(2a)	(3p)	(4l)
)-96	(Ir)	(1jj)	(2q)	(3a)	(4r)

	(I)	A	Z	R’	R^1
)-97	(Ig)	(1kk)	(2r)	(3i)	(4u)
)-98	(Ih)	(1ll)	(2t)	(3j)	(4v)
)-99	(Ii)	(1mm)	(2x)	(3i)	(4x)
-100	(Ij)	(1ss)	(2y)	(3j)	(4y)
-101	(Ih)	(1tt)	(2aa)	(3i)	(4z)
-102	(Iu)	(1uu)	(2ff)	(3j)	(4r)
-103	(Ij)	(1xx)	(2qq)	(3k)	(4a)
-104	(Ic)	(1aaa)	(2tt)	(3l)	(4f)
-105	(Id)	(1bbb)	(2vv)	(3a)	(4j)
-106	(Ie)	(1ccc)	(2r)	(3i)	(4l)
-107	(If)	(1h)	(2vv)	(3j)	(4r)
-108	(Ik)	(1k)	(2g)	(3j)	(4u)
-109	(Ib)	(1l)	(2i)	(3k)	(4v)
-110	(Ic)	(1n)	(2a)	(3l)	(4x)
-111	(Id)	(1s)	(2q)	(3a)	(4y)
-112	(Ie)	(1gg)	(2qq)	(3i)	(4z)
-113	(If)	(1jj)	(2tt)	(3j)	(4j)
-114	(Ig)	(1kk)	(2vv)	(3j)	(4l)
-115	(It)	(1ll)	(2ff)	(3k)	(4a)
-116	(Ii)	(1mm)	(2qq)	(3l)	(4f)
-117	(Ij)	(1ss)	(2i)	(3m)	(4v)
-118	(Io)	(1tt)	(2a)	(3k)	(4j)
-119	(Ic)	(1uu)	(2q)	(3l)	(4l)
-120	(Id)	(1xx)	(2ff)	(3m)	(4a)
-121	(Ig)	(1aaa)	(2qq)	(3n)	(4f)
-122	(Ih)	(1bbb)	(2b)	(3o)	(4l)
-123	(Iq)	(1ccc)	(2g)	(3p)	(4r)
-124	(If)	(1l)	(2i)	(3i)	(4u)
-125	(Ig)	(1n)	(2a)	(3j)	(4v)
-126	(Ih)	(1s)	(2q)	(3k)	(4x)
-127	(Ib)	(1d)	(2r)	(3l)	(4y)
-128	(Ic)	(1e)	(2t)	(3a)	(4z)
-129	(Id)	(1h)	(2x)	(3i)	(4j)
-130	(Ie)	(1k)	(2y)	(3j)	(4l)

	(I)	A	Z	R'	R^1
-131	(Ir)	(1n)	(2aa)	(3k)	(4a)
-132	(Ig)	(1s)	(2ff)	(3l)	(4f)
-133	(Ih)	(1gg)	(2qq)	(3m)	(4v)
-134	(Ii)	(1gg)	(2tt)	(3n)	(4j)
-135	(Ij)	(1jj)	(2vv)	(3o)	(4l)
-136	(Ih)	(1kk)	(2g)	(3p)	(4a)
-137	(Ii)	(1ll)	(2i)	(3a)	(4f)
-138	(Iv)	(1mm)	(2a)	(3i)	(4j)
-139	(Ic)	(1ss)	(2q)	(3j)	(4l)
-140	(Id)	(1tt)	(2b)	(3a)	(4r)
-141	(Iq)	(1uu)	(2g)	(3i)	(4u)
-142	(If)	(1xx)	(2i)	(3j)	(4v)
-143	(Ig)	(1aaa)	(2a)	(3i)	(4x)
-144	(Ih)	(1bbb)	(2q)	(3j)	(4y)
-145	(Ii)	(1ccc)	(2r)	(3k)	(4z)
-146	(Ij)	(1l)	(2t)	(3l)	(4j)
-147	(It)	(1n)	(2x)	(3m)	(4l)
-148	(Ii)	(1s)	(2y)	(3n)	(4a)
-149	(Iv)	(1n)	(2aa)	(3o)	(4f)
-150	(Id)	(1s)	(2ff)	(3p)	(4a)
-151	(Ia)	(1n)	(2qq)	(3i)	(4f)
-152	(Ib)	(1s)	(2tt)	(3j)	(4u)
-153	(Im)	(1gg)	(2vv)	(3k)	(4v)
-154	(Id)	(1c)	(2vv)	(3l)	(4j)
-155	(Ie)	(1d)	(2g)	(3i)	(4l)
-156	(If)	(1e)	(2i)	(3j)	(4a)
-157	(Is)	(1h)	(2a)	(3k)	(4f)
-158	(Ih)	(1k)	(2q)	(3l)	(4u)
-159	(Ii)	(1l)	(2g)	(3m)	(4v)
-160	(Ij)	(1n)	(2i)	(3n)	(4j)
-161	(Ih)	(1s)	(2a)	(3o)	(4l)
-162	(Iu)	(1gg)	(2q)	(3p)	(4a)
-163	(Ij)	(1jj)	(2g)	(3a)	(4f)
-164	(Ic)	(1kk)	(2i)	(3i)	(4j)

	(I)	A	Z	R'	R^1
-165	(Id)	(1ll)	(2a)	(3j)	(4l)
-166	(Ie)	(1mm)	(2q)	(3a)	(4r)
-167	(If)	(1ss)	(2r)	(3i)	(4u)
-168	(Ig)	(1tt)	(2t)	(3j)	(4v)
-169	(Ih)	(1uu)	(2x)	(3k)	(4x)
-170	(Iu)	(1xx)	(2y)	(3l)	(4y)
-171	(Ij)	(1aaa)	(2aa)	(3m)	(4z)
-172	(Ie)	(1bbb)	(2ff)	(3n)	(4j)
-173	(If)	(1ccc)	(2qq)	(3o)	(4l)
-174	(Is)	(1n)	(2tt)	(3p)	(4a)
-175	(Ih)	(1s)	(2vv)	(3a)	(4f)
-176	(Ih)	(1gg)	(2g)	(3i)	(4r)
-177	(Ii)	(1e)	(2i)	(3j)	(4u)
-178	(Iv)	(1h)	(2a)	(3k)	(4j)
-179	(Ic)	(1k)	(2q)	(3l)	(4l)
-180	(Id)	(1l)	(2a)	(3a)	(4r)
-181	(Ie)	(1n)	(2b)	(3i)	(4f)
-182	(Ir)	(1s)	(2g)	(3j)	(4r)
-183	(Ig)	(1gg)	(2i)	(3k)	(4u)
-184	(Ih)	(1jj)	(2a)	(3l)	(4v)
-185	(Ii)	(1kk)	(2q)	(3m)	(4u)
-186	(Ij)	(1ll)	(2r)	(3n)	(4v)
-187	(It)	(1mm)	(2t)	(3o)	(4x)
-188	(Ii)	(1ss)	(2x)	(3p)	(4y)
-189	(Ij)	(1tt)	(2y)	(3i)	(4z)
-190	(Ig)	(1uu)	(2aa)	(3j)	(4r)
-191	(Ih)	(1xx)	(2ff)	(3k)	(4u)
-192	(Ih)	(1aaa)	(2qq)	(3l)	(4v)
-193	(Iu)	(1tt)	(2tt)	(3i)	(4j)
-194	(Ij)	(1uu)	(2vv)	(3j)	(4l)
-195	(Ig)	(1xx)	(2vv)	(3k)	(4a)
-196	(It)	(1l)	(2y)	(3l)	(4f)
-197	(Ic)	(1n)	(2aa)	(3m)	(4f)
-198	(Id)	(1s)	(2ff)	(3n)	(4j)

	(I)	A	Z	R'	R^1
-199	(Ie)	(1n)	(2g)	(3o)	(4l)
-200	(If)	(1s)	(2i)	(3p)	(4r)
-201	(Ig)	(1gg)	(2a)	(3a)	(4u)
-202	(Ih)	(1d)	(2q)	(3i)	(4v)
-203	(Ii)	(1a)	(2a)	(3j)	(4x)
-204	(Ij)	(1c)	(2b)	(3n)	(4y)
-205	(Iq)	(1d)	(2g)	(3o)	(4z)
-206	(If)	(1e)	(2i)	(3p)	(4j)
-207	(Ig)	(1h)	(2a)	(3k)	(4l)
-208	(Ih)	(1k)	(2q)	(3l)	(4r)
-209	(In)	(1l)	(2r)	(3a)	(4u)
-210	(Id)	(1n)	(2t)	(3i)	(4v)
-211	(Ie)	(1n)	(2x)	(3j)	(4x)
-212	(If)	(1s)	(2y)	(3k)	(4y)
-213	(Is)	(1gg)	(2aa)	(3l)	(4z)
-214	(Ih)	(1kk)	(2ff)	(3m)	(4j)
-215	(Ii)	(1ll)	(2qq)	(3n)	(4l)
-216	(Ij)	(1mm)	(2tt)	(3o)	(4a)
-217	(Ih)	(1ss)	(2vv)	(3p)	(4f)
-218	(Ii)	(1tt)	(2ff)	(3n)	(4v)
-219	(Ij)	(1uu)	(2qq)	(3o)	(4a)
-220	(Ig)	(1xx)	(2i)	(3p)	(4f)
-221	(Ih)	(1aaa)	(2a)	(3a)	(4j)
-222	(It)	(1bbb)	(2q)	(3i)	(4l)
-223	(Ii)	(1ccc)	(2ff)	(3j)	(4r)
-224	(Iv)	(1tt)	(2qq)	(3k)	(4u)
-225	(Id)	(1uu)	(2vv)	(3l)	(4v)
-226	(Ie)	(1xx)	(2g)	(3m)	(4x)
-227	(If)	(1gg)	(2i)	(3a)	(4y)
-228	(Is)	(1c)	(2a)	(3i)	(4z)
-229	(Ih)	(1d)	(2q)	(3j)	(4j)
-230	(Ib)	(1e)	(2i)	(3k)	(4l)
-231	(Ic)	(1n)	(2a)	(3l)	(4r)
-232	(Id)	(1s)	(2q)	(3m)	(4j)

	(I)	A	Z	R'	R^1
-233	(Ik)	(1gg)	(2r)	(3n)	(4l)
-234	(Ib)	(1d)	(2vv)	(3o)	(4r)
-235	(Ic)	(1s)	(2g)	(3p)	(4u)
-236	(Id)	(1gg)	(2i)	(3a)	(4v)
-237	(Iq)	(1jj)	(2a)	(3i)	(4x)
-238	(If)	(1kk)	(2q)	(3j)	(4y)
-239	(Ig)	(1n)	(2qq)	(3k)	(4z)
-240	(Ih)	(1s)	(2tt)	(3l)	(4j)
-241	(Ii)	(1gg)	(2vv)	(3m)	(4l)
-242	(Ij)	(1tt)	(2vv)	(3n)	(4r)
-243	(Im)	(1uu)	(2y)	(3o)	(4u)
-244	(Id)	(1xx)	(2aa)	(3j)	(4v)
-245	(Ia)	(1aaa)	(2ff)	(3k)	(4x)
-246	(Im)	(1bbb)	(2i)	(3l)	(4y)
-247	(Id)	(1ccc)	(2a)	(3m)	(4z)
-248	(Ic)	(1tt)	(2q)	(3p)	(4a)
-249	(Id)	(1uu)	(2r)	(3n)	(4f)
-250	(Ik)	(1xx)	(2vv)	(3o)	(4j)
-251	(If)	(1n)	(2g)	(3j)	(4l)
-252	(Ig)	(1s)	(2i)	(3k)	(4r)
-253	(Ih)	(1gg)	(2a)	(3l)	(4u)
-254	(Ih)	(1c)	(2q)	(3m)	(4v)
-255	(Iu)	(1d)	(2qq)	(3p)	(4x)
-256	(Ij)	(1e)	(2tt)	(3j)	(4y)
-257	(Ic)	(1h)	(2vv)	(3k)	(4z)
-258	(Id)	(1k)	(2y)	(3l)	(4l)
-259	(Ic)	(1l)	(2aa)	(3m)	(4r)
-260	(Id)	(1n)	(2ff)	(3l)	(4u)
-261	(Ia)	(1s)	(2qq)	(3i)	(4v)
-262	(Ip)	(1n)	(2tt)	(3j)	(4x)
-263	(Ic)	(1s)	(2vv)	(3k)	(4y)
-264	(Id)	(1gg)	(2vv)	(3l)	(4z)
-265	(Ie)	(1ll)	(2y)	(3m)	(4l)
-266	(If)	(1mm)	(2aa)	(3n)	(4r)

	(I)	A	Z	R'	R^1
-267	(Ig)	(1ss)	(2ff)	(3o)	(4u)
-268	(Ih)	(1tt)	(2a)	(3p)	(4v)
-269	(Ii)	(1n)	(2b)	(3n)	(4x)
-270	(Iv)	(1s)	(2g)	(3o)	(4y)
-271	(Ic)	(1gg)	(2i)	(3p)	(4z)
-272	(Id)	(1bbb)	(2a)	(3j)	(4j)
-273	(Ik)	(1ccc)	(2q)	(3k)	(4l)
-274	(Ic)	(1n)	(2r)	(3l)	(4a)
-275	(Id)	(1s)	(2t)	(3m)	(4f)
-276	(Ie)	(1gg)	(2x)	(3k)	(4j)
-277	(If)	(1d)	(2a)	(3l)	(4l)
-278	(Is)	(1xx)	(2b)	(3m)	(4r)
-279	(Ih)	(1n)	(2g)	(3n)	(4j)
-280	(Ii)	(1s)	(2i)	(3o)	(4l)
-281	(Ij)	(1gg)	(2a)	(3p)	(4r)
-282	(Ih)	(1d)	(2q)	(3n)	(4u)
-283	(Iu)	(1e)	(2r)	(3o)	(4v)
-284	(Ij)	(1h)	(2t)	(3p)	(4x)
-285	(Ig)	(1k)	(2x)	(3n)	(4y)
-286	(It)	(1l)	(2y)	(3o)	(4z)
-287	(Ih)	(1n)	(2aa)	(3p)	(4j)
-288	(Ii)	(1s)	(2ff)	(3j)	(4l)
-289	(Ij)	(1gg)	(2qq)	(3k)	(4r)
-290	(In)	(1jj)	(2tt)	(3l)	(4j)
-291	(Id)	(1kk)	(2vv)	(3m)	(4l)
-292	(Iq)	(1ll)	(2g)	(3l)	(4r)
-293	(If)	(1mm)	(2i)	(3m)	(4j)
-294	(Ig)	(1ss)	(2a)	(3j)	(4l)
-295	(Ih)	(1n)	(2q)	(3k)	(4r)
-296	(Ii)	(1s)	(2r)	(3l)	(4u)
-297	(Iv)	(1gg)	(2t)	(3m)	(4v)
-298	(Ie)	(1aaa)	(2x)	(3n)	(4x)
-299	(Ir)	(1bbb)	(2y)	(3o)	(4y)
-300	(Ig)	(1ccc)	(2aa)	(3p)	(4z)

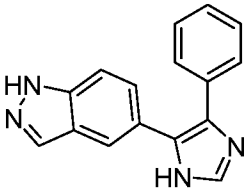
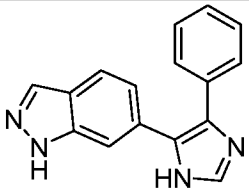
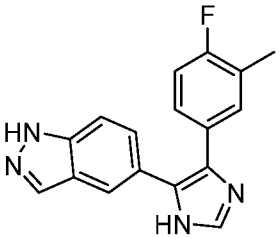
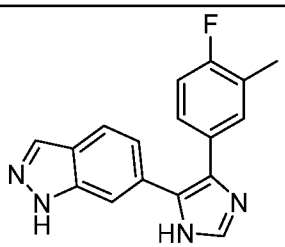
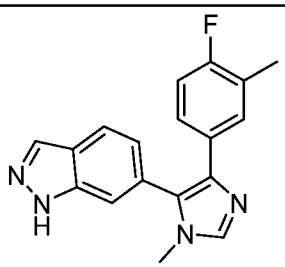
	(I)	A	Z	R'	R^1
-301	(Iw)	(1e)	(2ww)	(3q)	(4u)
-302	(Ix)	(1h)	(2xx)	(3r)	(4bb)
-303	(Iw)	(1k)	(2yy)	(3s)	(4cc)
-304	(Ix)	(1l)	(2zz)	(3t)	(4dd)
-305	(Iw)	(1n)	(2aaa)	(3u)	(4ee)
-306	(Ix)	(1s)	(2bbb)	(3v)	(4ff)
-307	(Iw)	(1gg)	(2ccc)	(3w)	(4gg)
-308	(Ix)	(1jj)	(2ww)	(3x)	(4u)
-309	(Iw)	(1kk)	(2xx)	(3y)	(4bb)
-310	(Ix)	(1ll)	(2yy)	(3z)	(4cc)
-311	(Iw)	(1mm)	(2zz)	(3aa)	(4dd)
-312	(Ix)	(1ss)	(2aaa)	(3bb)	(4ee)
-313	(Iw)	(1n)	(2bbb)	(3cc)	(4ff)
-314	(Ix)	(1s)	(2ccc)	(3dd)	(4gg)
-315	(Iw)	(1gg)	(2ww)	(3ee)	(4u)
-316	(Ix)	(1aaa)	(2xx)	(3ff)	(4bb)
-317	(Iw)	(1bbb)	(2yy)	(3gg)	(4cc)
-318	(Ix)	(1s)	(2zz)	(3hh)	(4dd)
-319	(Iw)	(1a)	(2aaa)	(3ii)	(4ee)
-320	(Ix)	(1c)	(2bbb)	(3jj)	(4ff)
-321	(Iw)	(1d)	(2ccc)	(3kk)	(4gg)
-322	(Ix)	(1e)	(2aaa)	(3cc)	(4u)
-323	(Iw)	(1h)	(2bbb)	(3ff)	(4bb)
-324	(Ix)	(1k)	(2ccc)	(3cc)	(4cc)
-325	(Iw)	(1l)	(2yy)	(3aa)	(4u)
-326	(Ix)	(1n)	(2zz)	(3pp)	(4bb)
-327	(Iw)	(1s)	(2aaa)	(3kk)	(4cc)
-328	(Ix)	(1gg)	(2bbb)	(3q)	(4bb)
-329	(Iw)	(1jj)	(2ccc)	(3r)	(4cc)
-330	(Ix)	(1kk)	(2ww)	(3s)	(4dd)
-331	(Iw)	(1ll)	(2xx)	(3t)	(4ee)
-332	(Ix)	(1mm)	(2yy)	(3u)	(4ff)
-333	(Iw)	(1ss)	(2zz)	(3v)	(4gg)
-334	(Ix)	(1tt)	(2aaa)	(3dd)	(4u)

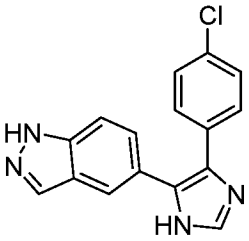
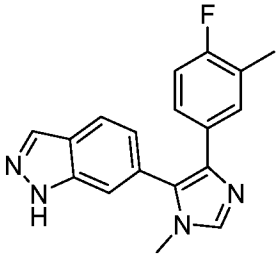
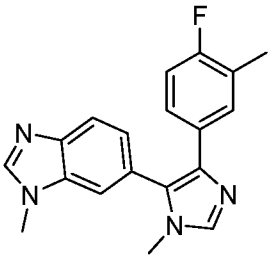
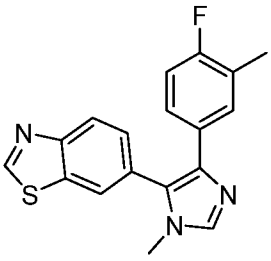
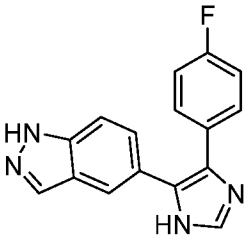
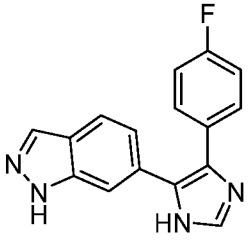
	(I)	A	Z	R’	R^1
-335	(Iw)	(1uu)	(2ww)	(3ee)	(4bb)
-336	(Ix)	(1xx)	(2xx)	(3ff)	(4cc)
-337	(Iw)	(1aaa)	(2yy)	(3gg)	(4bb)

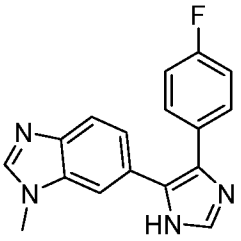
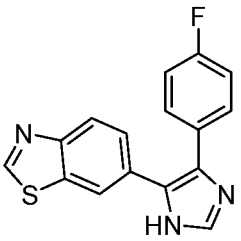
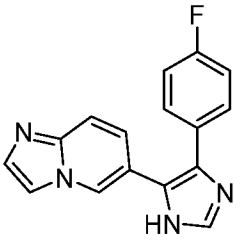
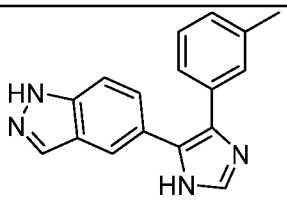
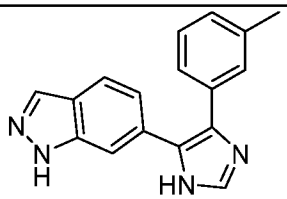
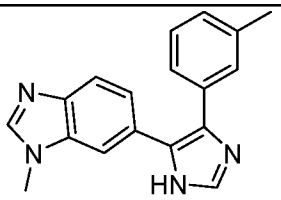
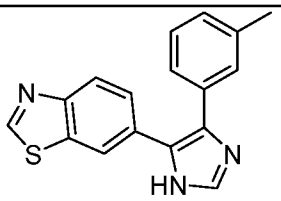
	(I)	A	Z	R’	R^1
-338	(Ix)	(1bbb)	(2zz)	(3hh)	(4cc)
-339	(Iw)	(1d)	(2aaa)	(3ii)	(4dd)
-340	(Ix)	(1e)	(2bbb)	(3dd)	(4ee)

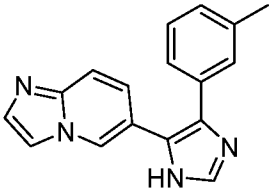
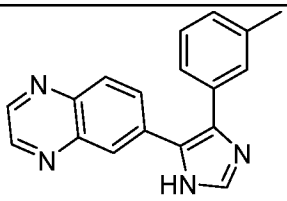
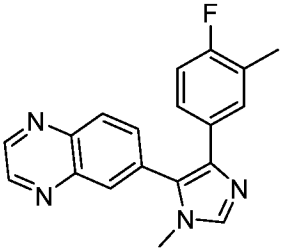
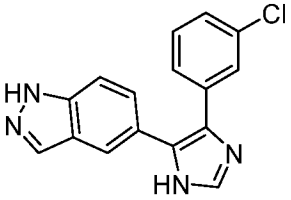
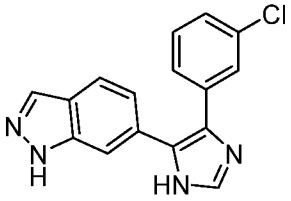
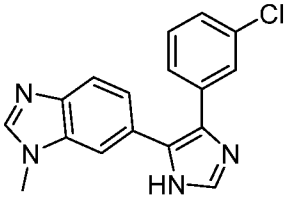
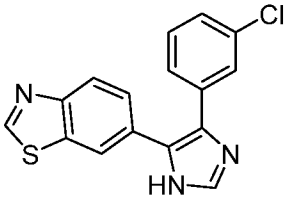
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формул (I), (I’) или (Ia) - (Ix) является одним из следующих соединений (или его фармацевтически приемлемой солью, пролекарством или N-оксидом, его сольватом или гидратом):

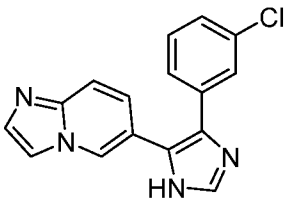
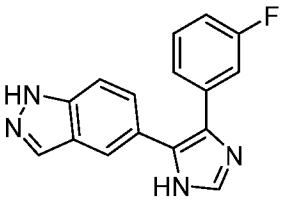
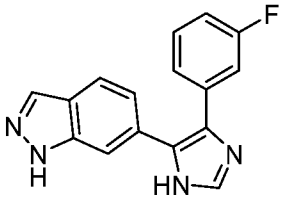
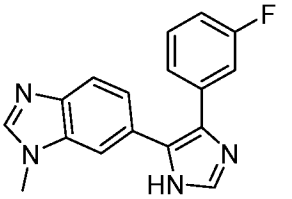
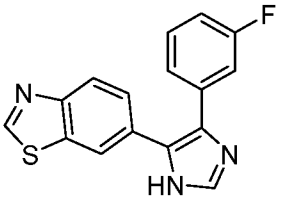
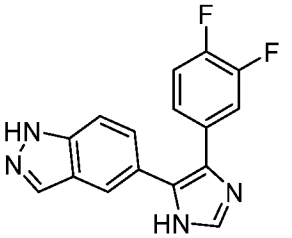
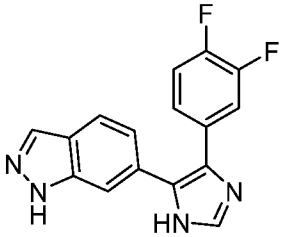
Таблица А

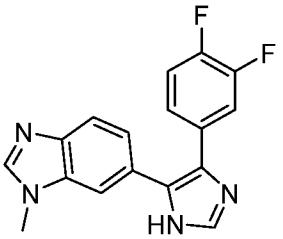
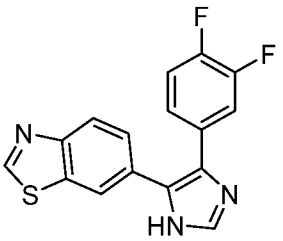
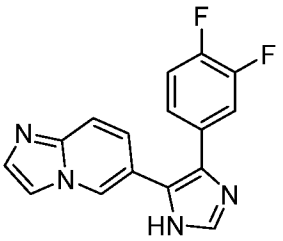
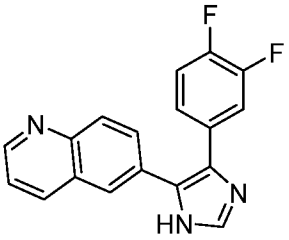
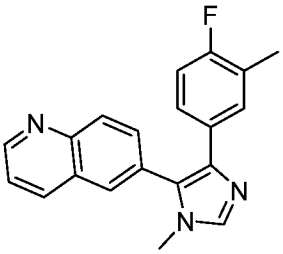
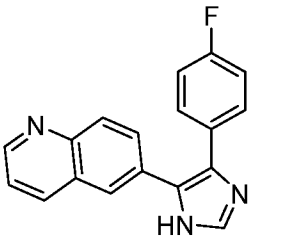
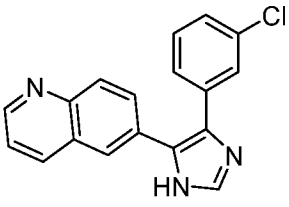
№	Структура	Название
1		5-(4-фенил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
2		6-(4-фенил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
3		5-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
4		6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
5		6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол

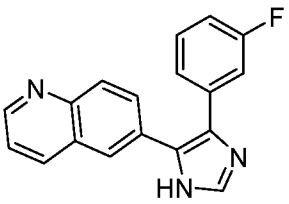
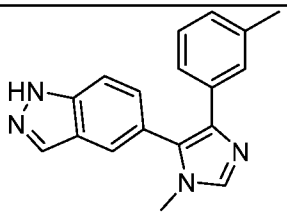
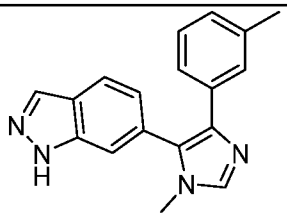
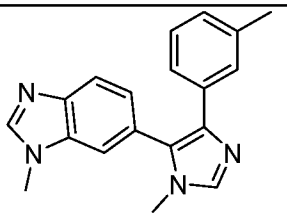
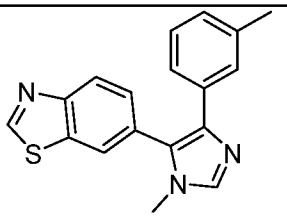
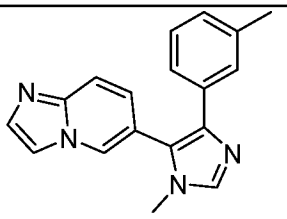
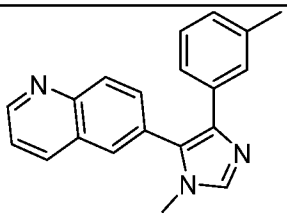
№	Структура	Название
6		5-(4-(4-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
7		6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
8		6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол
9		6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол
10		5-(4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
11		6-(4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол

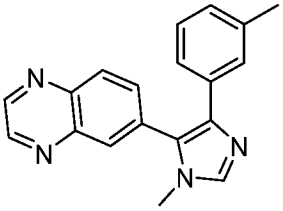
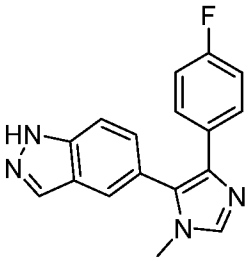
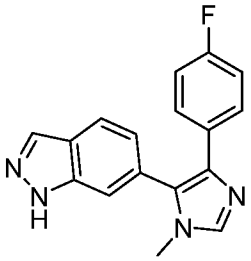
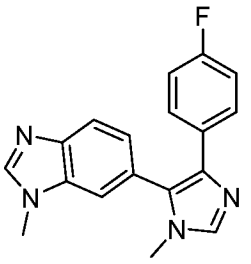
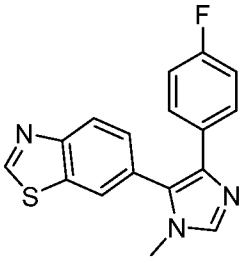
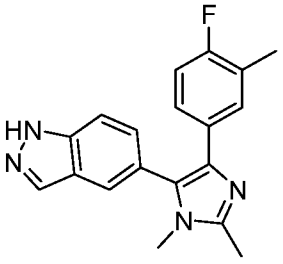
№	Структура	Название
12		6-(4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол
13		6-(4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол
14		6-(4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
15		5-(4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
16		-(4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
17		1-метил-6-(4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол
18		6-(4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол

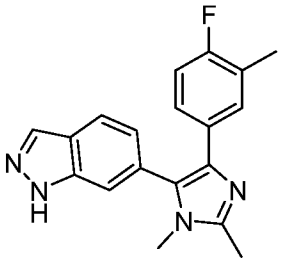
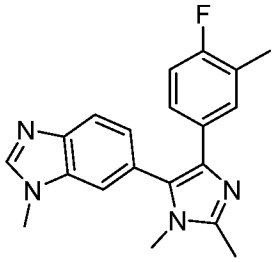
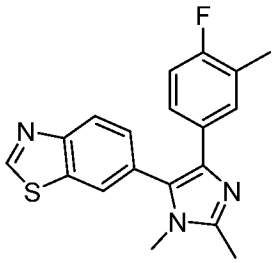
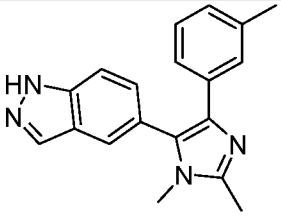
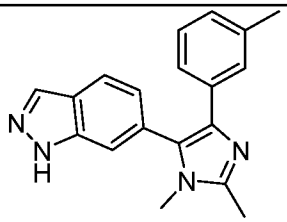
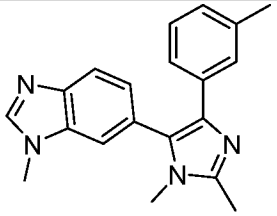
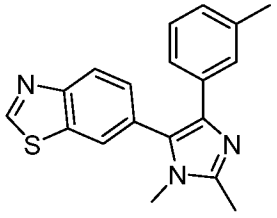
№	Структура	Название
19		6-(4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
20		6-(4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин
21		6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин
22		5-(4-(3-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
23		6-(4-(3-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
24		6-(4-(3-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол
25		6-(4-(3-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол

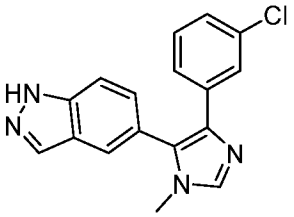
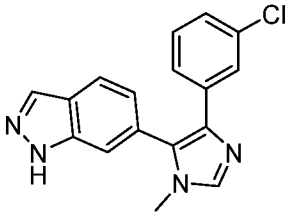
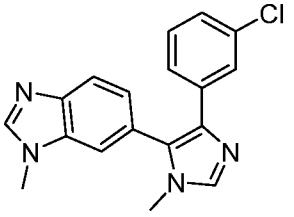
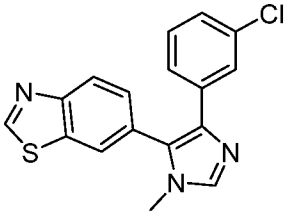
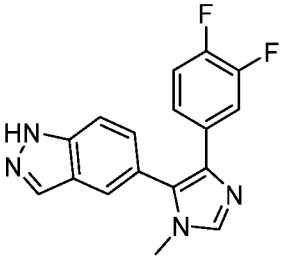
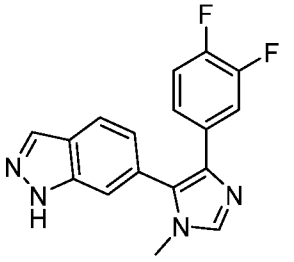
№	Структура	Название
26		6-(4-(3-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
27		5-(4-(3-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
28		6-(4-(3-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
29		6-(4-(3-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол
30		6-(4-(3-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол
31		5-(4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
32		6-(4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол

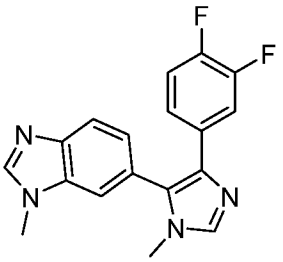
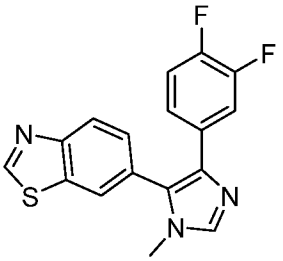
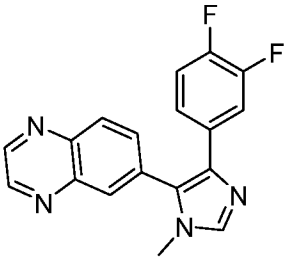
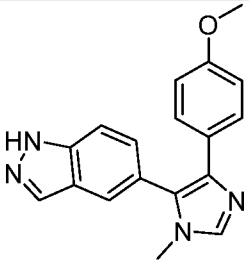
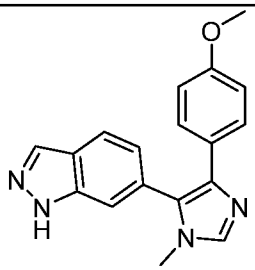
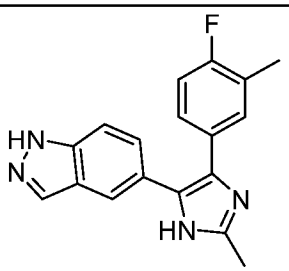
№	Структура	Название
33		6-(4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол
34		6-(4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол
35		6-(4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
36		6-(4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин
37		6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин
38		6-(4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин
39		6-(4-(3-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин

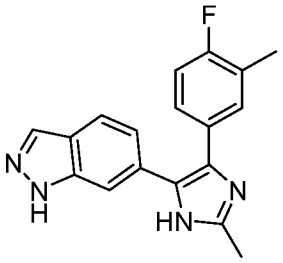
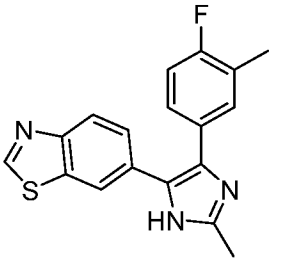
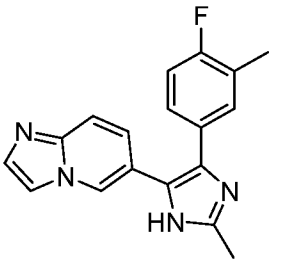
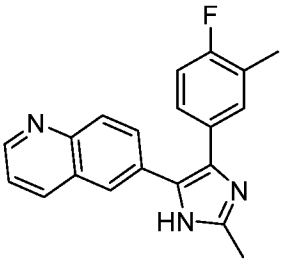
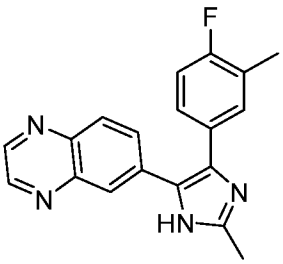
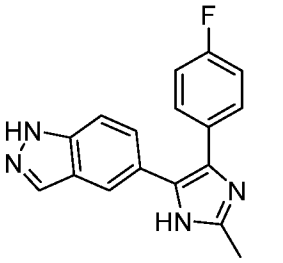
№	Структура	Название
40		6-(4-(3-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин
41		5-(1-метил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
42		6-(1-метил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
43		1-метил-6-(1-метил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол
44		6-(1-метил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол
45		6-(1-метил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
46		6-(1-метил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин

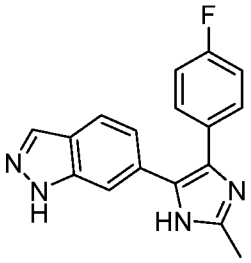
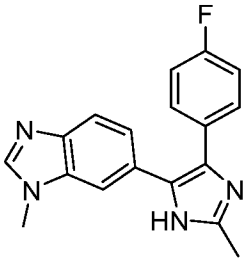
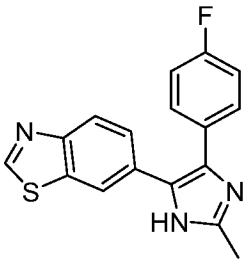
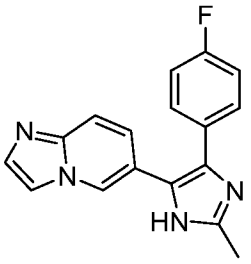
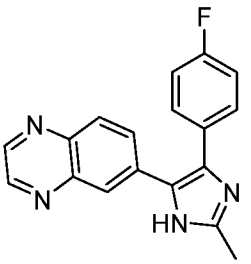
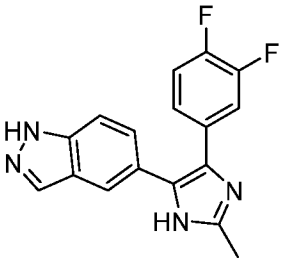
№	Структура	Название
47		6-(1-метил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин
48		-(4-(4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
49		6-(4-(4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
50		6-(4-(4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол
51		6-(4-(4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол
52		5-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1,2-диметил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол

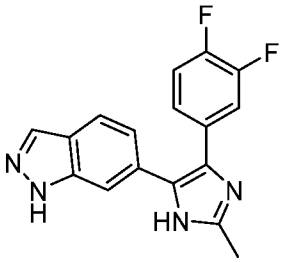
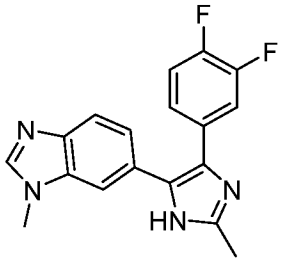
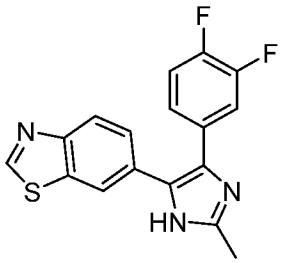
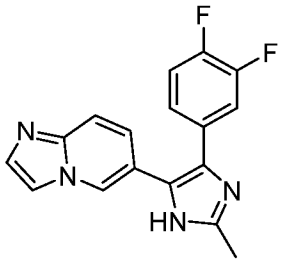
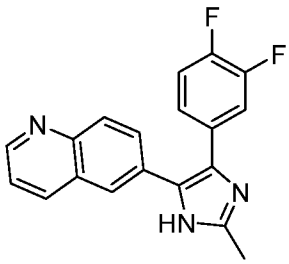
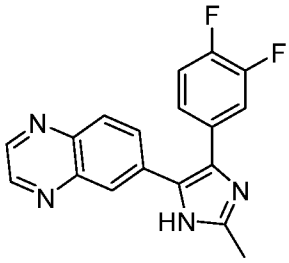
№	Структура	Название
53		6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1,2-диметил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
54		6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1,2-диметил-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол
55		6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1,2-диметил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол
56		5-(1,2-диметил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
57		6-(1,2-диметил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
58		6-(1,2-диметил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол
59		6-(1,2-диметил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол

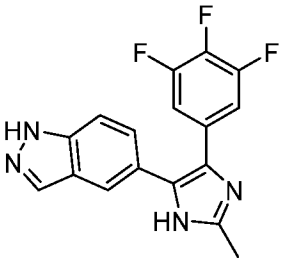
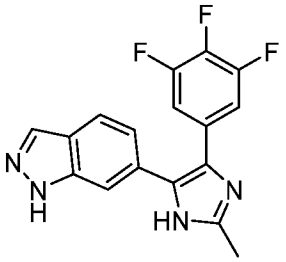
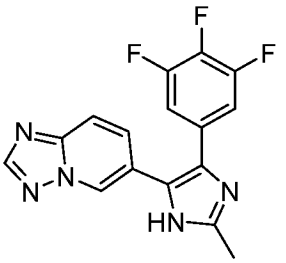
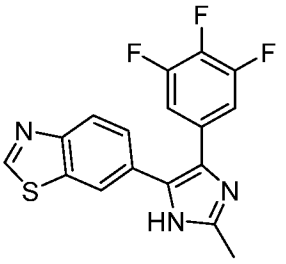
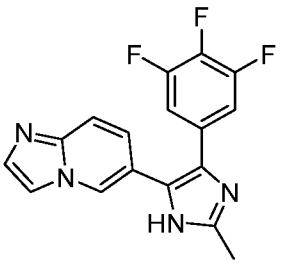
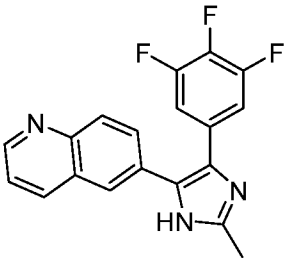
№	Структура	Название
60		5-(4-(3-хлорфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
61		6-(4-(3-хлорфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
62		6-(4-(3-хлорфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол
63		6-(4-(3-хлорфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол
64		5-(4-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
65		6-(4-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол

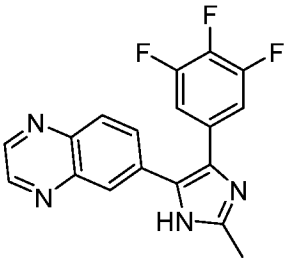
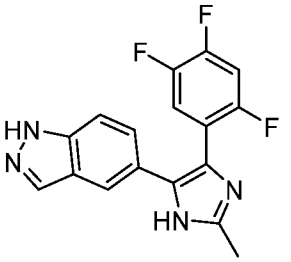
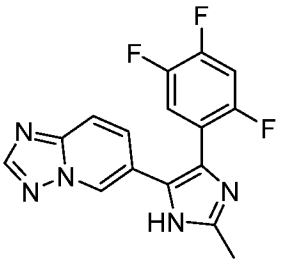
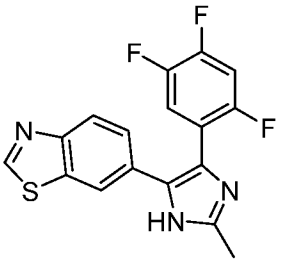
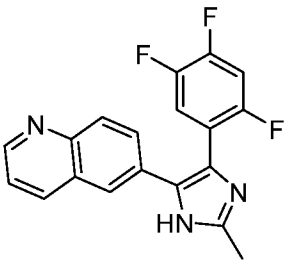
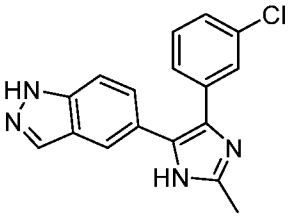
№	Структура	Название
66		6-(4-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол
67		6-(4-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол
68		6-(4-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин
69		5-(4-(4-метоксифенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
70		6-(4-(4-метоксифенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
71		5-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол

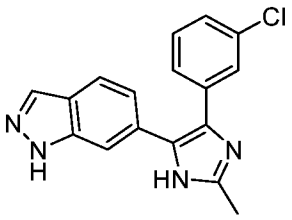
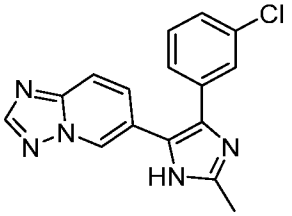
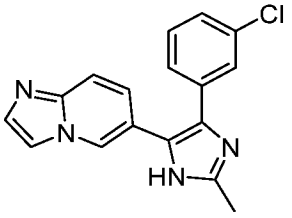
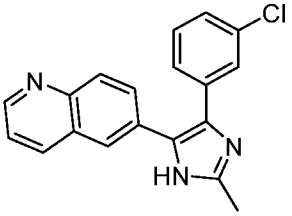
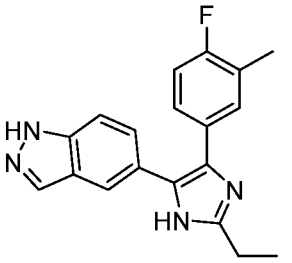
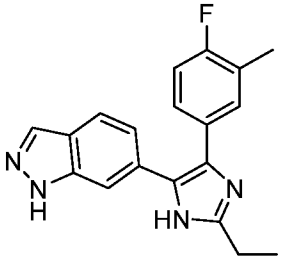
№	Структура	Название
72		6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
73		6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол
74		6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
75		6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин
76		6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин
77		5-(4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол

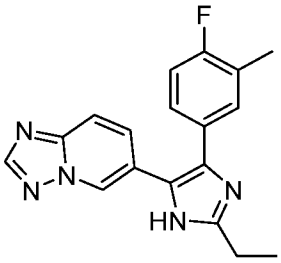
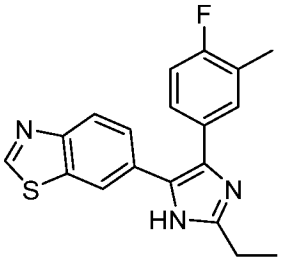
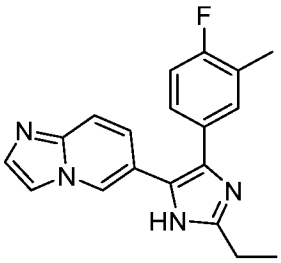
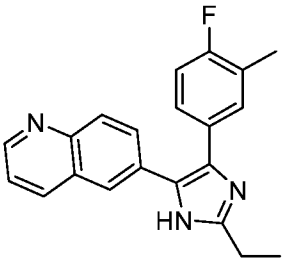
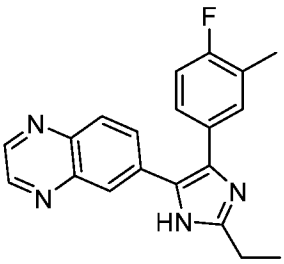
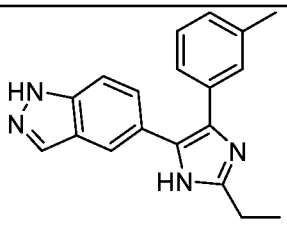
№	Структура	Название
78		6-(4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
79		6-(4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол
80		6-(4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол
81		6-(4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
82		6-(4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин
83		5-(4-(3,4-дифторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол

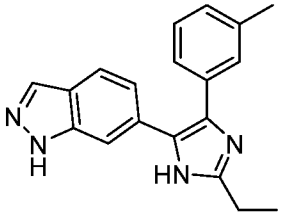
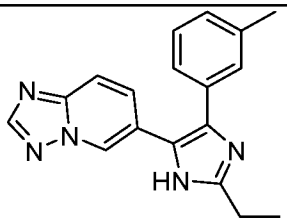
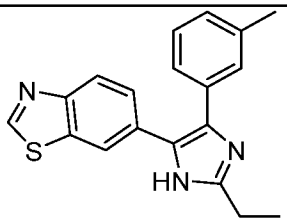
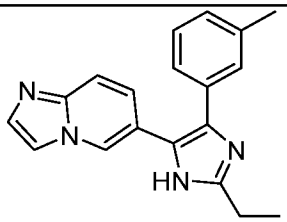
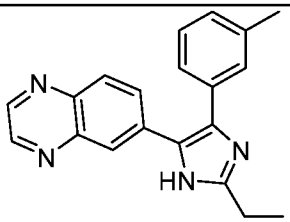
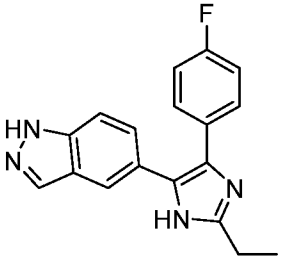
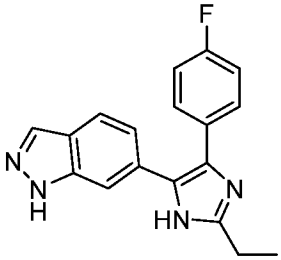
№	Структура	Название
84		6-(4-(3,4-дифторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
85		6-(4-(3,4-дифторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол
86		6-(4-(3,4-дифторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол
87		6-(4-(3,4-дифторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
88		6-(4-(3,4-дифторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин
89		6-(4-(3,4-дифторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин

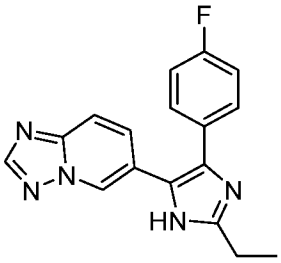
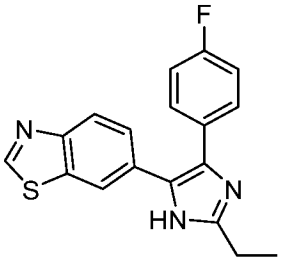
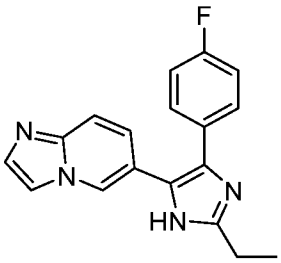
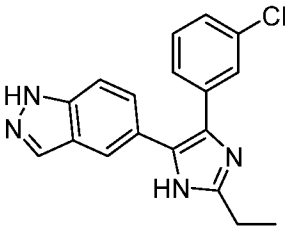
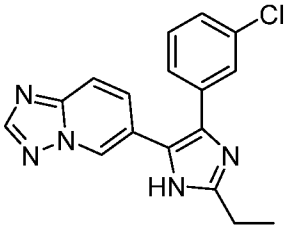
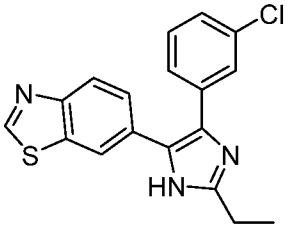
№	Структура	Название
90		5-(2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
91		6-(2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
92		6-(2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин
93		6-(2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол
94		6-(2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
95		6-(2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин

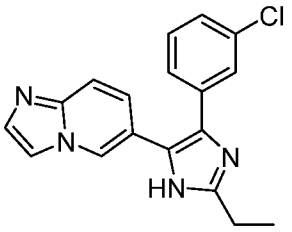
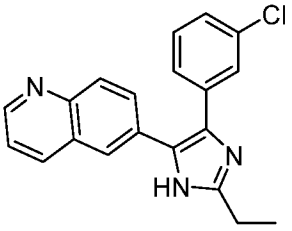
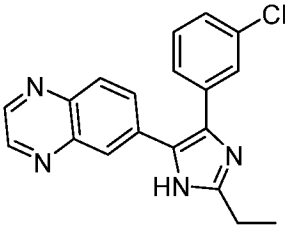
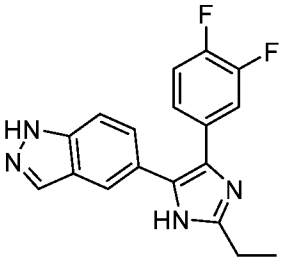
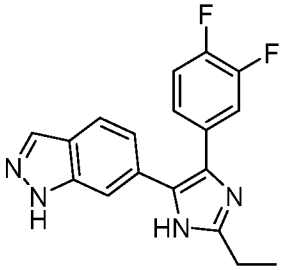
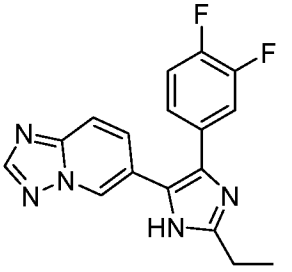
№	Структура	Название
96		6-(2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин
97		5-(2-метил-4-(2,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
98		6-(2-метил-4-(2,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин
99		6-(2-метил-4-(2,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол
100		6-(2-метил-4-(2,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин
101		5-(4-(3-хлорфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол

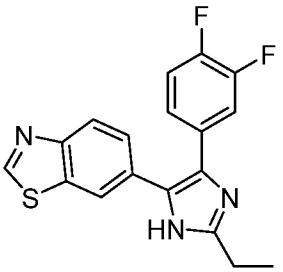
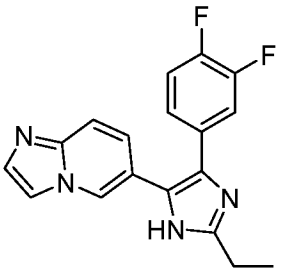
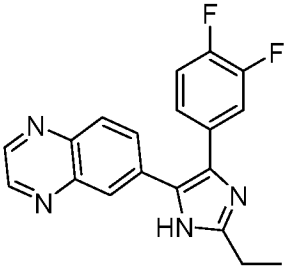
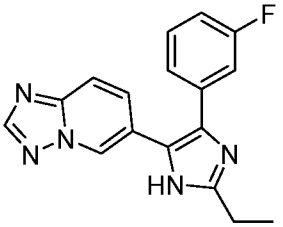
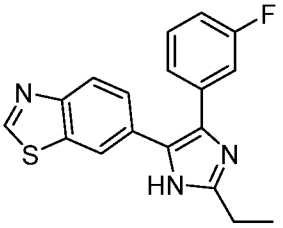
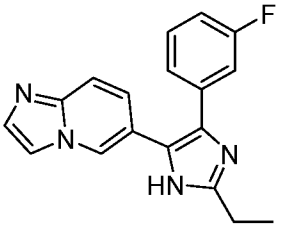
№	Структура	Название
102		6-(4-(3-хлорфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
103		6-(4-(3-хлорфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин
104		6-(4-(3-хлорфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
105		6-(4-(3-хлорфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин
106		5-(2-этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
107		6-(2-этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол

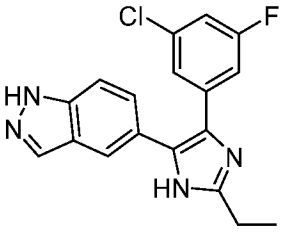
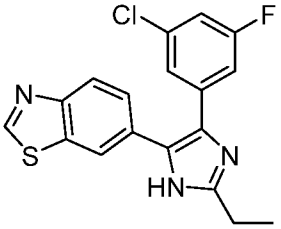
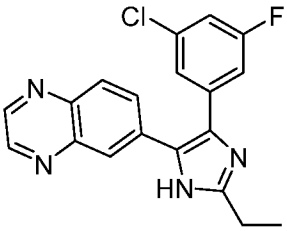
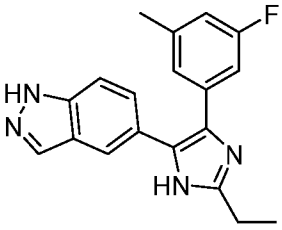
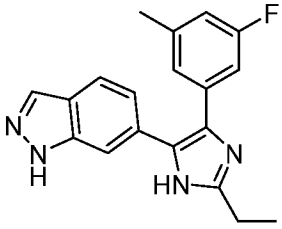
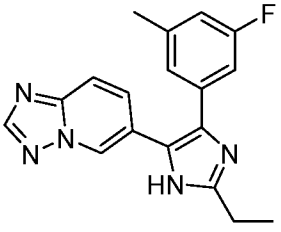
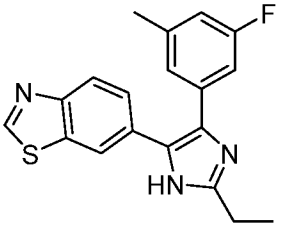
№	Структура	Название
108		6-(2-этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин
109		6-(2-этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол
110		6-(2-этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
111		6-(2-этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин
112		6-(2-этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин
113		5-(2-этил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол

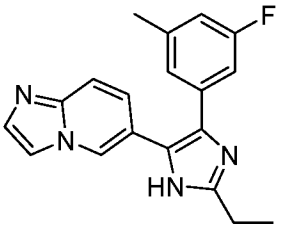
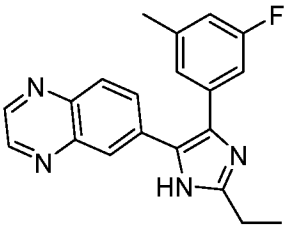
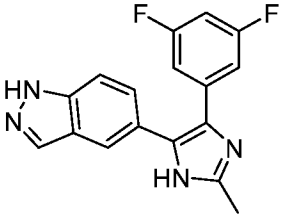
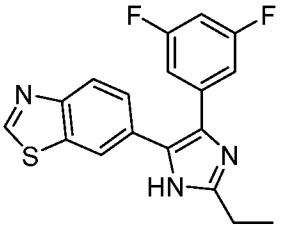
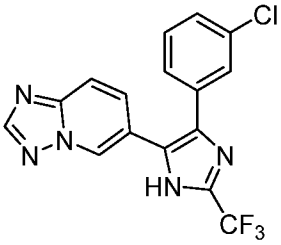
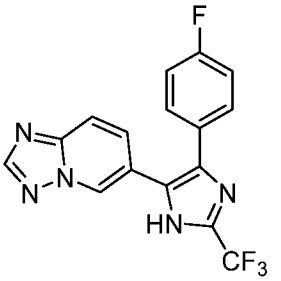
№	Структура	Название
114		6-(2-этил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
115		6-(2-этил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин
116		6-(2-этил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол
117		6-(2-этил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
118		6-(2-этил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин
119		5-(2-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
120		6-(2-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол

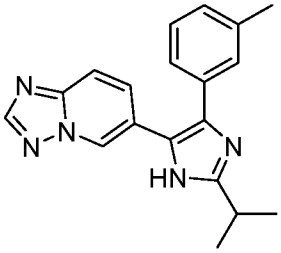
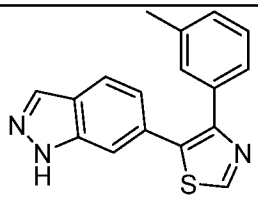
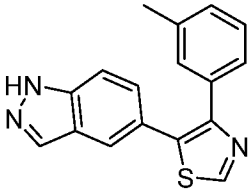
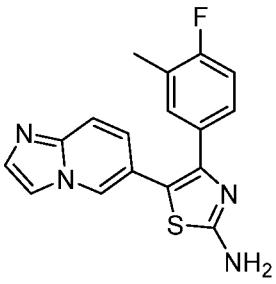
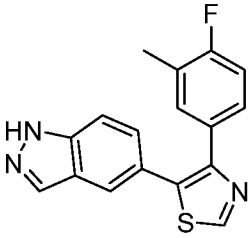
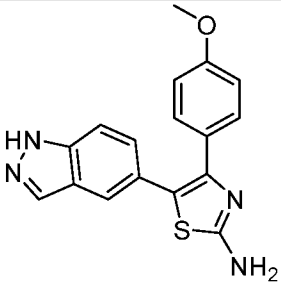
№	Структура	Название
121		6-(2-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин
122		6-(2-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол
123		6-(2-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
124		5-(4-(3-хлорфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
125		6-(4-(3-хлорфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин
126		6-(4-(3-хлорфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол

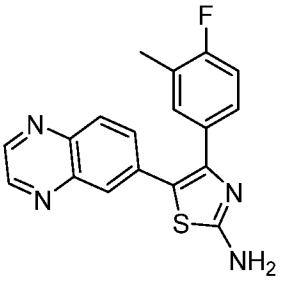
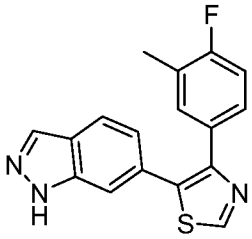
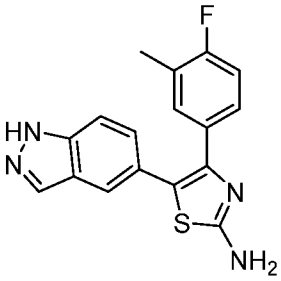
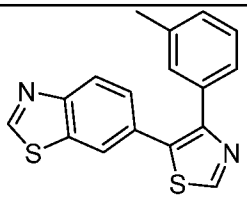
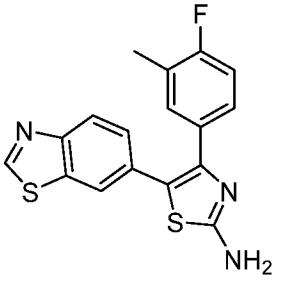
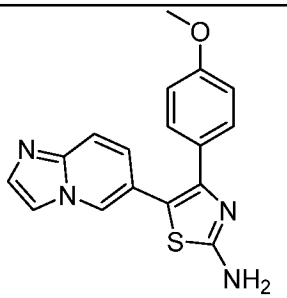
№	Структура	Название
127		6-(4-(3-хлорфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
128		6-(4-(3-хлорфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин
129		6-(4-(3-хлорфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин
130		5-(4-(3,4-дифторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
131		6-(4-(3,4-дифторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
132		6-(4-(3,4-дифторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин

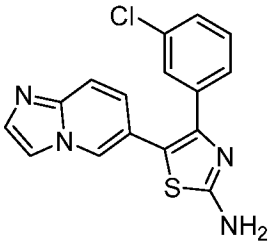
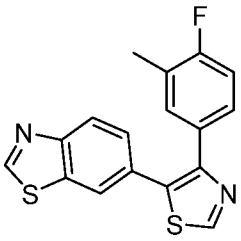
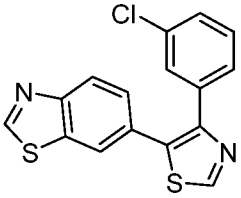
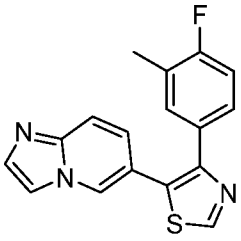
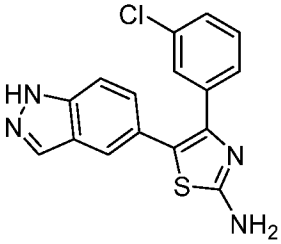
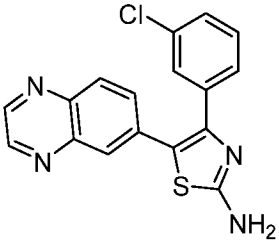
№	Структура	Название
133		6-(4-(3,4-дифторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол
134		6-(4-(3,4-дифторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
135		6-(4-(3,4-дифторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин
136		6-(2-этил-4-(3-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин
137		6-(2-этил-4-(3-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол
138		6-(2-этил-4-(3-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин

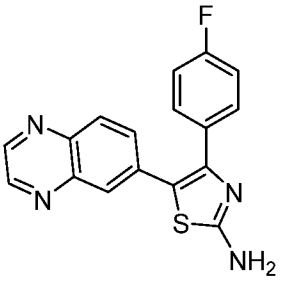
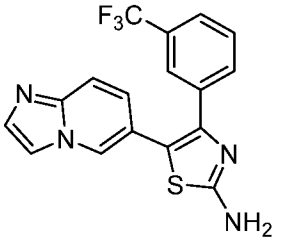
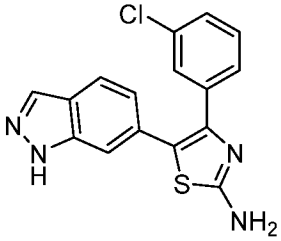
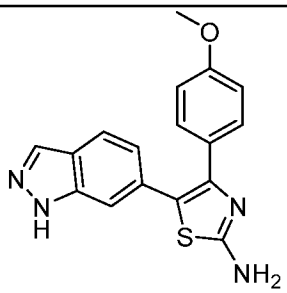
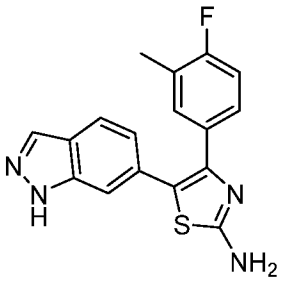
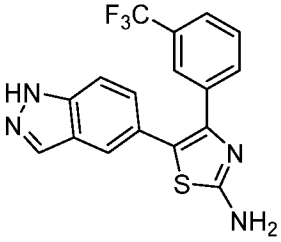
№	Структура	Название
139		5-(4-(3-хлор-5-фторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
140		6-(4-(3-хлор-5-фторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол
141		6-(4-(3-хлор-5-фторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин
142		5-(2-этил-4-(3-фтор-5-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
143		6-(2-этил-4-(3-фтор-5-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
144		6-(2-этил-4-(3-фтор-5-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин
145		6-(2-этил-4-(3-фтор-5-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол

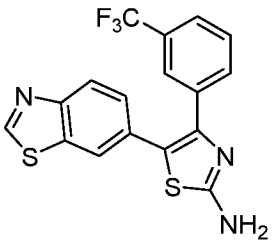
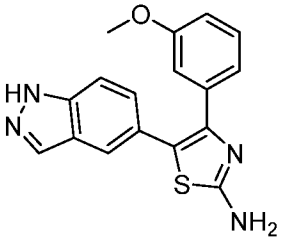
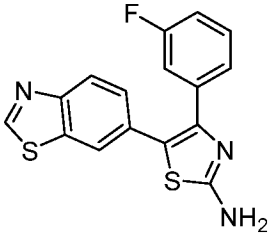
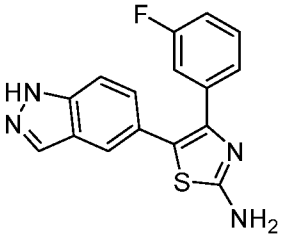
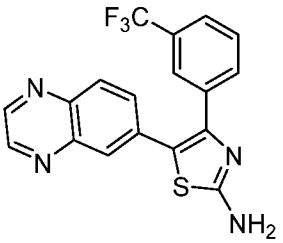
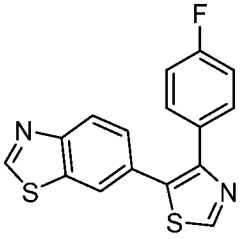
№	Структура	Название
146		6-(2-этил-4-(3-фтор-5-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
147		6-(2-этил-4-(3-фтор-5-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин
148		5-(4-(3,5-дифторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол
149		6-(4-(3,5-дифторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол
150		6-(4-(3-хлорфенил)-2-(трифторметил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин
151		6-(4-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин

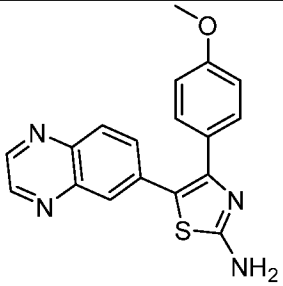
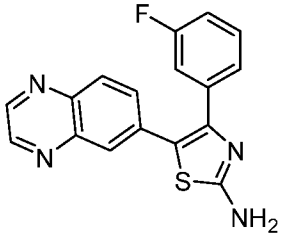
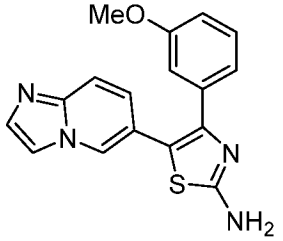
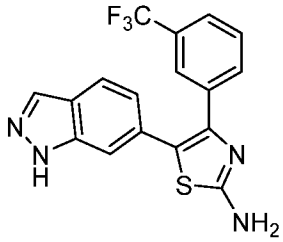
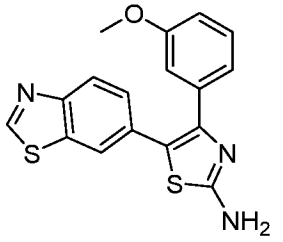
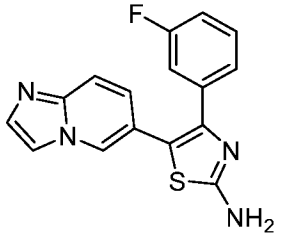
№	Структура	Название
152		6-(2-изопропил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин
153		5-(1H-индазол-6-ил)-4-(*мета*-толил)тиазол
154		5-(1H-индазол-5-ил)-4-(*мета*-толил)тиазол
155		4-(4-фтор-3-метилфенил)-5-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тиазол-2-амин
156		4-(4-фтор-3-метилфенил)-5-(1H-индазол-5-ил)тиазол
157		5-(1H-индазол-5-ил)-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-амин

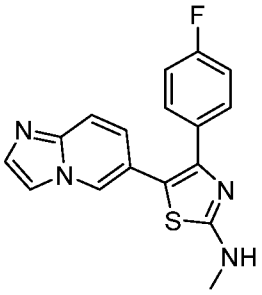
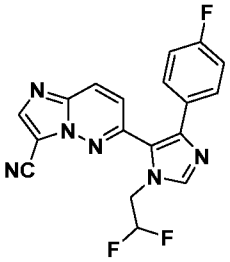
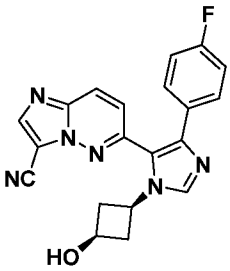
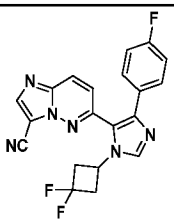
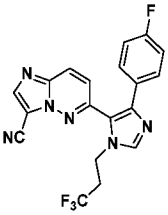
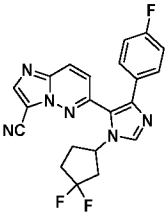
№	Структура	Название
158		4-(4-фтор-3-метилфенил)-5-(хиноксалин-6-ил)тиазол-2-амин
159		4-(4-фтор-3-метилфенил)-5-(1H-индазол-6-ил)тиазол
160		4-(4-фтор-3-метилфенил)-5-(1H-индазол-5-ил)тиазол-2-амин
161		6-(4-(*мета*-толил)тиазол-5-ил)бензо[d]тиазол
162		5-(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(4-фтор-3-метилфенил)тиазол-2-амин
163		5-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-амин

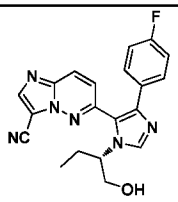
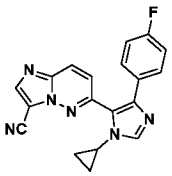
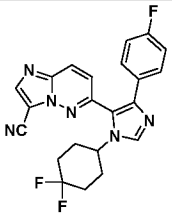
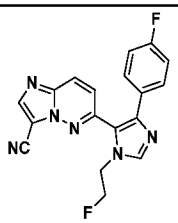
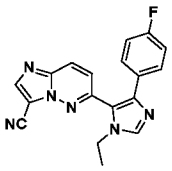
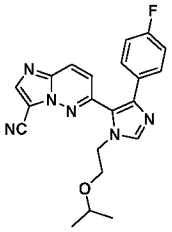
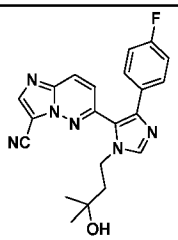
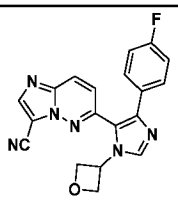
№	Структура	Название
164		4-(3-хлорфенил)-5-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)тиазол-2-амин
165		6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)тиазол-5-ил)бензо[d]тиазол
166		6-(4-(3-хлорфенил)тиазол-5-ил)бензо[d]тиазол
167		4-(4-фтор-3-метилфенил)-5-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)тиазол
168		4-(3-хлорфенил)-5-(1H-индазол-5-ил)тиазол-2-амин
169		4-(3-хлорфенил)-5-(хиноксалин-6-ил)тиазол-2-амин

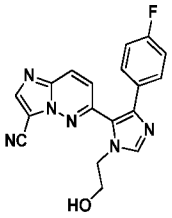
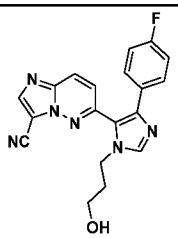
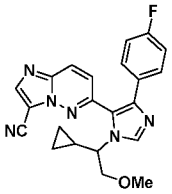
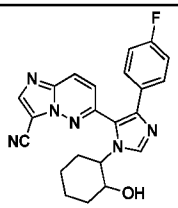
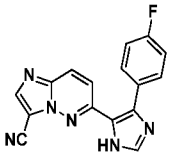
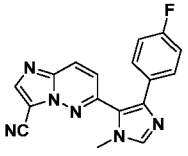
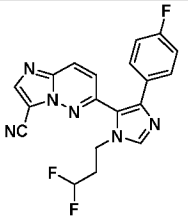
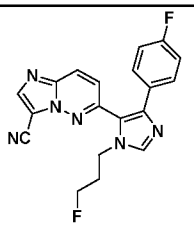
№	Структура	Название
170		4-(4-фторфенил)-5-(хиноксалин-6-ил)тиазол-2-амин
171		5-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-4-(3-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин
172		4-(3-хлорфенил)-5-(1H-индазол-6-ил)тиазол-2-амин
173		5-(1H-индазол-6-ил)-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-амин
174		4-(4-фтор-3-метилфенил)-5-(1H-индазол-6-ил)тиазол-2-амин
175		5-(1H-индазол-5-ил)-4-(3-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин

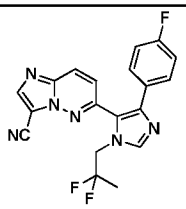
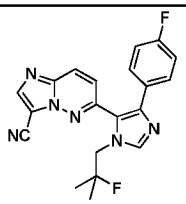
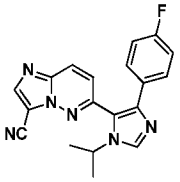
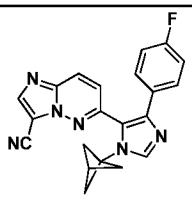
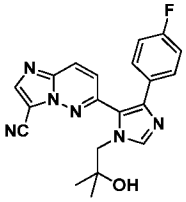
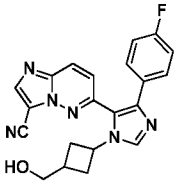
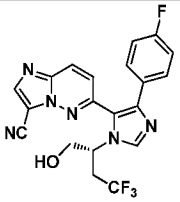
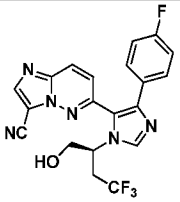
№	Структура	Название
176		5-(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(3-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин
177		5-(1H-индазол-5-ил)-4-(3-метоксифенил)тиазол-2-амин
178		5-(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(3-фторфенил)тиазол-2-амин
179		4-(3-фторфенил)-5-(1H-индазол-5-ил)тиазол-2-амин
180		5-(хиноксалин-6-ил)-4-(3-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин
181		6-(4-(4-фторфенил)тиазол-5-ил)бензо[d]тиазол

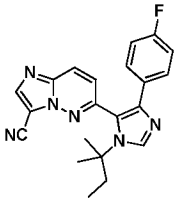
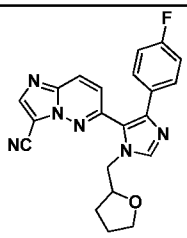
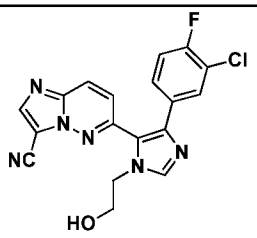
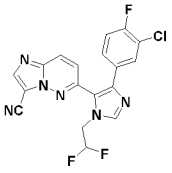
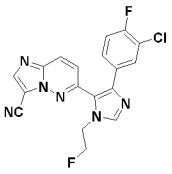
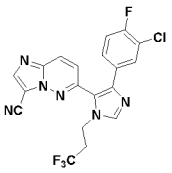
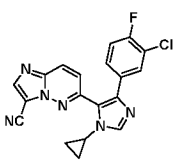
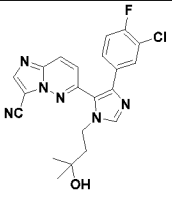
№	Структура	Название
182		4-(4-метоксифенил)-5-(хиноксалин-6-ил)тиазол-2-амин
183		4-(3-фторфенил)-5-(хиноксалин-6-ил)тиазол-2-амин
184		5-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-4-(3-метоксифенил)тиазол-2-амин
185		5-(1H-индазол-6-ил)-4-(3-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин
186		5-(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(3-метоксифенил)тиазол-2-амин
187		4-(3-фторфенил)-5-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)тиазол-2-амин

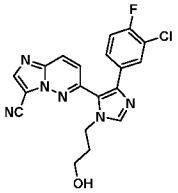
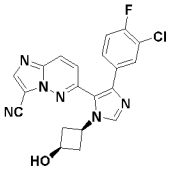
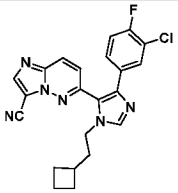
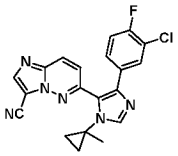
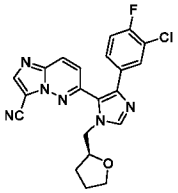
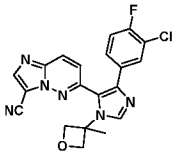
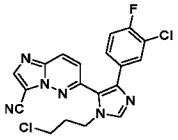
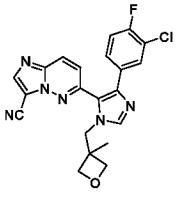
№	Структура	Название
188		4-(4-фторфенил)-5-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метилтиазол-2-амин
1’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
2’		6-(4-(4-фторфенил)-1-*цис*-3-гидроксициклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
3’		6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
4’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
5’		6-(1-(3,3-дифторциклопентил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

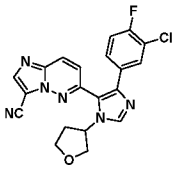
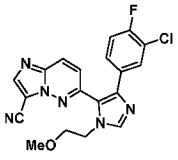
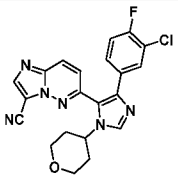
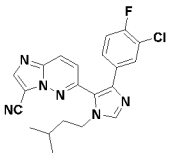
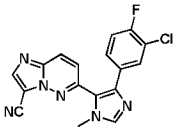
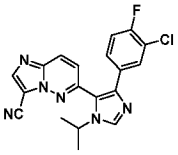
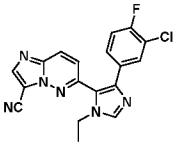
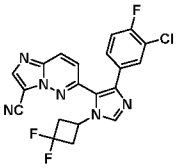
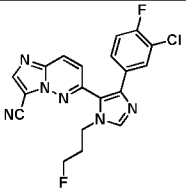
№	Структура	Название
6’		(*S*)-6-(4-(4-фторфенил)-1-(1-гидроксибутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
7’		6-(1-циклопропил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
8’		6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
9’		6-(1-(2-фторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
10’		6-(1-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
11’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-изопропоксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
12’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
13’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

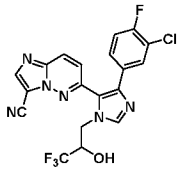
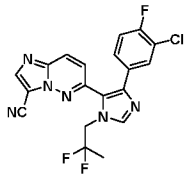
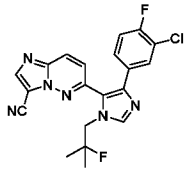
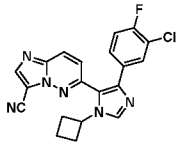
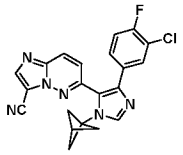
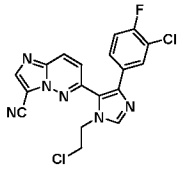
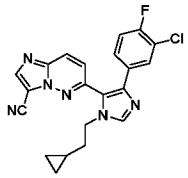
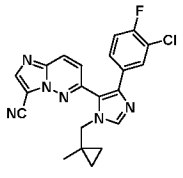
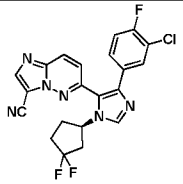
№	Структура	Название
14’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
15’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
16’		6-(1-(1-циклопропил-2-метоксиэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
17’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксициклогексил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
18’		6-(4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
19’		6-(4-(4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
20’		6-(1-(3,3-дифторпропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
21’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-фторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

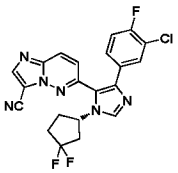
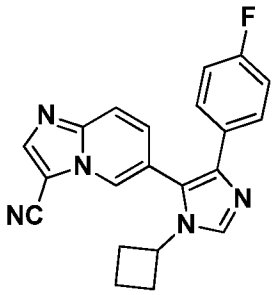
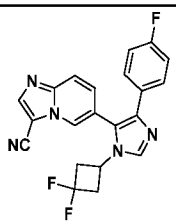
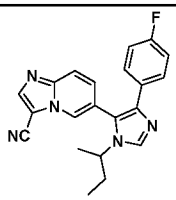
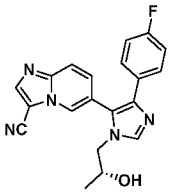
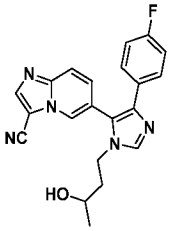
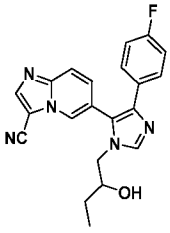
№	Структура	Название
22’		6-(1-(2,2-дифторпропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
23’		6-(1-(2-фтор-2-метилпропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
24’		6-(4-(4-фторфенил)-1-изопропил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
25’		6-(1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
26’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
27’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)циклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
28’		(*R*)-6-(4-(4-фторфенил)-1-(4,4,4-трифтор-1-гидроксибутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
29’		(*S*)-6-(4-(4-фторфенил)-1-(4,4,4-трифтор-1-гидроксибутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

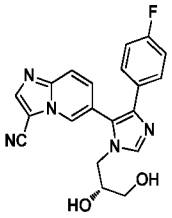
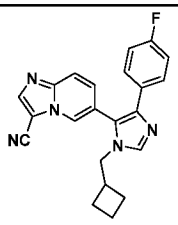
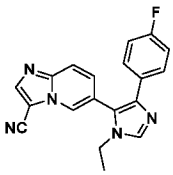
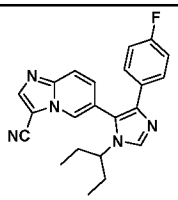
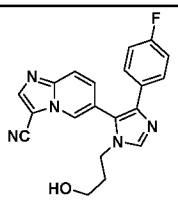
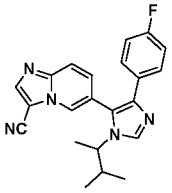
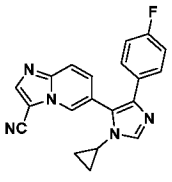
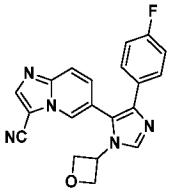
№	Структура	Название
30’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(*трет*-пентил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
31’		6-(4-(4-фторфенил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
32’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
33’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
34’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-фторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
35’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
36’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
37’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

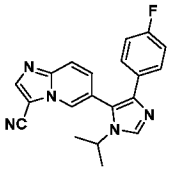
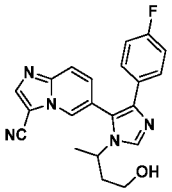
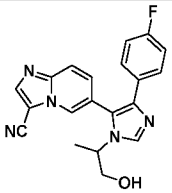
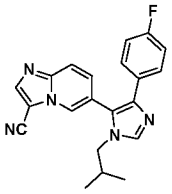
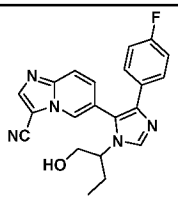
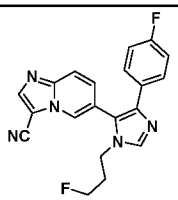
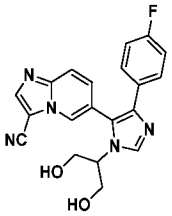
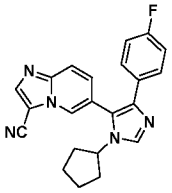
№	Структура	Название
38’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
39’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((*цис*)-3-гидроксициклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
40’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-циклобутилэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
41’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-метилциклопропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
42’		(*S*)-6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
43’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-метилоксетан-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
44’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-хлорпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
45’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

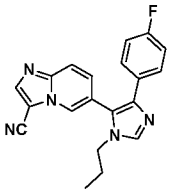
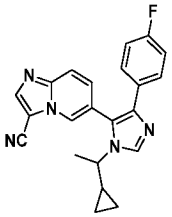
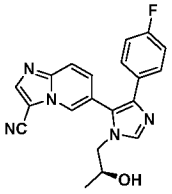
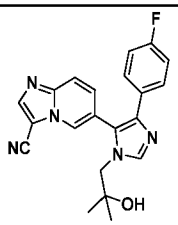
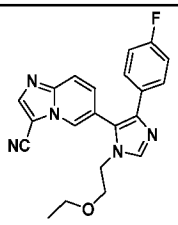
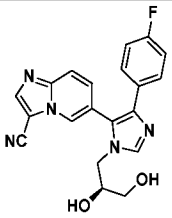
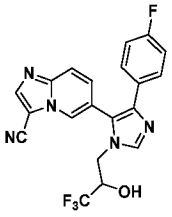
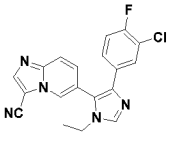
№	Структура	Название
46’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
47’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
48’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
49’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопентил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
50’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
51’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопропил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
52’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
53’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
54’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-фторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

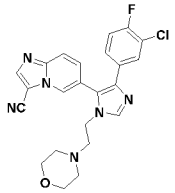
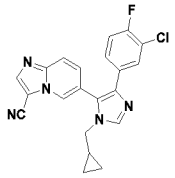
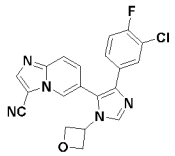
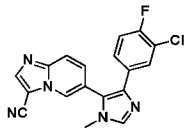
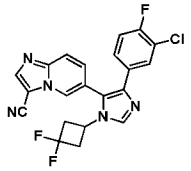
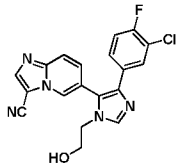
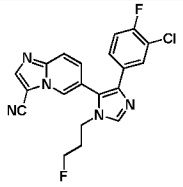
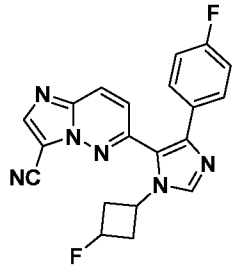
№	Структура	Название
55’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
56’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
57’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-фтор-2-метилпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
58’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклобутил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
59’		6-(1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(3-хлор-4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
60’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-хлорэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
61’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-циклопропилэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
62’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метилциклопропил)метил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
63’		(*R*)-6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

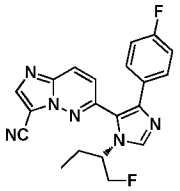
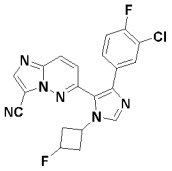
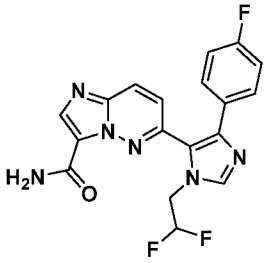
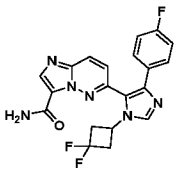
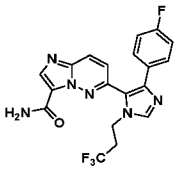
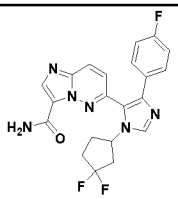
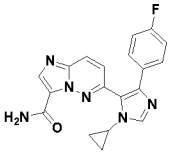
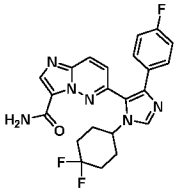
№	Структура	Название
64’		(*S*)-6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
65		6-(1-циклобутил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
66’		6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
67’		6-(1-(втор-бутил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
68’		(*R*)-6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
69’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксибутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
70’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксибутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

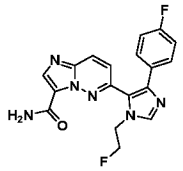
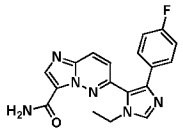
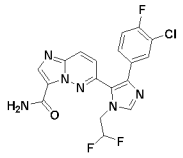
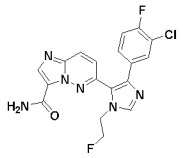
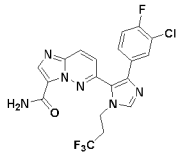
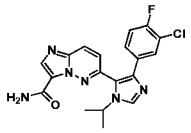
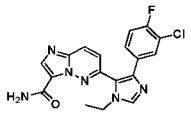
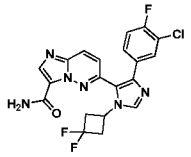
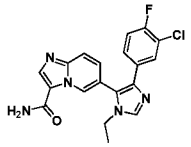
№	Структура	Название
71’		(*R*)-6-(1-(2,3-дигидроксипропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
72’		6-(1-(циклобутилметил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
73’		6-(1-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
74’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(пентан-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
75’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
76’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-метилбутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
77’		6-(1-циклопропил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
78’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

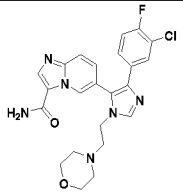
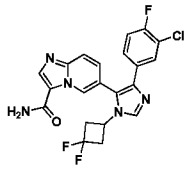
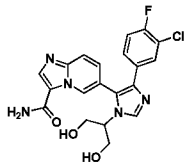
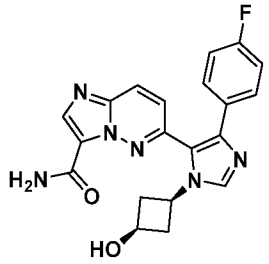
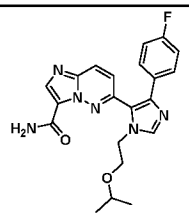
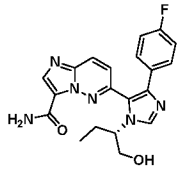
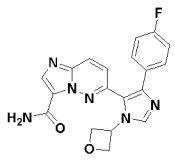
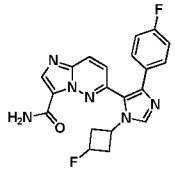
№	Структура	Название
79’		6-(4-(4-фторфенил)-1-изопропил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
80’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(4-гидроксибутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
81’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(1-гидроксипропан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
82’		6-(4-(4-фторфенил)-1-изобутил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
83’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(1-гидроксибутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
84’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-фторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
85’		6-(1-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
86’		6-(1-циклопентил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

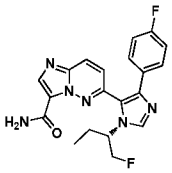
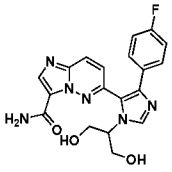
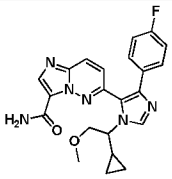
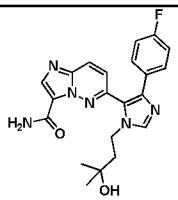
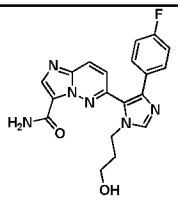
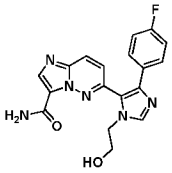
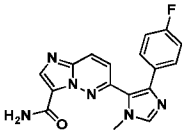
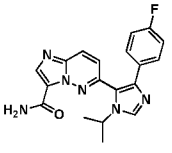
№	Структура	Название
87’		6-(4-(4-фторфенил)-1-пропил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
88’		6-(1-(1-циклопропилэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
89’		(*S*)-6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
90’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
91’		6-(1-(2-этоксиэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
92’		(*S*)-6-(1-(2,3-дигидроксипропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
93’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
94’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

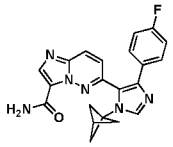
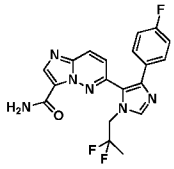
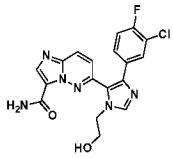
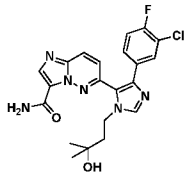
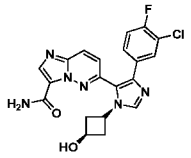
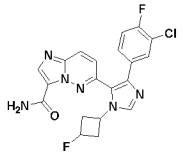
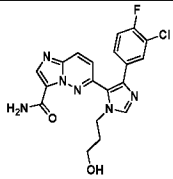
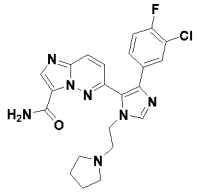
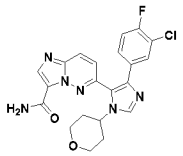
№	Структура	Название
95’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
96’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
97’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
98’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
99’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
100’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
101’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-фторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
102		6-(1-(3-фторциклобутил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

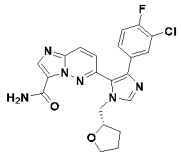
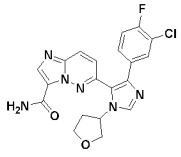
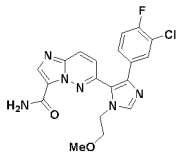
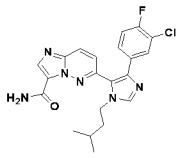
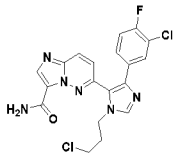
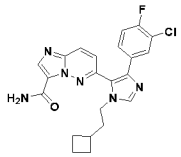
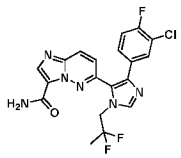
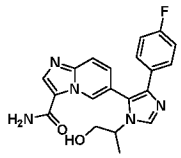
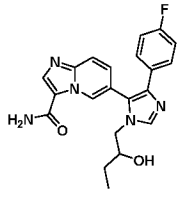
№	Структура	Название
103’		(*S*)-6-(1-(1-фторбутан-2-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
104’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-фторциклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
105		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
106’		6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
107’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
108’		6-(1-(3,3-дифторциклопентил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
109’		6-(1-циклопропил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
110’		6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

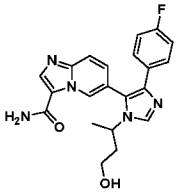
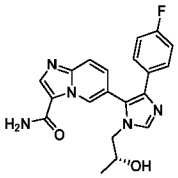
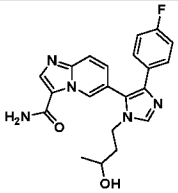
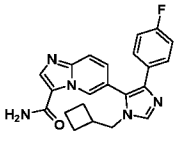
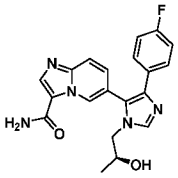
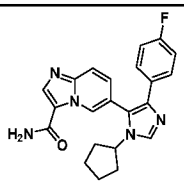
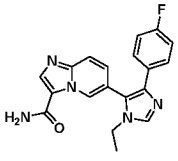
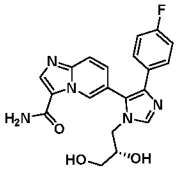
№	Структура	Название
111’		6-(1-(2-фторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
112’		6-(1-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
113’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
114’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-фторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
115’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
116’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопропил-1H-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
117’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
118’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
119’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

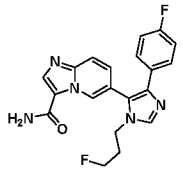
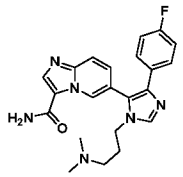
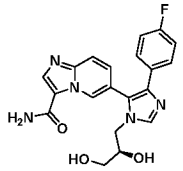
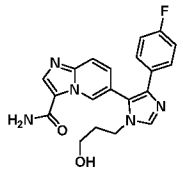
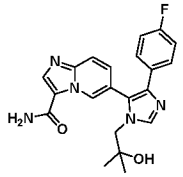
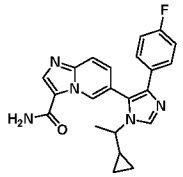
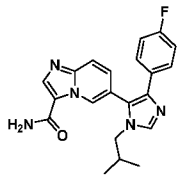
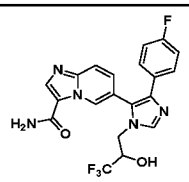
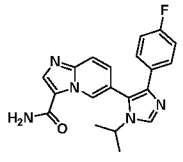
№	Структура	Название
120’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
121’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
122’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
123’		6-(4-(4-фторфенил)-1-*цис*-3-гидроксициклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
124’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-изопропоксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
125’		(*S*)-6-(4-(4-фторфенил)-1-(1-гидроксибутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид
126’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
127’		6-(1-(3-фторциклобутил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

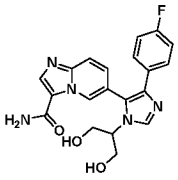
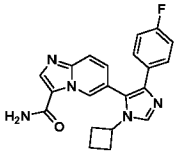
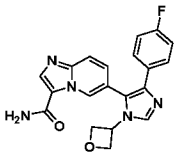
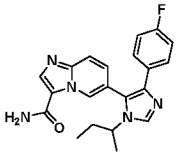
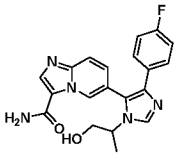
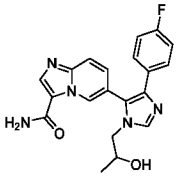
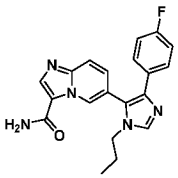
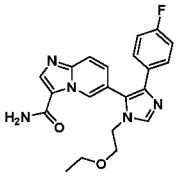
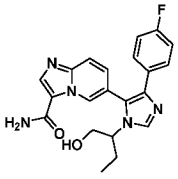
№	Структура	Название
128’		(*S*)-6-(1-(1-фторбутан-2-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
129’		6-(1-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
130’		6-(1-(1-циклопропил-2-метоксиэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
131’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
132’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
133’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
134’		6-(4-(4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
135’		6-(4-(4-фторфенил)-1-изопропил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

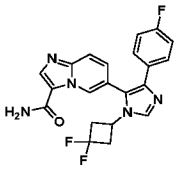
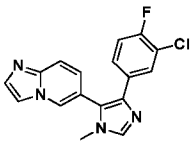
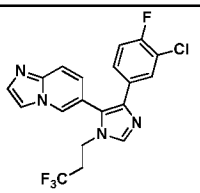
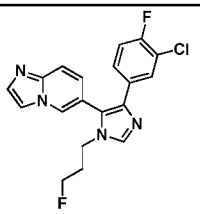
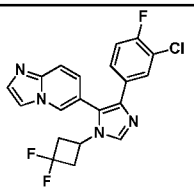
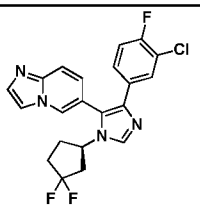
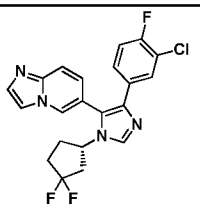
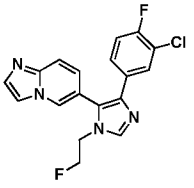
№	Структура	Название
136’		6-(1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
137’		6-(1-(2,2-дифторпропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
138’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
139’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
140’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((*1s,3s*)-3-гидроксициклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
141’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-фторциклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
142’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
143’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
144’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

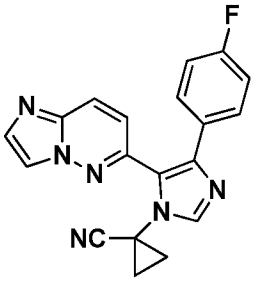
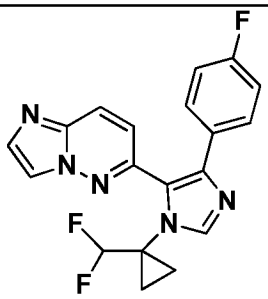
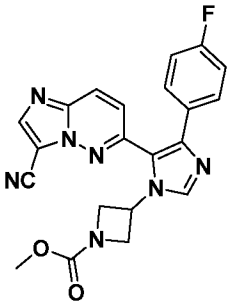
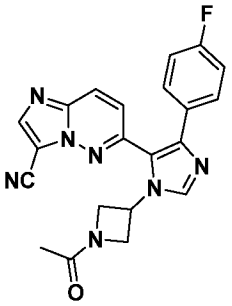
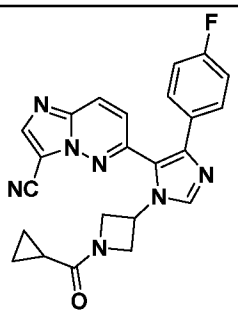
№	Структура	Название
145’		(*S*)-6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
146’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
147’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
148’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопентил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
149’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-хлорпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
150’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-циклобутилэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
151’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
152’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(1-гидроксипропан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
153’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксибутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

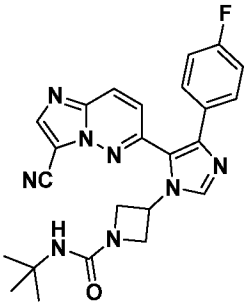
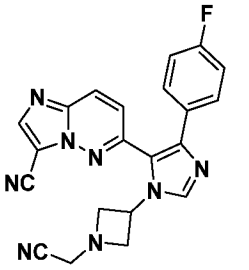
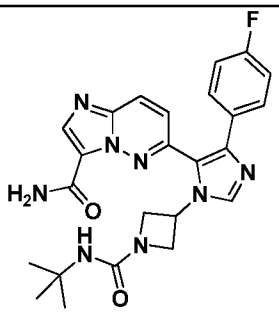
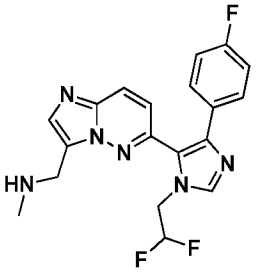
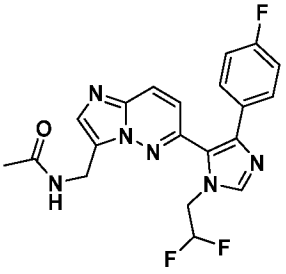
№	Структура	Название
154’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(4-гидроксибутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
155’		(*R*)-6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
156’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксибутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
157’		6-(1-(циклобутилметил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
158’		(*S*)-6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
159’		6-(1-циклопентил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
160’		6-(1-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
161’		(*S*)-6-(1-(2,3-дигидроксипропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

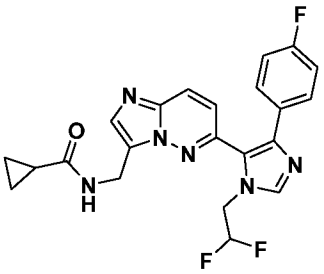
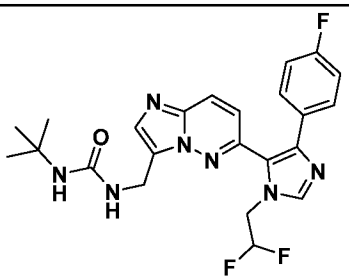
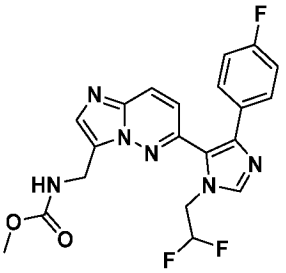
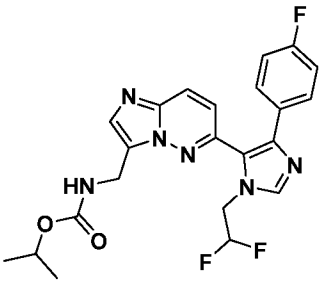
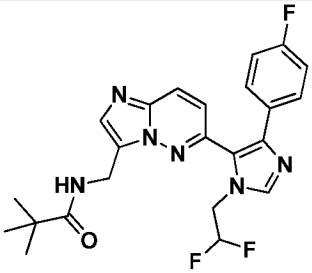
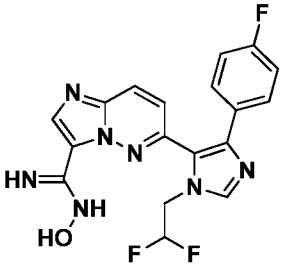
№	Структура	Название
162’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-фторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
163’		6-(1-(3-(диметиламино)пропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
164’		(*R*)-6-(1-(2,3-дигидроксипропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
165’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
166’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
167’		6-(1-(1-циклопропилэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
168’		6-(4-(4-фторфенил)-1-изобутил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
169’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
170’		6-(4-(4-фторфенил)-1-изопропил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

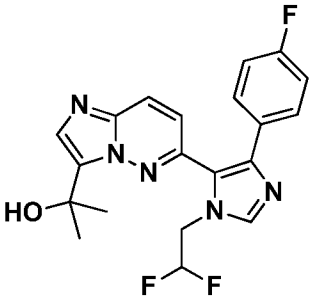
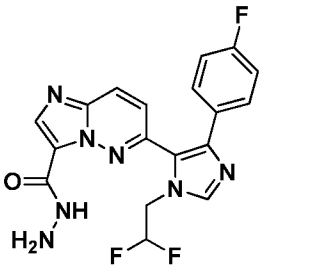
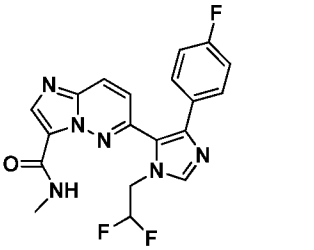
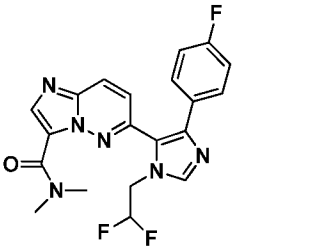
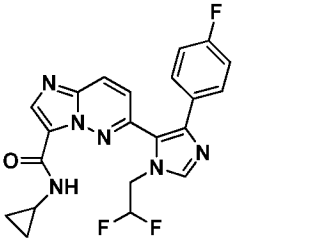
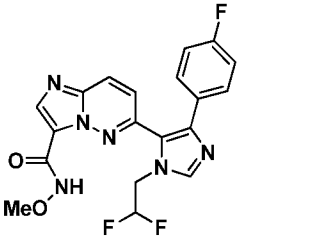
№	Структура	Название
171’		6-(1-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
172’		6-(1-циклобутил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
173’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
174’		6-(1-(втор-бутил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
175’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(1-гидроксипропан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
176’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
177’		6-(4-(4-фторфенил)-1-пропил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
178’		6-(1-(2-этоксиэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
179’		6-(4-(4-фторфенил)-1-(1-гидроксибутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

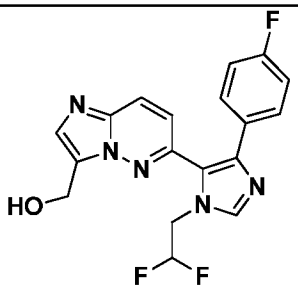
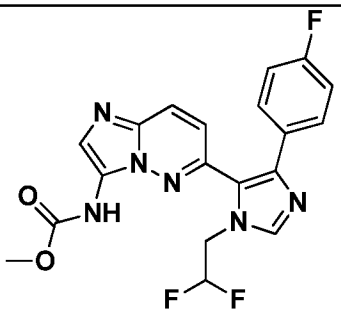
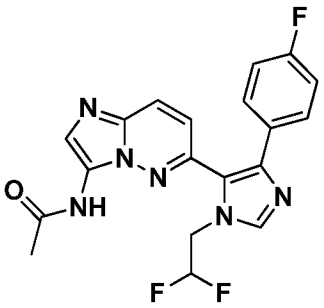
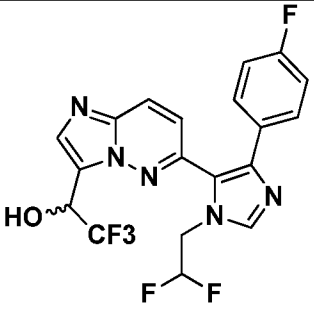
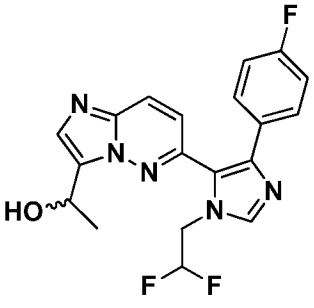
№	Структура	Название
180’		6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
181’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
182’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
183’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-фторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
184’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
185’		(*R*)-6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
186’		(*S*)-6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
187’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-фторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин

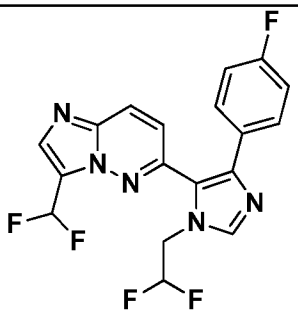
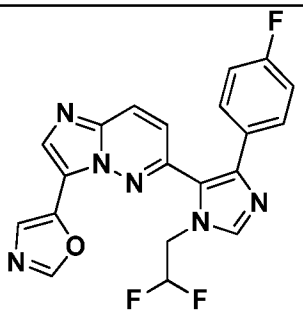
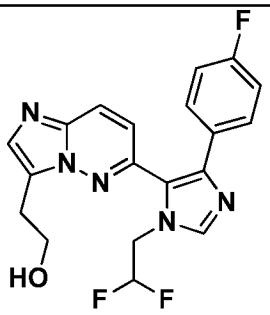
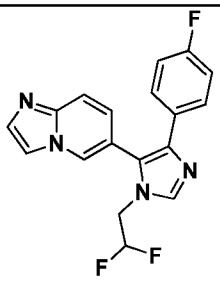
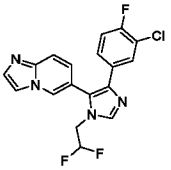
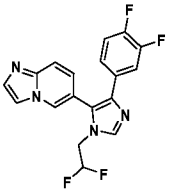
№	Структура	Название
188’		1-(4-(4-фторфенил)-5-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1*H*-имидазол-1-ил)циклопропанкарбонитрил
189’		6-(1-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин
190’		метил-3-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат
191’		6-(1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
192’		6-(1-(1-(циклопропанкарбонил)азетидин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

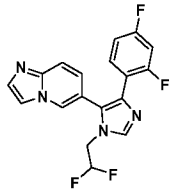
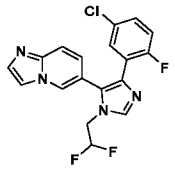
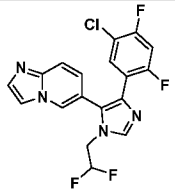
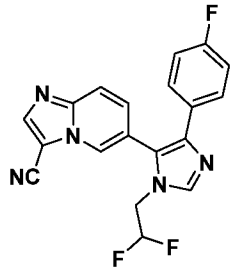
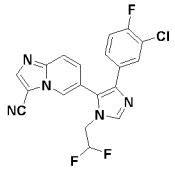
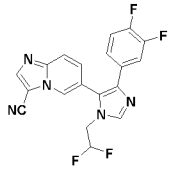
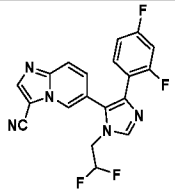
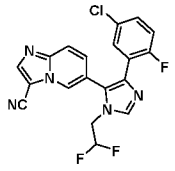
№	Структура	Название
193’		*N*-(*трет*-бутил)-3-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-1-ил)азетидин-1-карбоксамид
194’		6-(1-(1-(цианометил)азетидин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
195’		6-(1-(1-(трет-бутилкарбамоил)азетидин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
196’		(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метанамин
197’		*N*-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метил)ацетамид

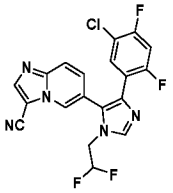
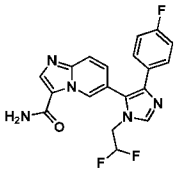
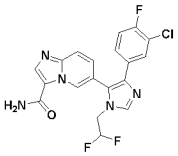
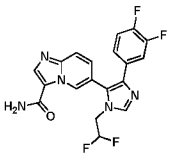
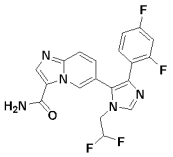
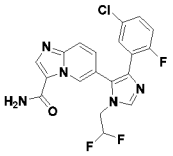
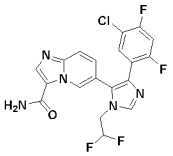
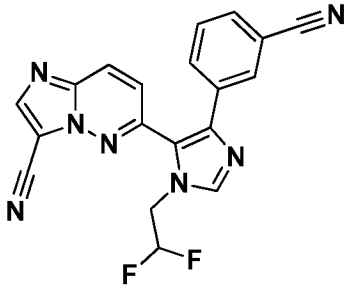
№	Структура	Название
198’		*N*-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метил)циклопропанкарбоксамид
199’		1-(*трет*-бутил)-3-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метил)мочевина
200’		метил-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метил)карбамат
201’		изопропил-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метил)карбамат
202’		*N*-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метил)пиваламид
203’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-*N*-гидроксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксимидамид

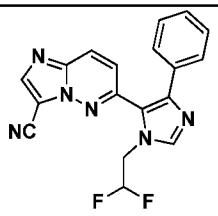
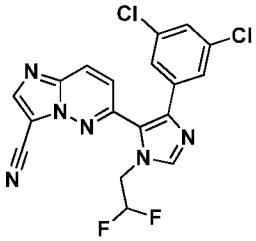
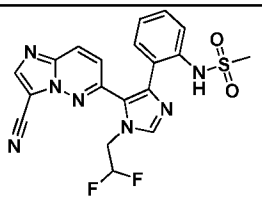
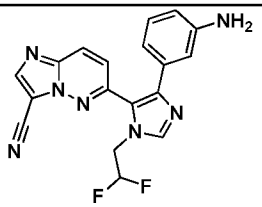
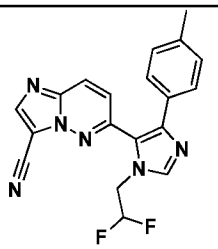
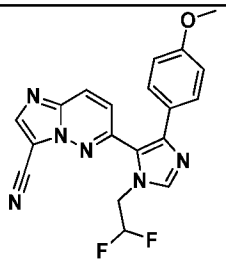
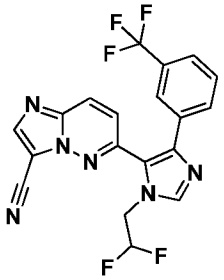
№	Структура	Название
204’		2-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пропан-2-ол
205’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбогидразид
206’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-*N*-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
207’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-N,N-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
208’		N-циклопропил-6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
209’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-*N*-метоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

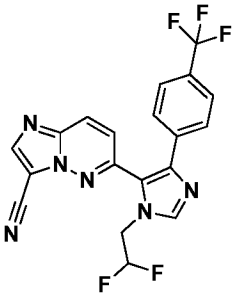
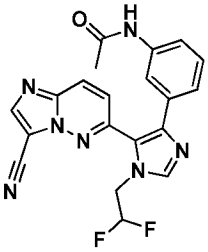
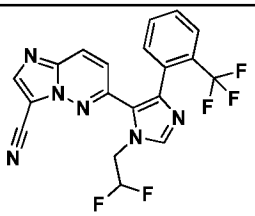
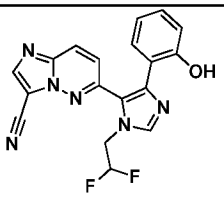
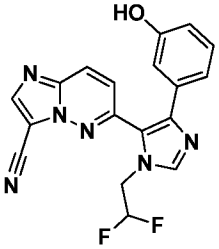
№	Структура	Название
210’		(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метанол
211’		метил-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)карбамат
212’		*N*-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)ацетамид
213’		1-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-2,2,2-трифторэтанол
214’		1-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)этанол

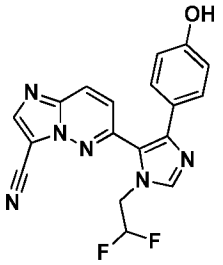
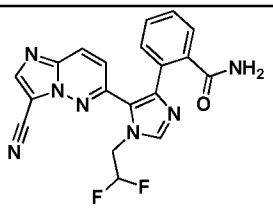
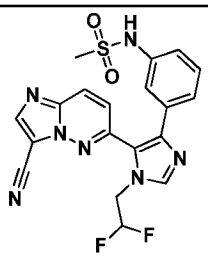
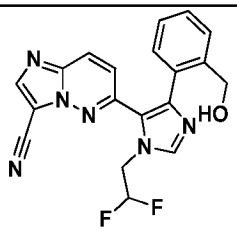
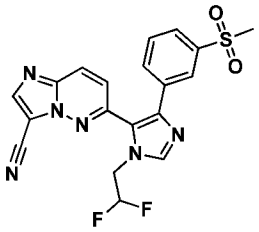
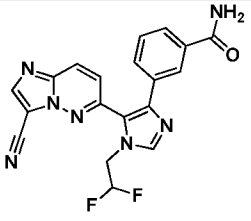
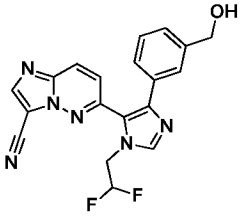
№	Структура	Название
215’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-3-(дифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин
216’		5-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)оксазол
217’		2-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)этанол
218’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
219’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
220’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин

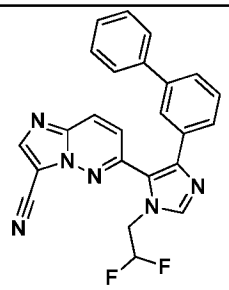
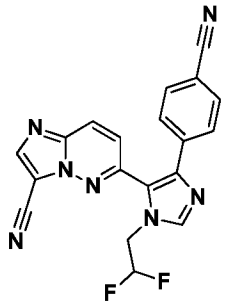
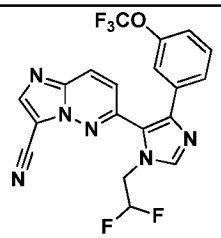
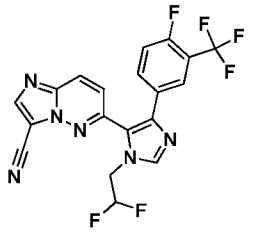
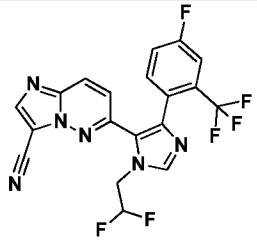
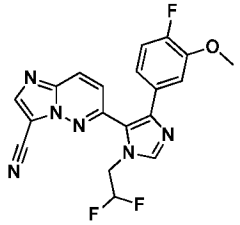
№	Структура	Название
221’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(2,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
222’		6-(4-(5-хлор-2-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
223’		6-(4-(5-хлор-2,4-дифторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
224’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
225’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
226’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
227’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(2,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
228’		6-(4-(5-хлор-2-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

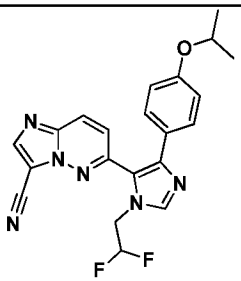
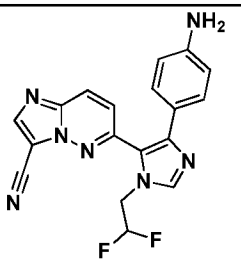
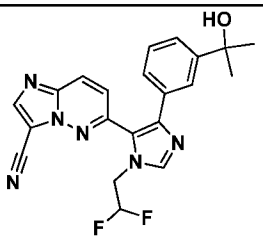
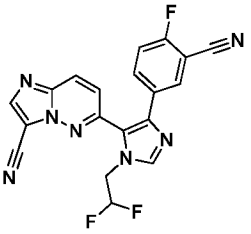
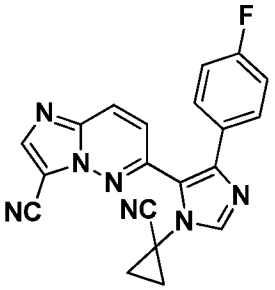
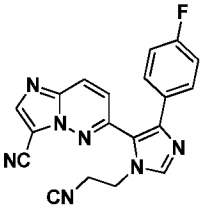
№	Структура	Название
229’		6-(4-(5-хлор-2,4-дифторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
230’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид
231’		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
232’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
233’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(2,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
234’		6-(4-(5-хлор-2-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
235’		6-(4-(5-хлор-2,4-дифторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
236		6-(4-(3-цианофенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

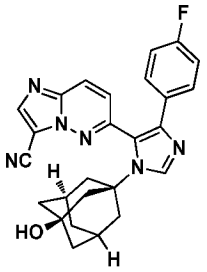
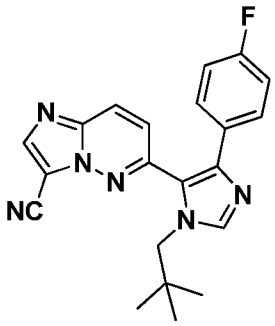
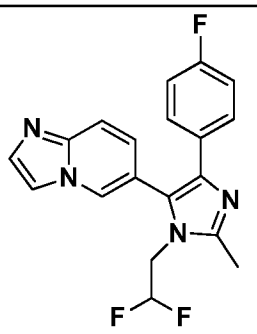
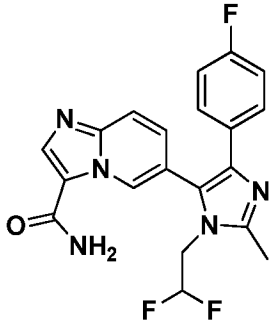
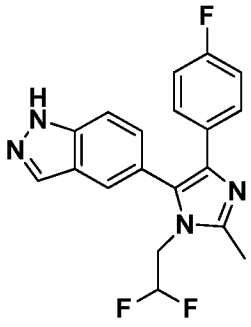
№	Структура	Название
237’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-фенил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
238’		6-(4-(3,5-дихлорфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
239’		*N*-(2-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)фенил)метансульфонамид
240’		6-(4-(3-аминофенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
241’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(*napa*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
242’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-метоксифенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
243’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3-(трифторметил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

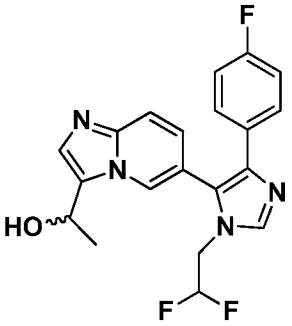
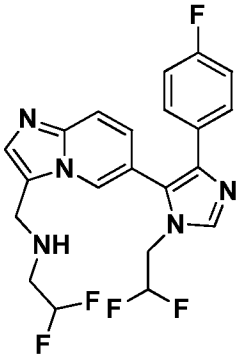
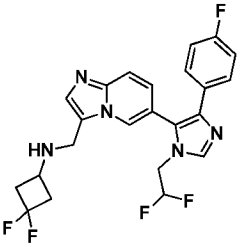
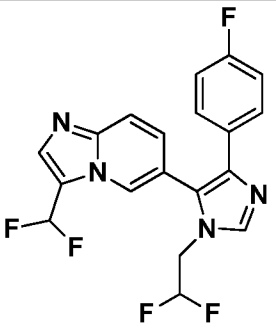
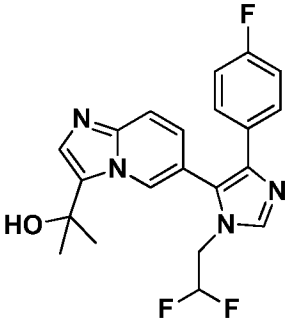
№	Структура	Название
244’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-(трифторметил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
245’		*N*-(3-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)фенил)ацетамид
246’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(2-(трифторметил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
247’		6-(4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
248’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(2-гидроксифенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
249’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3-гидроксифенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

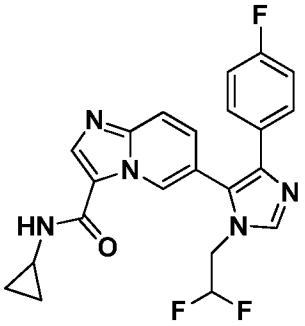
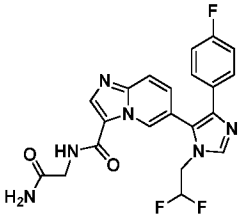
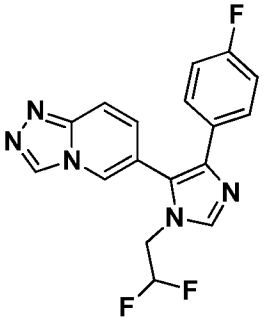
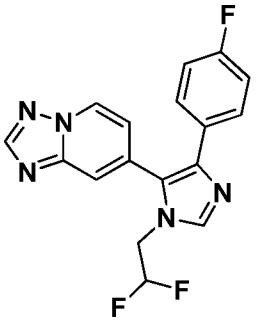
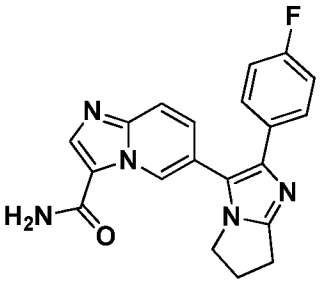
№	Структура	Название
250’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-гидроксифенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
251’		2-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)бензамид
252’		*N*-(3-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)фенил)метансульфонамид
253’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(2-(гидроксиметил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
254’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
255’		3-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)бензамид
256’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3-(гидроксиметил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

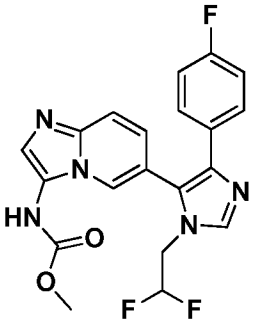
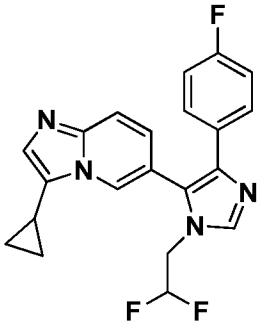
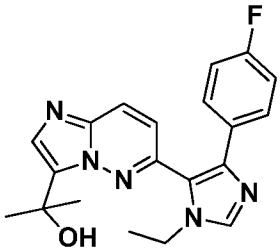
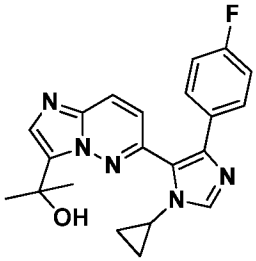
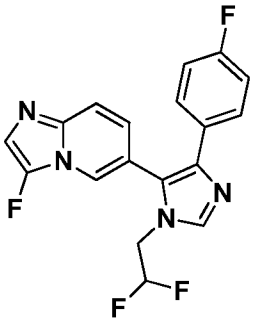
№	Структура	Название
257’		6-(4-([1,1'-бифенил]-3-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
258’		6-(4-(4-цианофенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
259’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3-(трифторметокси)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
260’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
261’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
262’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фтор-3-метоксифенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

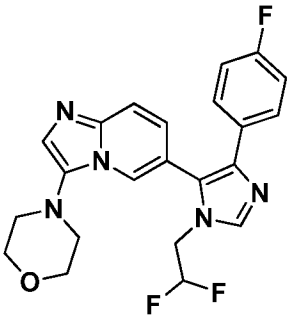
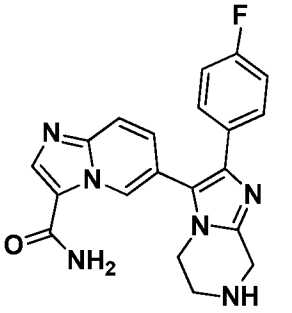
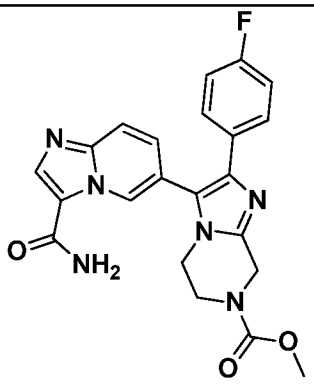
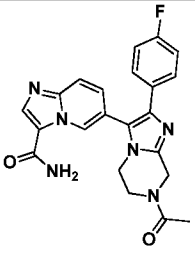
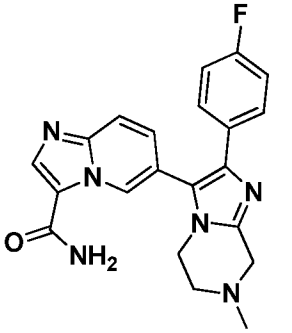
№	Структура	Название
263’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-изопропоксифенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
264’		6-(4-(4-аминофенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
265’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
266’		6-(4-(3-циано-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
267’		6-(1-(1-цианоциклопропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
268’		6-(1-(2-цианоэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

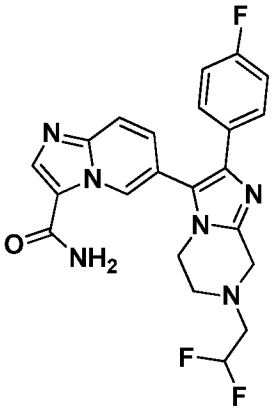
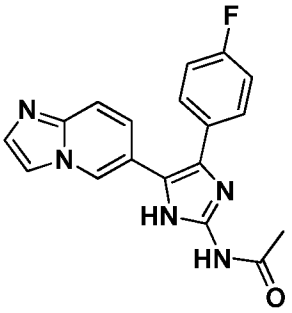
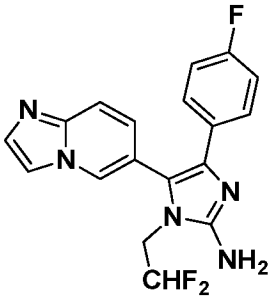
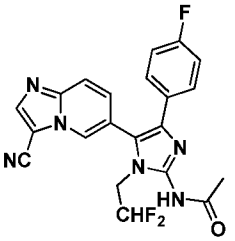
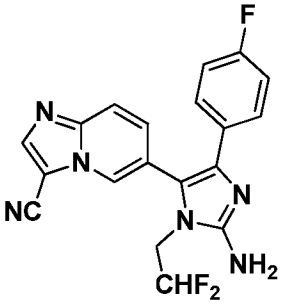
№	Структура	Название
269’		6-(4-(4-фторфенил)-1-((*1r,3s,5R,7S*)-3-гидроксиадамантан-1-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
270’		6-(4-(4-фторфенил)-1-неопентил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
271’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
272’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
273’		5-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол

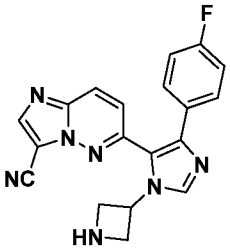
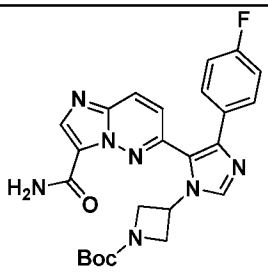
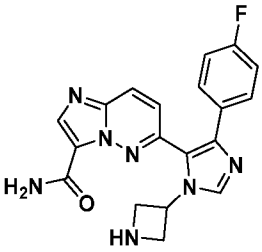
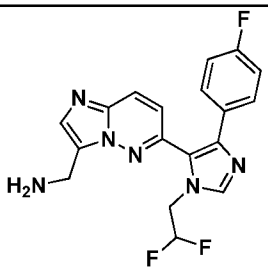
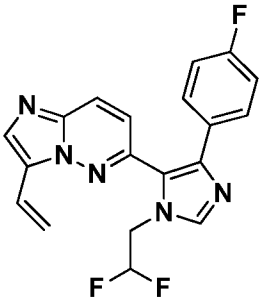
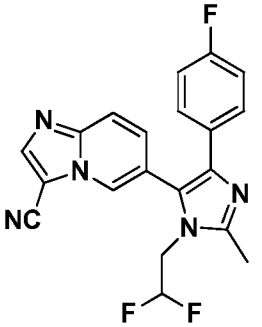
№	Структура	Название
274’		1-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)этанол
275’		*N*-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)метил)-2,2-дифторэтанамин
276’		*N*-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)метил)-3,3-дифторциклобутанамин
277’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-3-(дифторметил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
278’		1-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)этанол

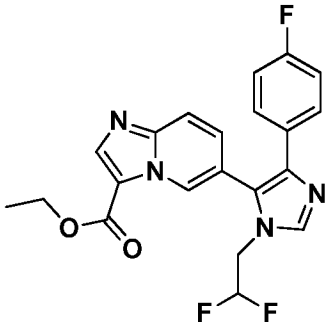
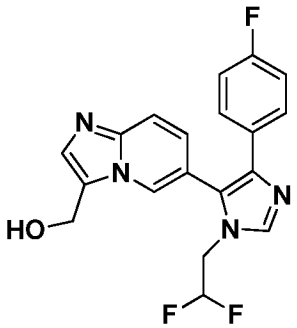
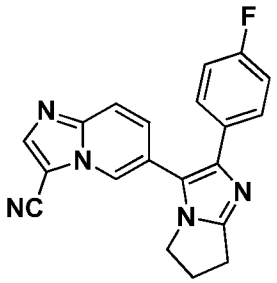
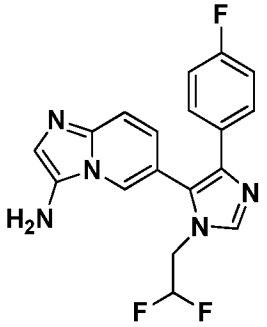
№	Структура	Название
279’		*N*-циклопропил-6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
280’		*N*-(2-амино-2-оксоэтил)-6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
281’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин
282’		7-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин
283’		6-(2-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-3-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

№	Структура	Название
284’		метил-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)карбамат
285’		3-циклопропил-6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин
286’		2-(6-(1-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пропан-2-ол
287’		2-(6-(1-циклопропил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пропан-2-ол
288’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин

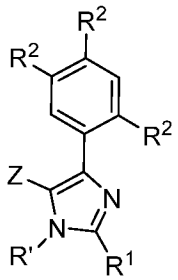
№	Структура	Название
289’		4-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)морфолин
290’		6-(2-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-3-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
291’		метил-3-(3-карбамоилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-2-(4-фторфенил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-карбоксилат
292’		6-(7-ацетил-2-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-3-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
293’		6-(2-(4-фторфенил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-3-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

№	Структура	Название
294’		6-(7-(2,2-дифторэтил)-2-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-3-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид
295’		*N*-(4-(4-фторфенил)-5-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-1*H*-имидазол-2-ил)ацетамид
296’		1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-5-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-1*H*-имидазол-2-амин
297’		*N*-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-2-ил)ацетамид
298’		6-(2-амино-1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

№	Структура	Название
190C’		6-(1-(азетидин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил
195A’		*трет*-бутил-3-(5-(3-карбамоилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат
195B’		6-(1-(азетидин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид
196A’		(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метанамин
213E’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-3-винилимидазо[1,2-*b*]пиридазин
272A’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

№	Структура	Название
274C’		этил-6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксилат
274D’		(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)метанол
283B’		6-(2-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-3-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил
284D’		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-амин

Согласно варианту осуществления II° по настоящему аспекту настоящее изобретение включает в себя соединения структурной формулы (II°):



(II°)

или их фармацевтически приемлемую соль, пролекарство или N-оксид, их сольват или гидрат,

где

R’ представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_{12}алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкил-OR^{S0}, -OR^{S0}, -R^{S0} или циано;

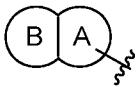
где каждый R^{S0} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

R^1 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

или R’ и R^1, объединенные с атомами, к которым они присоединены, образуют пяти-восьмичленный Hca;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6алкил-OR^{S2} или -OR^{S2};

Z представляет собой

конденсированное бициклическое кольцо формулы 

, где

кольцо A представляет собой 6-членный Het и

кольцо B представляет собой 5-членный Het; и

Z необязательно замещен одной или двумя группами -R^Z, каждая независимо выбрана из галогена, циано, C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкенила, C_{1-6}галогеналкила, -C_1-C_6алкокси, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Hca, -OR^{S3}, -SR^{S3}, -$NR^{S3}{}_2$, -$C(O)R^{S3}$, -$C(O)OR^{S3}$, -$C(O)NR^{S3}{}_2$, -$C(NR^{S3})NR^{S3}OR^{S3}$, -$S(O)_2NR^{S3}{}_2$, -$S(O)_2R^{S3}$, -$OC(O)R^{S3}$, -$N(R^{S3})C(O)R^{S3}$, -$OC(O)OR^{S3}$, -$OC(O)NR^{S3}{}_2$, -$N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$, -$N(R^{S3})C(O)NR^{S3}{}_2$, -$N(R^{S3f})S(O)_2R^{S3}$, -$OP(O)(OR^{S3})_2$ или -CH_2-$OP(O)(OR^{S3})$, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен одной или двумя группами -R^{Z2};

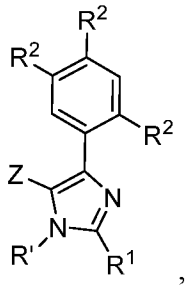
где каждый R^{S3} независимо представляет собой водород, -$NR^{S3}{}_2$, -OR^{S3}, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом, -$C(O)NR^{S4}{}_2$ или циано; и

каждый -R^{Z2} независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-6}алкил, C_1-

$_6$галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, -OR^{S4}, -SR^{S4}, -NR^{S4}_2, -$C(O)R^{S4}$, -$C(O)OR^{S4}$, -$C(O)NR^{S4}_2$, -$S(O)_2NR^{S4}_2$, -$S(O)_2R^{S4}$, -$OC(O)R^{S4}$, -$N(R^{S4})C(O)R^{S4}$, -$OC(O)OR^{S4}$, -$OC(O)NR^{S4}_2$, -$N(R^{S4})C(O)OR^{S4}$, -$N(R^{S4})C(O)NR^{S4}_2$, -$N(R^{S4})S(O)_2R^{S4}$, -$OP(O)(OR^{S4})_2$ или -CH_2-$OP(O)(OR^{S4})$; и

где каждый R^{S4} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены одним или двумя из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано.

Согласно варианту осуществления II_1 настоящего аспекта настоящее изобретение включает в себя соединения, характеризующиеся структурой формулы (II):



(II)

или их фармацевтически приемлемую соль, пролекарство или N-оксид, сольват или гидрат,

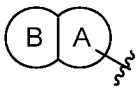
где

R’ представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

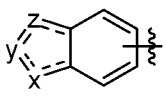
каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген или -C_1-C_6алкил;

Z представляет собой

(a) конденсированное бициклическое кольцо формулы  , где

кольцо A представляет собой 6-членный Het и

кольцо B представляет собой 5-членный Het; или

(b) 

где

z представляет собой CH, O, S или N;

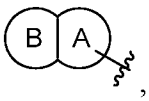
y представляет собой CH, CH_2 или N; и

x представляет собой CH, O, S, N(R^a);

при условии, что если z представляет собой N и x представляет собой N(R^a), y не представляет собой N;

где R^a представляет собой водород или -C_1-C_6алкил.

Согласно варианту осуществления II_2 настоящего аспекта настоящее изобретение включает в себя соединения варианта осуществления II_1, где

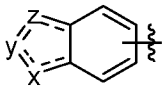
Z представляет собой конденсированное бициклическое кольцо формулы 

, где

кольцо A представляет собой 6-членный Het и

кольцо B представляет собой 5-членный Het.

Согласно варианту осуществления II_3 настоящего аспекта настоящее изобретение включает в себя соединения варианта осуществления II_1, где

представляет собой 

где

z представляет собой CH, O, S или N;

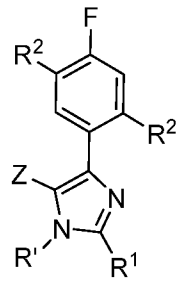
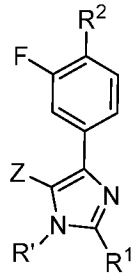
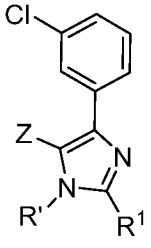
y представляет собой CH, CH_2 или N; и

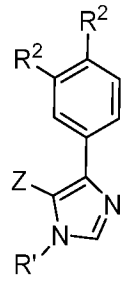
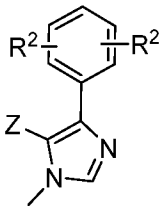
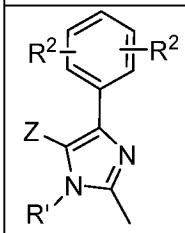
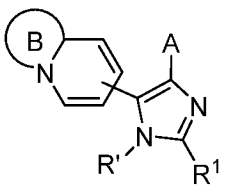
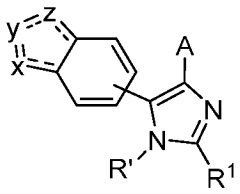
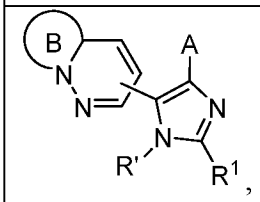
x представляет собой CH, O, S, N(R^a);

где R^a представляет собой водород или -C_1-C_6алкил;

при условии, что если z представляет собой N и x представляет собой N(R^a), y не представляет собой N.

Согласно варианту осуществления II_4 соединения по настоящему изобретению представляют собой соединение из формул (IIa) – (IIj):

		
(IIa)	(IIb)	(IIc)

		
(IId)	(IIe)	(IIf)
		
(IIg)	(IIh)	(IIi)
		
(IIj)		

где A, R^1, R^2, R' и Z определены согласно вариантам осуществления II° и II_1 - II_3 выше.

Конкретные варианты осуществления настоящего аспекта по настоящему изобретению содержат соединения любой из формул (II°), (II), и (IIa) – (IIj), как определено в каждом из следующих рядов (или их фармацевтически приемлемую соль, пролекарство или N-оксид, их сольват или гидрат), где каждое значение представляет собой номер группы, определенной выше (*например*, **(4z)** по отношению к R^1 представляет собой метил), и черта «-» означает, что переменная определена согласно варианту осуществления I_1 или определена согласно любому из применимых определений переменной **(1a)-(1ddd), (2a)-(2ccc), (3a)-(3kk)** и **(4a)-(4gg)** [*например*, если R^1 представлен чертой, он может быть определен в любом из вариантов осуществления II_1 - II_4 или в любом из определений (**4a**)-(**4gg**)]:

	(II)	**A**	**Z**	**R'**	**R^1**
)-1	(IIa)	(1a)	(2a)	(3a)	(4a)
)-2	(IIb)	(1c)	(2b)	(3i)	(4f)
)-3	(IIc)	(1d)	(2g)	(3j)	(4j)
)-4	(IId)	(1e)	(2i)	(3k)	(4l)

	(II)	**A**	**Z**	**R'**	**R^1**
)-5	(IIe)	(1h)	(2a)	(3l)	(4r)
)-6	(IIf)	(1k)	(2q)	(3m)	(4u)
)-7	(IIg)	(1l)	(2r)	(3n)	(4v)
)-8	(IIh)	(1n)	(2t)	(3o)	(4x)

	(II)	A	Z	R'	R^1
)-9	(IIi)	(1s)	(2x)	(3p)	(4y)
)-10	(IIf)	(1gg)	(2y)	(3i)	(4z)
)-11	(IIb)	(1jj)	(2aa)	(3j)	(4r)
)-12	(IIc)	(1kk)	(2ff)	(3k)	(4u)
)-13	(IId)	(1ll)	(2qq)	(3l)	(4v)
)-14	(IIf)	(1mm)	(2tt)	(3j)	(4v)
)-15	(IIb)	(1ss)	(2vv)	(3k)	(4a)
)-16	(IIc)	(1tt)	(2g)	(3l)	(4f)
)-17	(IId)	(1uu)	(2i)	(3m)	(4j)
)-18	(IIc)	(1xx)	(2a)	(3n)	(4l)
)-19	(IId)	(1aaa)	(2q)	(3o)	(4r)
)-20	(IIe)	(1bbb)	(2ff)	(3p)	(4u)
)-21	(IIf)	(1ccc)	(2qq)	(3n)	(4v)
)-22	(IIg)	(1aaa)	(2qq)	(3o)	(4x)
)-23	(IIh)	(1bbb)	(2ff)	(3p)	(4y)
)-24	(IIi)	(1ccc)	(2qq)	(3n)	(4z)
)-25	(IIf)	(1uu)	(2i)	(3o)	(4r)
)-26	(IIb)	(1xx)	(2a)	(3p)	(4u)
)-27	(IIc)	(1s)	(2q)	(3j)	(4v)
)-28	(IId)	(1gg)	(2ff)	(3k)	(4j)
)-29	(IIc)	(1d)	(2qq)	(3l)	(4l)
)-30	(IId)	(1a)	(2b)	(3m)	(4j)
)-31	(IIb)	(1c)	(2g)	(3n)	(4l)
)-32	(IIc)	(1d)	(2i)	(3o)	(4r)
)-33	(IId)	(1s)	(2a)	(3p)	(4r)
)-34	(IIe)	(1bbb)	(2q)	(3n)	(4j)
)-35	(IIf)	(1ccc)	(2r)	(3o)	(4l)
)-36	(IIg)	(1d)	(2t)	(3p)	(4r)
)-37	(IIh)	(1e)	(2x)	(3j)	(4f)
)-38	(IIi)	(1h)	(2y)	(3k)	(4j)
)-39	(IIc)	(1k)	(2aa)	(3l)	(4l)
)-40	(IId)	(1l)	(2ff)	(3a)	(4l)
)-41	(IIb)	(1n)	(2vv)	(3i)	(4r)
)-42	(IIc)	(1s)	(2g)	(3j)	(4f)

	(II)	A	Z	R'	R^1
)-43	(IId)	(1gg)	(2i)	(3k)	(4j)
)-44	(IIc)	(1jj)	(2a)	(3l)	(4l)
)-45	(IId)	(1kk)	(2q)	(3m)	(4r)
)-46	(IIb)	(1ll)	(2a)	(3n)	(4a)
)-47	(IIc)	(1mm)	(2b)	(3o)	(4f)
)-48	(IId)	(1ss)	(2g)	(3p)	(4j)
)-49	(IIe)	(1tt)	(2i)	(3n)	(4l)
)-50	(IIf)	(1uu)	(2a)	(3j)	(4r)
)-51	(IIg)	(1xx)	(2q)	(3k)	(4u)
)-52	(IIh)	(1aaa)	(2r)	(3l)	(4v)
)-53	(IIi)	(1bbb)	(2t)	(3m)	(4x)
)-54	(IIf)	(1ccc)	(2x)	(3i)	(4y)
)-55	(IIb)	(1l)	(2y)	(3j)	(4z)
)-56	(IIc)	(1n)	(2aa)	(3k)	(4r)
)-57	(IId)	(1s)	(2ff)	(3l)	(4u)
)-58	(IIc)	(1a)	(2qq)	(3m)	(4v)
)-59	(IId)	(1c)	(2tt)	(3n)	(4r)
)-60	(IIb)	(1d)	(2vv)	(3o)	(4u)
)-61	(IIc)	(1e)	(2r)	(3p)	(4v)
)-62	(IId)	(1h)	(2t)	(3j)	(4j)
)-63	(IIe)	(1k)	(2x)	(3k)	(4l)
)-64	(IIf)	(1l)	(2y)	(3l)	(4r)
)-65	(IIg)	(1n)	(2aa)	(3m)	(4f)
)-66	(IIh)	(1s)	(2ff)	(3l)	(4j)
)-67	(IIi)	(1gg)	(2qq)	(3a)	(4l)
)-68	(IIf)	(1jj)	(2tt)	(3i)	(4v)
)-69	(IIb)	(1kk)	(2vv)	(3j)	(4a)
)-70	(IIc)	(1ll)	(2ff)	(3i)	(4f)
)-71	(IId)	(1mm)	(2qq)	(3j)	(4j)
)-72	(IIg)	(1ss)	(2i)	(3k)	(4l)
)-73	(IIh)	(1tt)	(2a)	(3l)	(4r)
)-74	(IIi)	(1uu)	(2q)	(3m)	(4a)
)-75	(IIc)	(1xx)	(2b)	(3n)	(4f)
)-76	(IId)	(1aaa)	(2g)	(3o)	(4j)

	(II)	A	Z	R'	R^1
)-77	(IIe)	(1bbb)	(2i)	(3p)	(4l)
)-78	(IIf)	(1ccc)	(2a)	(3i)	(4a)
)-79	(IIg)	(1n)	(2q)	(3j)	(4f)
)-80	(IIh)	(1s)	(2r)	(3k)	(4j)
)-81	(IIi)	(1gg)	(2t)	(3j)	(4l)
)-82	(IIf)	(1aaa)	(2x)	(3k)	(4r)
)-83	(IIb)	(1bbb)	(2y)	(3l)	(4u)
)-84	(IIc)	(1ccc)	(2aa)	(3m)	(4v)
)-85	(IId)	(1l)	(2ff)	(3k)	(4x)
)-86	(IIf)	(1n)	(2qq)	(3l)	(4y)
)-87	(IIb)	(1s)	(2tt)	(3a)	(4z)
)-88	(IIc)	(1d)	(2vv)	(3i)	(4r)
)-89	(IId)	(1e)	(2vv)	(3j)	(4u)
)-90	(IId)	(1h)	(2g)	(3k)	(4v)
)-91	(IIe)	(1k)	(2i)	(3l)	(4j)
)-92	(IIf)	(1l)	(2a)	(3m)	(4l)
)-93	(IIg)	(1n)	(2q)	(3n)	(4a)
)-94	(IIh)	(1s)	(2i)	(3o)	(4f)
)-95	(IIi)	(1gg)	(2a)	(3p)	(4l)
)-96	(IIf)	(1jj)	(2q)	(3a)	(4r)
)-97	(IIb)	(1kk)	(2r)	(3i)	(4u)
)-98	(IIc)	(1ll)	(2t)	(3j)	(4v)
)-99	(IId)	(1mm)	(2x)	(3i)	(4x)
-100	(IIf)	(1ss)	(2y)	(3j)	(4y)
-101	(IIb)	(1tt)	(2aa)	(3i)	(4z)
-102	(IIc)	(1uu)	(2ff)	(3j)	(4r)
-103	(IId)	(1xx)	(2qq)	(3k)	(4a)
-104	(IId)	(1aaa)	(2tt)	(3l)	(4f)
-105	(IIe)	(1bbb)	(2vv)	(3a)	(4j)
-106	(IIf)	(1ccc)	(2r)	(3i)	(4l)
-107	(IIg)	(1h)	(2vv)	(3j)	(4r)
-108	(IIh)	(1k)	(2g)	(3j)	(4u)
-109	(IIi)	(1l)	(2i)	(3k)	(4v)
-110	(IIi)	(1n)	(2a)	(3l)	(4x)

	(II)	A	Z	R'	R^1
-111	(IIf)	(1s)	(2q)	(3a)	(4y)
-112	(IIb)	(1gg)	(2qq)	(3i)	(4z)
-113	(IIc)	(1jj)	(2tt)	(3j)	(4j)
-114	(IId)	(1kk)	(2vv)	(3j)	(4l)
-115	(IId)	(1ll)	(2ff)	(3k)	(4a)
-116	(IIe)	(1mm)	(2qq)	(3l)	(4f)
-117	(IIf)	(1ss)	(2i)	(3m)	(4v)
-118	(IIg)	(1tt)	(2a)	(3k)	(4j)
-119	(IIh)	(1uu)	(2q)	(3l)	(4l)
-120	(IIi)	(1xx)	(2ff)	(3m)	(4a)
-121	(IIf)	(1aaa)	(2qq)	(3n)	(4f)
-122	(IIb)	(1bbb)	(2b)	(3o)	(4l)
-123	(IIc)	(1ccc)	(2g)	(3p)	(4r)
-124	(IId)	(1l)	(2i)	(3i)	(4u)
-125	(IIb)	(1n)	(2a)	(3j)	(4v)
-126	(IIc)	(1s)	(2q)	(3k)	(4x)
-127	(IId)	(1d)	(2r)	(3l)	(4y)
-128	(IIe)	(1e)	(2t)	(3a)	(4z)
-129	(IIf)	(1h)	(2x)	(3i)	(4j)
-130	(IIg)	(1k)	(2y)	(3j)	(4l)
-131	(IIh)	(1n)	(2aa)	(3k)	(4a)
-132	(IIi)	(1s)	(2ff)	(3l)	(4f)
-133	(IIf)	(1gg)	(2qq)	(3m)	(4v)
-134	(IIb)	(1gg)	(2tt)	(3n)	(4j)
-135	(IIc)	(1jj)	(2vv)	(3o)	(4l)
-136	(IId)	(1kk)	(2g)	(3p)	(4a)
-137	(IIf)	(1ll)	(2i)	(3a)	(4f)
-138	(IIb)	(1mm)	(2a)	(3i)	(4j)
-139	(IIc)	(1ss)	(2q)	(3j)	(4l)
-140	(IId)	(1tt)	(2b)	(3a)	(4r)
-141	(IId)	(1uu)	(2g)	(3i)	(4u)
-142	(IIe)	(1xx)	(2i)	(3j)	(4v)
-143	(IIf)	(1aaa)	(2a)	(3i)	(4x)
-144	(IIg)	(1bbb)	(2q)	(3j)	(4y)

	(II)	A	Z	R'	R^1
-145	(IIh)	(1ccc)	(2r)	(3k)	(4z)
-146	(IIi)	(1l)	(2t)	(3l)	(4j)
-147	(IIf)	(1n)	(2x)	(3m)	(4l)
-148	(IIb)	(1s)	(2y)	(3n)	(4a)
-149	(IIc)	(1n)	(2aa)	(3o)	(4f)
-150	(IId)	(1s)	(2ff)	(3p)	(4a)
-151	(IIb)	(1n)	(2qq)	(3i)	(4f)
-152	(IIc)	(1s)	(2tt)	(3j)	(4u)
-153	(IId)	(1gg)	(2vv)	(3k)	(4v)
-154	(IIe)	(1c)	(2vv)	(3l)	(4j)
-155	(IIf)	(1d)	(2g)	(3i)	(4l)
-156	(IIg)	(1e)	(2i)	(3j)	(4a)
-157	(IIh)	(1h)	(2a)	(3k)	(4f)
-158	(IIi)	(1k)	(2q)	(3l)	(4u)
-159	(IId)	(1l)	(2g)	(3m)	(4v)
-160	(IIe)	(1n)	(2i)	(3n)	(4j)
-161	(IIf)	(1s)	(2a)	(3o)	(4l)
-162	(IIg)	(1gg)	(2q)	(3p)	(4a)
-163	(IIh)	(1jj)	(2g)	(3a)	(4f)
-164	(IIi)	(1kk)	(2i)	(3i)	(4j)
-165	(IIf)	(1ll)	(2a)	(3j)	(4l)
-166	(IIb)	(1mm)	(2q)	(3a)	(4r)
-167	(IIc)	(1ss)	(2r)	(3i)	(4u)
-168	(IId)	(1tt)	(2t)	(3j)	(4v)
-169	(IIb)	(1uu)	(2x)	(3k)	(4x)
-170	(IIc)	(1xx)	(2y)	(3l)	(4y)
-171	(IId)	(1aaa)	(2aa)	(3m)	(4z)
-172	(IIe)	(1bbb)	(2ff)	(3n)	(4j)
-173	(IIf)	(1ccc)	(2qq)	(3o)	(4l)
-174	(IIg)	(1n)	(2tt)	(3p)	(4a)
-175	(IIh)	(1s)	(2vv)	(3a)	(4f)
-176	(IIi)	(1gg)	(2g)	(3i)	(4r)
-177	(IId)	(1e)	(2i)	(3j)	(4u)
-178	(IIe)	(1h)	(2a)	(3k)	(4j)

	(II)	A	Z	R'	R^1
-179	(IIf)	(1k)	(2q)	(3l)	(4l)
-180	(IIb)	(1l)	(2a)	(3a)	(4r)
-181	(IIc)	(1n)	(2b)	(3i)	(4f)
-182	(IId)	(1s)	(2g)	(3j)	(4r)
-183	(IIe)	(1gg)	(2i)	(3k)	(4u)
-184	(IIf)	(1jj)	(2a)	(3l)	(4v)
-185	(IIg)	(1kk)	(2q)	(3m)	(4u)
-186	(IIh)	(1ll)	(2r)	(3n)	(4v)
-187	(IIi)	(1mm)	(2t)	(3o)	(4x)
-188	(IIf)	(1ss)	(2x)	(3p)	(4y)
-189	(IIb)	(1tt)	(2y)	(3i)	(4z)
-190	(IIc)	(1uu)	(2aa)	(3j)	(4r)
-191	(IId)	(1xx)	(2ff)	(3k)	(4u)
-192	(IIg)	(1aaa)	(2qq)	(3l)	(4v)
-193	(IIh)	(1tt)	(2tt)	(3i)	(4j)
-194	(IIi)	(1uu)	(2vv)	(3j)	(4l)
-195	(IIb)	(1xx)	(2vv)	(3k)	(4a)
-196	(IIc)	(1l)	(2y)	(3l)	(4f)
-197	(IId)	(1n)	(2aa)	(3m)	(4f)
-198	(IIe)	(1s)	(2ff)	(3n)	(4j)
-199	(IIf)	(1n)	(2g)	(3o)	(4l)
-200	(IIg)	(1s)	(2i)	(3p)	(4r)
-201	(IIh)	(1gg)	(2a)	(3a)	(4u)
-202	(IIi)	(1d)	(2q)	(3i)	(4v)
-203	(IId)	(1a)	(2a)	(3j)	(4x)
-204	(IIe)	(1c)	(2b)	(3n)	(4y)
-205	(IIf)	(1d)	(2g)	(3o)	(4z)
-206	(IIb)	(1e)	(2i)	(3p)	(4j)
-207	(IIc)	(1h)	(2a)	(3k)	(4l)
-208	(IId)	(1k)	(2q)	(3l)	(4r)
-209	(IIe)	(1l)	(2r)	(3a)	(4u)
-210	(IIf)	(1n)	(2t)	(3i)	(4v)
-211	(IIg)	(1n)	(2x)	(3j)	(4x)
-212	(IIh)	(1s)	(2y)	(3k)	(4y)

	(II)	A	Z	R'	R^1
-213	(IIi)	(1gg)	(2aa)	(3l)	(4z)
-214	(IId)	(1kk)	(2ff)	(3m)	(4j)
-215	(IIe)	(1ll)	(2qq)	(3n)	(4l)
-216	(IIf)	(1mm)	(2tt)	(3o)	(4a)
-217	(IIa)	(1ss)	(2vv)	(3p)	(4f)
-218	(IIb)	(1tt)	(2ff)	(3n)	(4v)
-219	(IIc)	(1uu)	(2qq)	(3o)	(4a)
-220	(IId)	(1xx)	(2i)	(3p)	(4f)
-221	(IIa)	(1aaa)	(2a)	(3a)	(4j)
-222	(IIb)	(1bbb)	(2q)	(3i)	(4l)
-223	(IIc)	(1ccc)	(2ff)	(3j)	(4r)
-224	(IId)	(1tt)	(2qq)	(3k)	(4u)
-225	(IIe)	(1uu)	(2vv)	(3l)	(4v)
-226	(IIf)	(1xx)	(2g)	(3m)	(4x)
-227	(IIg)	(1gg)	(2i)	(3a)	(4y)
-228	(IIh)	(1c)	(2a)	(3i)	(4z)
-229	(IIi)	(1d)	(2q)	(3j)	(4j)
-230	(IIg)	(1e)	(2i)	(3k)	(4l)
-231	(IIh)	(1n)	(2a)	(3l)	(4r)
-232	(IIi)	(1s)	(2q)	(3m)	(4j)
-233	(IIf)	(1gg)	(2r)	(3n)	(4l)
-234	(IIa)	(1d)	(2vv)	(3o)	(4r)
-235	(IIb)	(1s)	(2g)	(3p)	(4u)
-236	(IIc)	(1gg)	(2i)	(3a)	(4v)
-237	(IId)	(1jj)	(2a)	(3i)	(4x)
-238	(IIe)	(1kk)	(2q)	(3j)	(4y)
-239	(IIf)	(1n)	(2qq)	(3k)	(4z)
-240	(IIg)	(1s)	(2tt)	(3l)	(4j)
-241	(IIg)	(1gg)	(2vv)	(3m)	(4l)
-242	(IIh)	(1tt)	(2vv)	(3n)	(4r)
-243	(IIi)	(1uu)	(2y)	(3o)	(4u)
-244	(IId)	(1xx)	(2aa)	(3j)	(4v)
-245	(IIe)	(1aaa)	(2ff)	(3k)	(4x)
-246	(IIf)	(1bbb)	(2i)	(3l)	(4y)

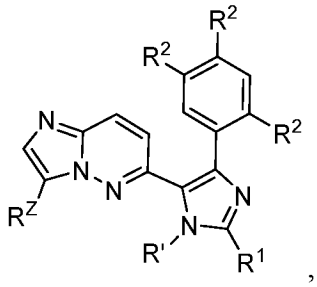
	(II)	A	Z	R'	R^1
-247	(IIg)	(1ccc)	(2a)	(3m)	(4z)
-248	(IIh)	(1tt)	(2q)	(3p)	(4a)
-249	(IIi)	(1uu)	(2r)	(3n)	(4f)
-250	(IIg)	(1xx)	(2vv)	(3o)	(4j)
-251	(IIh)	(1n)	(2g)	(3j)	(4l)
-252	(IIi)	(1s)	(2i)	(3k)	(4r)
-253	(IId)	(1gg)	(2a)	(3l)	(4u)
-254	(IIe)	(1c)	(2q)	(3m)	(4v)
-255	(IIf)	(1d)	(2qq)	(3p)	(4x)
-256	(IId)	(1e)	(2tt)	(3j)	(4y)
-257	(IIe)	(1h)	(2vv)	(3k)	(4z)
-258	(IIf)	(1k)	(2y)	(3l)	(4l)
-259	(IIa)	(1l)	(2aa)	(3m)	(4r)
-260	(IIb)	(1n)	(2ff)	(3l)	(4u)
-261	(IIc)	(1s)	(2qq)	(3i)	(4v)
-262	(IId)	(1n)	(2tt)	(3j)	(4x)
-263	(IIe)	(1s)	(2vv)	(3k)	(4y)
-264	(IIf)	(1gg)	(2vv)	(3l)	(4z)
-265	(IIg)	(1ll)	(2y)	(3m)	(4l)
-266	(IIh)	(1mm)	(2aa)	(3n)	(4r)
-267	(IIi)	(1ss)	(2ff)	(3o)	(4u)
-268	(IId)	(1tt)	(2a)	(3p)	(4v)
-269	(IIe)	(1n)	(2b)	(3n)	(4x)
-270	(IIf)	(1s)	(2g)	(3o)	(4y)
-271	(IIe)	(1gg)	(2i)	(3p)	(4z)
-272	(IIf)	(1bbb)	(2a)	(3j)	(4j)
-273	(IIg)	(1ccc)	(2q)	(3k)	(4l)
-274	(IIh)	(1n)	(2r)	(3l)	(4a)
-275	(IIi)	(1s)	(2t)	(3m)	(4f)
-276	(IIe)	(1gg)	(2x)	(3k)	(4j)
-277	(IIf)	(1d)	(2a)	(3l)	(4l)
-278	(IIg)	(1xx)	(2b)	(3m)	(4r)
-279	(IIh)	(1n)	(2g)	(3n)	(4j)
-280	(IIi)	(1s)	(2i)	(3o)	(4l)

	(II)	A	Z	R’	R^1
-281	(IIe)	(1gg)	(2a)	(3p)	(4r)
-282	(IIf)	(1d)	(2q)	(3n)	(4u)
-283	(IIb)	(1e)	(2r)	(3o)	(4v)
-284	(IIc)	(1h)	(2t)	(3p)	(4x)
-285	(IId)	(1k)	(2x)	(3n)	(4y)
-286	(IIe)	(1l)	(2y)	(3o)	(4z)
-287	(IIf)	(1n)	(2aa)	(3p)	(4j)
-288	(IIg)	(1s)	(2ff)	(3j)	(4l)
-289	(IIh)	(1gg)	(2qq)	(3k)	(4r)
-290	(IIi)	(1jj)	(2tt)	(3l)	(4j)
-291	(IIc)	(1kk)	(2vv)	(3m)	(4l)
-292	(IId)	(1ll)	(2g)	(3l)	(4r)
-293	(IIe)	(1mm)	(2i)	(3m)	(4j)
-294	(IIf)	(1ss)	(2a)	(3j)	(4l)
-295	(IIg)	(1n)	(2q)	(3k)	(4r)
-296	(IIh)	(1s)	(2r)	(3l)	(4u)
-297	(IIi)	(1gg)	(2t)	(3m)	(4v)
-298	(IId)	(1aaa)	(2x)	(3n)	(4x)
-299	(IIe)	(1bbb)	(2y)	(3o)	(4y)
-300	(IIf)	(1ccc)	(2aa)	(3p)	(4z)

	(II)	A	Z	R’	R^1
-301	(IIj)	(1e)	(2ww)	(3q)	(4u)
-302	(IIj)	(1h)	(2xx)	(3r)	(4bb)
-303	(IIj)	(1k)	(2yy)	(3s)	(4cc)
-304	(IIj)	(1l)	(2zz)	(3t)	(4dd)
-305	(IIj)	(1n)	(2aaa)	(3u)	(4ee)
-306	(IIj)	(1s)	(2bbb)	(3v)	(4ff)
-307	(IIj)	(1gg)	(2ccc)	(3w)	(4gg)
-308	(IIj)	(1jj)	(2ww)	(3x)	(4u)
-309	(IIj)	(1kk)	(2xx)	(3y)	(4bb)
-310	(IIj)	(1ll)	(2yy)	(3z)	(4cc)
-311	(IIj)	(1mm)	(2zz)	(3aa)	(4dd)
-312	(IIj)	(1ss)	(2aaa)	(3bb)	(4ee)
-313	(IIj)	(1n)	(2bbb)	(3cc)	(4ff)
-314	(IIj)	(1s)	(2ccc)	(3dd)	(4gg)
-315	(IIj)	(1gg)	(2ww)	(3ee)	(4u)
-316	(IIj)	(1aaa)	(2xx)	(3ff)	(4bb)
-317	(IIj)	(1bbb)	(2yy)	(3gg)	(4cc)
-318	(IIj)	(1s)	(2zz)	(3hh)	(4dd)
-319	(IIj)	(1a)	(2aaa)	(3ii)	(4ee)
-320	(IIj)	(1c)	(2bbb)	(3jj)	(4ff)

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формул (II) или (IIa) - (IIj) является одним из следующих соединений (или его фармацевтически приемлемой солью, пролекарством или N-оксидом, его сольватом или гидратом): 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 15, 16, 17, 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 31, 32, 33, 34, 41, 42, 48, 60, 61, 62, 63, 64, 71, 98, 99, 102, 104, 108, 125, 126.

Согласно варианту осуществления III° настоящего аспекта настоящее изобретение включает в себя соединения, характеризующиеся структурой формулы (III°):



(III°)

или их фармацевтически приемлемую соль, пролекарство или N-оксид, их сольват или гидрат,

где

R’ представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_{12}алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкил-OR^{S0}, -OR^{S0}, -R^{S0} или циано;

где каждый R^{S0} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

R^1 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

или R’ и R^1, объединенные с атомами, к которым они присоединены, образуют пяти-восьмичленный Hca;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6алкил-OR^{S2} или -OR^{S2}; и

R^Z представляет собой галоген, циано, $C_{1\text{-}6}$алкил, $C_{1\text{-}6}$алкенил, $C_{1\text{-}6}$галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Hca, -OR^{S3}, -SR^{S3}, -$NR^{S3}{}_2$, -$C(O)R^{S3}$, -$C(O)OR^{S3}$, -$C(O)NR^{S3}{}_2$, -$C(NR^{S3})NR^{S3}OR^{S3}$, -$S(O)_2NR^{S3}{}_2$, -$S(O)_2R^{S3}$, -$OC(O)R^{S3}$, -$N(R^{S3})C(O)R^{S3}$, -$OC(O)OR^{S3}$, -$OC(O)NR^{S3}{}_2$, -$N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$, -$N(R^{S3})C(O)NR^{S3}{}_2$, -$N(R^{S3f})S(O)_2R^{S3}$, -$OP(O)(OR^{S3})_2$ или -CH_2-$OP(O)(OR^{S3})$, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен одной или двумя группами -R^{Z2};

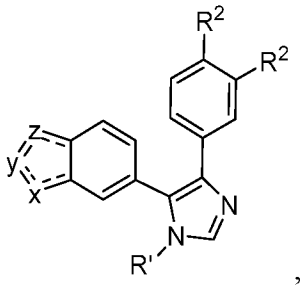
где каждый R^{S3} независимо представляет собой водород, -$NR^{S3}{}_2$, -OR^{S3}, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом, -$C(O)NR^{S4}{}_2$ или циано; и

каждый -R^{Z2} независимо представляет собой галоген, циано, $C_{1\text{-}6}$алкил, C_1-

$_6$галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, -OR^{S4}, -SR^{S4}, -NR^{S4}_2, -$C(O)R^{S4}$, -$C(O)OR^{S4}$, -$C(O)NR^{S4}_2$, -$S(O)_2NR^{S4}_2$, -$S(O)_2R^{S4}$, -$OC(O)R^{S4}$, -$N(R^{S4})C(O)R^{S4}$, -$OC(O)OR^{S4}$, -$OC(O)NR^{S4}_2$, -$N(R^{S4})C(O)OR^{S4}$, -$N(R^{S4})C(O)NR^{S4}_2$, -$N(R^{S4})S(O)_2R^{S4}$, -$OP(O)(OR^{S4})_2$ или -CH_2-$OP(O)(OR^{S4})$; и

где каждый R^{S4} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены одним или двумя из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано.

Согласно варианту осуществления III_1 настоящего аспекта настоящее изобретение включает в себя соединения, характеризующиеся структурой формулы (III):



(III)

или их фармацевтически приемлемую соль, пролекарство или N-оксид, их сольват или гидрат,

где

R’ представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген или -C_1-C_6алкил;

z представляет собой CH, O, S или N;

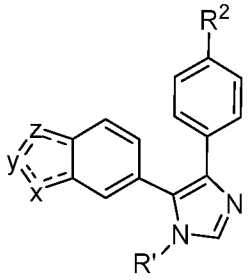
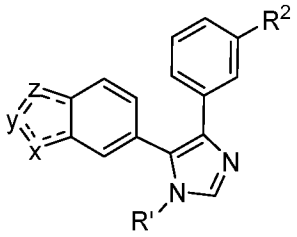
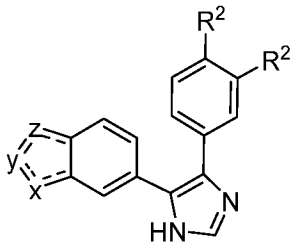
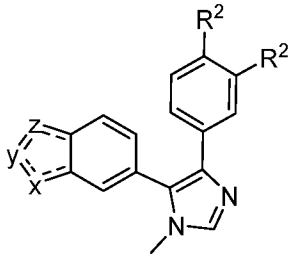
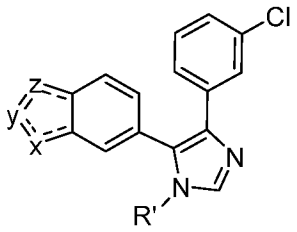
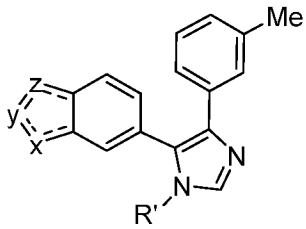
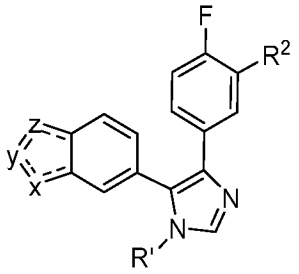
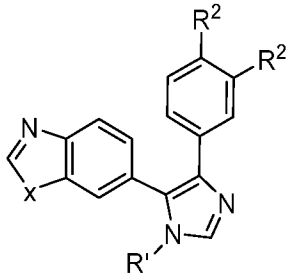
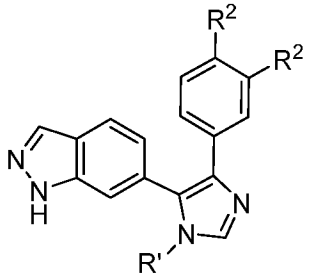
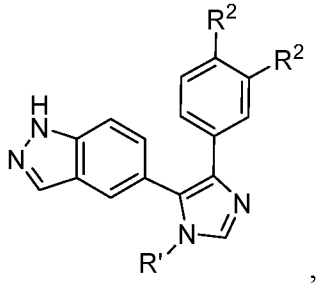
y представляет собой CH, CH_2 или N; и

x представляет собой CH, O, S, $N(R^a)$;

где R^a представляет собой водород или -C_1-C_6алкил.

при условии, что если z представляет собой N и x представляет собой $N(R^a)$, y не представляет собой N.

Согласно варианту осуществления III_2 соединения по настоящему изобретению представляют собой соединение из формул (IIIa) - (IIIj):

		
(IIIa)	(IIIb)	(IIIc)
		
(IIId)	(IIIe)	(IIIf)
		
(IIIg)	(IIIh)	(IIIi)
		
(IIIj)		

где R^2, R', x, y, z и R^a определены согласно варианту осуществления III_1 выше.

Конкретные варианты осуществления настоящего аспекта по настоящему изобретению содержат соединения любой из формул (III°), (III), и (IIIa) – (IIIj), как определено в каждом из следующих рядов (или их фармацевтически приемлемую соль, пролекарство или N-оксид, их сольват или гидрат), где каждое значение представляет собой номер группы, определенной выше (*например*, **(3o)** по отношению к R' представляет собой метил), «X» обозначает переменную, определенную другой группой в варианте осуществления (*например*, согласно варианту осуществления **(3)-9** ниже Z

определен в (IIIi)) и черта «-» означает, что переменная определена согласно варианту осуществления I_1 или определена согласно любому из применимых определений переменной **(1a)-(1ddd), (2a)-(2ccc), (3a)-(3kk)** и **(4a)-(4gg)** [*например*, если R' является чертой, он может быть определенным или согласно варианту осуществления III_1 или III_2, или в любом из определений (**3a**)-(**3kk**)]:

	(III)	**A**	**Z**	**R'**
)-1	(IIIa)	(1a)	(2i)	(3a)
)-2	(IIIb)	(1c)	(2cc)	(3i)
)-3	(IIIc)	(1d)	-	X
)-4	(IIId)	(1e)	(2i)	X
)-5	(IIIe)	X	(2cc)	(3l)
)-6	(IIIf)	X	(2i)	(3m)
)-7	(IIIg)	(1l)	(2cc)	(3n)
)-8	(IIIh)	(1n)	(2mm)	(3o)
)-9	(IIIi)	(1s)	X	(3p)
)-10	(IIIj)	(1gg)	X	(3j)
)-11	(IIIa)	(1xx)	-	(3k)
)-12	(IIIb)	(1kk)	(2i)	(3l)
)-13	(IIIc)	(1d)	(2cc)	X
)-14	(IIId)	(1mm)	-	X
)-15	(IIIa)	(1aaa)	(2i)	(3a)
)-16	(IIIb)	(1tt)	(2cc)	(3i)
)-17	(IIIc)	(1uu)	-	X
)-18	(IIId)	(1xx)	-	X
)-19	(IIIe)	X	(2i)	-
)-20	(IIIf)	X	(2cc)	(3j)
)-21	(IIIg)	(1ccc)	-	(3k)
)-22	(IIIh)	(1k)	(2mm)	(3l)
)-23	(IIIi)	(1ss)	X	(3a)
)-24	(IIIj)	(1tt)	X	(3i)
)-25	(IIIa)	(1xx)	-	(3j)
)-26	(IIIb)	(1aaa)	-	(3k)
)-27	(IIIc)	(1h)	(2i)	X

	(III)	**A**	**Z**	**R'**
)-28	(IIId)	-	(2cc)	X
)-29	(IIIc)	-	-	X
)-30	(IIIe)	X	(2i)	-
)-31	(IIIf)	X	-	(3n)
)-32	(IIIa)	(1aaa)	-	(3o)
)-33	(IIId)	-	(2cc)	X
)-34	(IIIe)	X	(2i)	-
)-35	(IIIf)	X	(2cc)	(3j)
)-36	(IIIg)	(1ss)	-	(3k)
)-37	(IIIh)	(1tt)	(2mm)	(3l)
)-38	(IIIi)	(1k)	X	(3a)
)-39	(IIIj)	(1uu)	X	(3i)
)-40	(IIIa)	(1bbb)	-	(3j)
)-41	(IIIb)	(1aaa)	(2i)	(3k)
)-42	(IIIc)	(1n)	(2cc)	X
)-43	(IIId)	(1k)	-	X
)-44	(IIId)	(1uu)	(2i)	X
)-45	(IIIe)	X	(2cc)	-
)-46	(IIIf)	X	(2i)	(3a)
)-47	(IIIg)	(1ss)	(2cc)	(3j)
)-48	(IIIh)	(1ss)	(2mm)	(3k)
)-49	(IIIi)	(1tt)	X	(3l)
)-50	(IIIj)	(1k)	X	(3i)
)-51	(IIId)	(1uu)	-	X
)-52	(IIIe)	X	(2i)	-
)-53	(IIIf)	X	(2cc)	(3n)
)-54	(IIIg)	(1k)	-	(3o)

	(III)	A	Z	R’
)-55	(IIIh)	(1uu)	(2mm)	(3p)
)-56	(IIIi)	(1ss)	X	(3i)
)-57	(IIIa)	(1xx)	(2i)	(3j)
)-58	(IIIb)	(1e)	(2cc)	(3i)
)-59	(IIIc)	(1l)	-	X
)-60	(IIId)	(1k)	-	X
)-61	(IIIc)	(1n)	-	X
)-62	(IIId)	(1uu)	-	X
)-63	(IIIe)	X	(2i)	-
)-64	(IIIf)	X	(2cc)	(3i)
)-65	(IIIg)	(1uu)	-	(3j)
)-66	(IIIh)	(1tt)	(2mm)	(3j)
)-67	(IIIi)	(1k)	X	(3k)
)-68	(IIIj)	(1k)	X	(3l)
)-69	(IIIc)	(1uu)	-	(3k)
)-70	(IIIe)	X	-	-
)-71	(IIIf)	X	(2i)	(3a)
)-72	(IIIa)	(1ccc)	(2cc)	(3i)
)-73	(IIIc)	(1k)	-	X
)-74	(IIId)	(1uu)	-	-
)-75	(IIIe)	X	(2i)	-
)-76	(IIIf)	X	(2cc)	(3j)
)-77	(IIIg)	(1ss)	-	(3k)
)-78	(IIIh)	(1tt)	(2rr)	(3l)
)-79	(IIIi)	(1k)	X	(3a)
)-80	(IIIj)	(1uu)	X	(3i)
)-81	(IIIb)	(1bbb)	(2cc)	(3j)
)-82	(IIIc)	(1m)	-	X
)-83	(IIIe)	X	(2i)	-
)-84	(IIIf)	X	(2cc)	(3i)
)-85	(IIIg)	(1ss)	(2i)	(3k)

	(III)	A	Z	R’
)-86	(IIIg)	(1tt)	(2cc)	(3a)
)-87	(IIIh)	(1k)	(2mm)	(3k)
)-88	(IIIe)	X	-	-
)-89	(IIIf)	X	(2i)	(3i)
)-90	(IIIg)	(1ss)	(2cc)	(3j)
)-91	(IIIh)	(1tt)	(2mm)	(3k)
)-92	(IIIi)	(1k)	X	(3l)
)-93	(IIIj)	(1uu)	X	(3n)
)-94	(IIIb)	(1aaa)	-	(3o)
)-95	(IIIc)	(1k)	(2i)	X
)-96	(IIIe)	X	(2cc)	-
)-97	(IIIf)	X	-	(3n)
)-98	(IIIg)	(1n)	-	(3o)
)-99	(IIIg)	(1k)	-	(3p)
-100	(IIIh)	(1ss)	(2qq)	(3k)
-101	(IIIg)	(1tt)		(3l)
-102	(IIIh)	(1k)	(2mm)	(3a)
-103	(IIIi)	(1uu)	X	(3a)
-104	(IIIj)	(1k)	X	(3i)
-105	(IIIb)	(1ccc)	-	(3j)
-106	(IIIc)	(1k)	-	X
-107	(IIIe)	X	(2i)	-
-108	(IIIf)	X	(2cc)	(3i)
-109	(IIIg)	(1k)	-	(3j)
-110	(IIIg)	(1tt)	-	(3i)
-111	(IIIh)	(1ss)	(2mm)	(3a)
-112	(IIIf)	X	-	(3i)
-113	(IIIg)	(1k)	(2i)	(3j)
-114	(IIIh)	(1n)	(2cc)	(3j)
-115	(IIIi)	(1x)	X	(3k)
-116	(IIIj)	(1k)	X	(3n)

	(III)	A	Z	R’
-117	(IIIb)	(1bbb)	-	(3o)
-118	(IIIc)	(1uu)	-	X
-119	(IIIe)	X	(2i)	-
-120	(IIIf)	X	(2cc)	(3k)
-121	(IIIg)	(1ss)	(2i)	(3a)
-122	(IIIg)	(1tt)	(2cc)	(3i)
-123	(IIIh)	(1k)	(2mm)	(3j)
-124	(IIIf)	X	(2i)	(3a)
-125	(IIIg)	(1uu)	(2i)	(3j)
-126	(IIIa)	(1aaa)	(2cc)	(3k)
-127	(IIIb)	(1xx)	-	(3l)
-128	(IIIc)	(1k)	-	X
-129	(IIId)	(1n)	(2i)	X
-130	(IIIe)	X	(2cc)	-
-131	(IIIf)	X	-	(3a)
-132	(IIIg)	(1k)	-	(3j)
-133	(IIIh)	(1n)	(2mm)	(3k)
-134	(IIIi)	(1l)	X	(3l)
-135	(IIIj)	(1uu)	X	(3k)
-136	(IIIa)	(1xx)	(2i)	(3a)
-137	(IIIb)	(1aaa)	(2cc)	(3i)
-138	(IIIc)	(1ss)	-	X
-139	(IIId)	(1tt)	-	X
-140	(IIIc)	(1k)	(2i)	X
-141	(IIIe)	X	(2cc)	-
-142	(IIIf)	X	-	(3i)
-143	(IIIa)	(1bbb)	(2i)	(3j)
-144	(IIIb)	(1aaa)	(2cc)	(3k)
-145	(IIIc)	(1uu)	-	X
-146	(IIId)	(1c)	-	X
-147	(IIIe)	X	(2i)	-

	(III)	A	Z	R’
-148	(IIIf)	X	(2cc)	(3a)
-149	(IIIb)	(1xx)	-	(3i)
-150	(IIIc)	(1uu)	(2i)	X
-151	(IIIe)	X	(2cc)	-
-152	(IIIf)	X	(2i)	(3n)
-153	(IIIg)	(1d)	(2cc)	(3o)
-154	(IIIg)	(1k)	-	(3p)
-155	(IIIh)	(1d)	(2pp)	(3a)
-156	(IIIg)	(1n)	(2i)	(3i)
-157	(IIIh)	(1k)	(2cc)	(3j)
-158	(IIIi)	(1d)	X	(3k)
-159	(IIIj)	(1n)	X	(3n)
-160	(IIIb)	(1ccc)	-	(3o)
-161	(IIIc)	(1uu)	(2i)	X
-162	(IIIe)	X	(2i)	-
-163	(IIIf)	X	(2cc)	(3i)
-164	(IIIa)	(1aaa)	(2i)	(3j)
-165	(IIIb)	(1xx)	(2cc)	(3k)
-166	(IIIc)	(1d)	-	X
-167	(IIId)	(1k)	(2i)	X
-168	(IIIa)	(1ccc)	(2i)	(3k)
-169	(IIIb)	(1e)	(2cc)	(3a)
-170	(IIIa)	(1aaa)	(2i)	(3j)
-171	(IIIb)	(1e)	(2cc)	(3k)
-172	(IIIc)	(1uu)	-	(3l)
-173	(IIIa)	(1xx)	-	(3a)
-174	(IIIb)	(1ccc)	(2i)	(3i)
-175	(IIIc)	(1k)	(2cc)	X
-176	(IIId)	(1d)	(2i)	-
-177	(IIIc)	(1n)	(2cc)	X
-178	(IIIe)	X	-	-

	(III)	A	Z	R’
-179	(IIIf)	X	(2i)	(3n)
-180	(IIIg)	(1ss)	(2cc)	(3o)
-181	(IIIg)	(1tt)	-	(3p)
-182	(IIIh)	(1k)	(2oo)	(3k)
-183	(IIIi)	(1uu)	X	(3l)
-184	(IIIj)	(1k)	X	(3i)
-185	(IIIa)	(1e)	(2i)	(3j)
-186	(IIIb)	(1aaa)	(2cc)	(3k)
-187	(IIIc)	(1ss)	-	(3l)
-188	(IIId)	(1tt)	(2i)	X
-189	(IIId)	(1k)	(2i)	X
-190	(IIIe)	X	(2cc)	-
-191	(IIIf)	X	(2i)	(3j)
-192	(IIIg)	(1ss)	(2cc)	(3k)
-193	(IIIb)	(1xx)	(2i)	(3n)
-194	(IIIb)	(1bbb)	(2cc)	(3o)
-195	(IIIc)	(1ss)	(2i)	(3p)
-196	(IIIe)	X	(2cc)	-
-197	(IIIf)	X	(2i)	(3a)
-198	(IIIg)	(1ss)	(2cc)	(3j)
-199	(IIIg)	(1tt)	-	(3k)

	(III)	A	Z	R’
-200	(IIIh)	(1k)	(2nn)	(3l)
-201	(III°)	(1f)	(2zz)	(3q)
-202	(III°)	(1jj)	(2aaa)	(3r)
-203	(III°)	(1kk)	(2bbb)	(3s)
-204	(III°)	(1ll)	(2ccc)	(3t)
-205	(III°)	(1mm)	(2zz)	(3u)
-206	(III°)	(1nn)	(2aaa)	(3v)
-207	(III°)	(1rr)	(2bbb)	(3w)
-208	(III°)	(1ss)	(2ccc)	(3x)
-209	(III°)	(1tt)	(2zz)	(3y)
-210	(III°)	(1uu)	(2aaa)	(3z)
-211	(III°)	(1vv)	(2bbb)	(3aa)
-212	(III°)	(1zz)	(2ccc)	(3bb)
-213	(III°)	(1aaa)	(2zz)	(3q)
-214	(III°)	(1bbb)	(2aaa)	(3r)
-215	(III°)	(1ccc)	(2bbb)	(3s)
-216	(III°)	(1ddd)	(2ccc)	(3t)
-217	(III°)	(1f)	(2zz)	(3u)
-218	(III°)	(1jj)	(2aaa)	(3v)
-219	(III°)	(1rr)	(2bbb)	(3w)
-220	(III°)	(1zz)	(2ccc)	(3x)

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формул (I), (Ia) - (Iv), (II), (IIa) - (IIi), (III) и (IIIa) - (IIIj) является одним из следующих соединений (или его фармацевтически приемлемой солью, пролекарством или N-оксидом, его сольватом или гидратом): 3, 4, 5, 7, 10, 11, 15, 16, 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 31, 41, 42, 60, 61, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формул (III) или (IIIa) - (IIIj) является одним из следующих соединений (или его фармацевтически приемлемой солью, пролекарством или N-оксидом, его сольватом или гидратом): 3, 4, 5, 7, 10, 11, 15, 16, 18, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 31, 41, 42, 60, 61.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формул (III) или (IIIa)

- (IIIj) является одним из следующих соединений (или его фармацевтически приемлемой солью, пролекарством или N-оксидом, его сольватом или гидратом): 3, 4, 5, 22, 23, 24.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I°), (Iw) - (Ix), (II°), (IIj) и (III°) является одним из следующих соединений (или его фармацевтически приемлемой солью, пролекарством или N-оксидом, его сольватом или гидратом): 2', 12', 14', 24', 32', 105' и 204'.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение согласно любому из предшествующих аспектов настоящего изобретения или любому варианту их осуществления, вместе с фармацевтически приемлемыми вспомогательным средством, разбавителем или носителем.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к применению соединения, описываемого в одном из предыдущих аспектов настоящего изобретения или в каком-либо варианте его осуществления, для получения медицинского препарата для лечения подлежащих медицинскому лечению заболеваний или состояний, при которых полезно ингибирование цитокиновой сигнализации. Подлежащие медицинскому лечению состояния, предполагаемые данным аспектом, включают в себя все заболевания и состояния, описываемые в настоящем документе.

Соединения формул (I°), (I), (Ia) - (Ix), (II°), (II), (IIa) - (IIj), (III°), (III) и (IIIa) - (IIIj), описываемые выше, применимы в качестве ингибиторов киназы и/или ингибиторов цитокиновой сигнализации. Типичные киназы, ингибируемые раскрываемыми в настоящем документе соединениями, включают в себя без ограничения ACVR1, ACVR1B (ALK-4), ACVR1C, ACVR2A, ACVR2B, ACVRL1, BMPR1A, BMPR1B, BMPR2, TGFBR1 (ALK-5), PI3K и MAP4K4 (HGK). Типичные цитокины, сигнализация которых ингибируется соединениями в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя без ограничения надсемейство TGF-β, в том числе активин, Nodal, TGF-β1 и GDF-8. Согласно одному аспекту соединения в соответствии с настоящим изобретением являются селективными в отношении одного или нескольких путей сигнализации киназы и/или цитокина. Например, типичные соединения ингибируют сигнализацию TGF-β1, сигнализацию GDF-8 или и ту, и другую. Согласно одному аспекту соединения в соответствии с настоящим изобретением предпочтительнее ингибируют сигнализацию GDF-8, чем сигнализацию TGF-β1, так что сигнализация GDF8 ингибируется по меньшей мере в приблизительно 1,5 раза эффективнее или в приблизительно 1,1 раза - приблизительно 25 раз эффективнее.

Согласно одному варианту осуществления некоторые соединения ингибируют сигнализацию GDF8 по меньшей мере в приблизительно 5 раз эффективнее, например, в приблизительно 8 раз - приблизительно 50 раз, или по меньшей мере в приблизительно 10 раз эффективнее, например, в приблизительно 15 раз - приблизительно 300 раз эффективнее.

В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть применены для лечения нарушений, таких как легочная гипертензия, хроническая болезнь почек, острая болезнь почек, заживление раны, артрит, остеопороз, почечная болезнь, застойная сердечная недостаточность, язва, глазные нарушения, повреждения роговицы, диабетическая нефропатия, нарушенная неврологическая функция, болезнь Альцгеймера, атеросклероз, перитонеальная и субдермальная спайка, фиброз почки, фиброз легкого, в том числе идиопатический легочный фиброз, и фиброз печени, гепатит B, гепатит C, вызванный алкоголем гепатит, злокачественная опухоль, гемохроматоз, первичный билиарный цирроз, рестеноз, ретроперитонеальный фиброз, мезентериальный фиброз, эндометриоз, келоиды, злокачественная опухоль, патологическая костная функция, воспалительные нарушения, рубцевание и фотостарение кожи.

Конкретные пролиферативные заболевания, которые можно лечить соединениями в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя выбранные из доброкачественной или злокачественной опухоли, карциномы головного мозга, почки, печени, надпочечника, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухолей желудка, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легкого, влагалища или щитовидной железы, саркомы, глиобластомы, множественной миеломы или злокачественной опухоли желудочно-кишечного тракта, особенно, из карциномы толстой кишки, или аденомы толстой и прямой кишок, или опухоли шеи и головы, эпидермальной гиперпролиферации, меланомы, псориаза, гиперплазии предстательной железы, неоплазии, неоплазии эпителиального характера, лейкозов и лимфом, карциномы молочной железы или лейкоза. Другие заболевания включают в себя синдром Каудена, болезнь Лермитта-Дюкло и синдром Банаяна-Зонана или заболевания, при которых путь PI3K/PKB аберрантно активируется.

Соединения, описываемые в настоящем документе, также включают в себя меченные изотопами соединения, в которых один или несколько атомов имеют атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречающейся в природе. Примеры

изотопов, которые могут быть включены в соединения, раскрываемые в настоящем документе, включают в себя без ограничения ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{18}F и т.д. Таким образом, раскрываемые соединения могут быть обогащены одним или несколькими из этих изотопов относительно распространенности такого изотопа в природе. Как известно специалистам в данной области, такие обогащенные изотопами соединения применимы для ряда целей. Например, замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (^{2}H), может обеспечивать некоторые терапевтические преимущества, которые являются результатом более высокой метаболической стабильности. Замена позитронно-активными изотопами, такими как ^{18}F, может быть применима в исследованиях с помощью позитронно-эмиссионной томографии (PET). Например, дейтерий (^{2}H) имеет распространенность в природе приблизительно 0,015%. Следовательно, приблизительно на каждые 6500 атомов водорода, встречающихся в природе, приходится один атом дейтерия. В частности, в настоящем документе рассматриваются соединения, обогащенные дейтерием в одном или нескольких положениях. Таким образом, содержащие дейтерий соединения в соответствии с настоящим раскрытием имеют дейтерий в одном или нескольких положениях (в зависимости от случая) с распространенностью, превышающей 0,015%.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к методам комбинированной терапии для лечения злокачественной опухоли, в том числе как предзлокачественных, так и злокачественных новообразований. Согласно данному аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественной опухоли, предусматривающему введение субъекту соединения, раскрываемого в настоящем документе, вместе с терапевтическим лечением злокачественной опухоли. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения соединения, раскрываемые в настоящем документе, используют в комбинации стандарта оказания медицинской помощи методов противопролиферативного лечения злокачественной опухоли. Количеством соединения, раскрываемого в настоящем документе для применения в комбинированной терапии, является количество, достаточное для ингибирования сигнализации представителей надсемейства TGF-β, таких как Nodal и активин, которые способствуют выживанию и/или дифференцировке раковых стволовых клеток, что тем самым усиливает эффективность терапевтического лечения. Лечение соединениями в соответствии с настоящим изобретением, таким образом, блокирует способность раковых стволовых клеток воспроизводить опухоль, разрушенную лечением с помощью стандарта оказания медицинской помощи.

Эффективность лечения может быть определена любым известным в уровне техники способом, обычно используемым для конкретной злокачественной опухоли, подлежащей лечению, и включает в себя, например, замедление, ингибирование или регрессию роста опухоли.

Упоминание «комбинированной терапии» и лечения соединением, раскрываемым в настоящем документе, «вместе с» другим методом терапевтического лечения означает, что соединение и другой метод терапевтического лечения могут быть введены одновременно или последовательно так, что являющееся результатом лечение является более эффективным, чем какой-либо из методов лечения отдельно.

Согласно одному варианту осуществления лечение злокачественной опухоли у субъекта предусматривает введение субъекту при необходимости этого количество описываемого выше соединения, раскрываемого в настоящем документе, в комбинации с введением терапевтически эффективного количества одного или нескольких химиотерапевтических средств, при этом одно или несколько химиотерапевтических средств выбраны из группы, состоящей из антиметаболитов, алкилирующих средств, координационных соединений, комплексов платины, сшивающих ДНК соединений, ингибиторов ферментов транскрипции, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов протеинкиназы, ингибиторов топоизомеразы, соединений, связывающихся с малой бороздой ДНК, алкалоидов барвинка, таксанов, противоопухолевых антибиотиков, гормонов, ингибиторов ароматазы, ферментов, антител против рецепторов ростового фактора, цитокинов, антител против маркеров клеточной поверхности, ингибиторов HDAC, ингибиторов HSP 90, ингибиторов BCL-2, ингибиторов B-raf, ингибиторов MEK, ингибиторов mTOR, ингибиторов протеасомы и моноклональных антител.

Среди ингибиторов BCL-2 применимым в соответствии с настоящим изобретением является ABT-199.

Согласно другому варианту осуществления способы лечения субъекта предусматривают введение субъекту количества (описываемого выше) соединения, раскрываемого в настоящем документе, в комбинации с введением терапевтически эффективного количества одного или нескольких химиотерапевтических средств, при этом одно или несколько химиотерапевтических средств независимо выбраны из группы, состоящей из мехлоротамина, циклофосфамида, ифосфамида, мелфалана, хлорамбуцила, этилениминов, метилмеламинов, прокарбазина, дакарбазина, темозоломида, бусульфана, кармустина, ломустина, метотрексата, фторурацила, капецитабина, цитарабина, гемцитабина, цитозин-арабинозида, мекаптопурина,

флударабина, кладрибина, тиогуанина, азатиоприна, винбластина, винкристина, паклитаксела, доцетаксела, колхицина, актиномицина D, даунорубицина, блеомицина, L-аспарагиназы, цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, преднизона, дексаметазона, аминоглутетимида, форместана, анастрозола, гидроксипрогестерона капроата, медроксипрогестерона, тамоксифена, амсакрина, митоксантрона, топотекана, иринотекана, камптотецина, афатиниба, акситиниба, босутиниба, бортезомиба, карфилзомиба, кабозантиниба, цедираниба, кризотиниба, дазатиниба, дабрафениба, эверолимуса, ибрутиниба, LDK378, LGX818, MEK162, регорафениба, руксолитиниба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, эрлотиниба, гефитиниба, иматиниба, лапатиниба, лестауртиниба, нилотиниба, палбоциклиба, пазопаниба, поматиниба, семаксаниба, сиролимуса, сунитиниба, темсиролимуса, ваталаниба, вандетаниба, антител против Her2, интерферона-α, интерферона-γ, интерлейкина 2, GM CSF, антител против CTLA 4, ритуксимаба, антител против CD33, MGCD0103, вориностата, 17-AAG, талидомида, леналидомида, рапамуцина, CCI-779, доксорубицина, гемцитабина, мелфалана, NPI052, гемтузумаба, алемтузумаба, цетуксимаба, ибритумомаба тиуксетана, тозитумомаба, йод-131 тозитумомаба, трастузумаба, адо-трастузумаб эмтанзина, обинутузумаба, бевацизумаба, ритуксимаба и антител против рецептора смерти TRAIL.

Из антител против CTLA 4 в соответствии с настоящим изобретением можно использовать ипилимумаб, продаваемый как YERVOY® Bristol-Myers Squibb.

Другие химиотерапевтические средства включают в себя ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, например, ингибиторы PD-1, такие как ниволумаб и ламбролизумаб, а также ингибиторы PD-L1, такие как пембролизумаб, MEDI-4736 и MPDL3280A/RG7446. Дополнительные ингибиторы контрольных точек для комбинации с соединениями, раскрываемыми в настоящем документе, включают в себя, средства против LAG-3, такие как BMS-986016 (MDX-1408).

Следующие химиотерапевтические средства для комбинации с раскрываемыми в настоящем документе ингибиторами сигнализации TGF-β включают в себя средства против SLAMF7, такие как гуманизированное моноклональные антитело элотузумаб (BMS-901608), средства против KIR, такие как моноклональное антитело против KIR лирилумаб (BMS-986015), а также средства против CD137, такие как полностью человеческое моноклональное антитело урелумаб (BMS-663513).

В следующей таблице представлены типичные злокачественные опухоли, излечиваемые методами комбинированной терапии в соответствии с настоящим

изобретением, и терапевтическим лекарственным средством, и/или другим методом лечения для применения с соединениями, раскрываемыми в настоящем документе.

Злокачественная опухоль	**Лекарственное средство или метод лечения**
глиома	ломустин, темозолид и/или облучение
гепатоклеточная карцинома	сорафениб, регорафениб
миелодиспластические синдромы	децитабин или азацитидин
злокачественная опухоль поджелудочной железы	гемцитабин
злокачественная опухоль яичника, такая как эпителиальная карцинома яичника	карбоплатин, цисплатин, доксорубицин, гемцитабин, паклитаксел
злокачественная опухоль молочной железы	трастузумаб
базальная и плоскоклеточная карциномы кожи	5-фторурацил, имиквимод, фотодинамическая терапия (например, с 5-аминолевулиновой кислотой)
карцинома головы и шеи	блеомицин, цисплатин, цетуксимаб, доцетаксел, фторурацил, метотрексат
трижды негативная злокачественная опухоль молочной железы	паклитаксел
предстательная железа	абиратерон, энзалутамид

Далее в настоящем документе представлены способы лечения, при которых соединения в соответствии с настоящим изобретением вводят с одним или несколькими иммуноонкологическими средствами. Иммуноонкологические средства, используемые в настоящем документе, также известные как иммунотерапевтические средства против злокачественной опухоли, являются эффективными для усиления, стимулирования и/или активации иммунных ответов у субъекта. Согласно одному аспекту введение соединения в соответствии с настоящим изобретением с иммуноонкологическим средством оказывает синергический эффект в отношении ингибирования роста опухоли.

Согласно одному аспекту соединение(ия) в соответствии с настоящим изобретением последовательно вводят до введения иммуноонкологического средства. Согласно другому аспекту соединение(ия) в соответствии с настоящим изобретением вводят одновременно с иммуноонкологическим средством. Согласно еще одному

аспекту соединение(ия) в соответствии с настоящим изобретением последовательно вводят после введения иммуноонкологического средства.

Согласно другому аспекту соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть составлены вместе с иммуноонкологическим средством.

Иммуноонкологические средства включают в себя, например, низкомолекулярное лекарственное средство, антитело или другую биологическую или малую молекулу. Примеры биологических иммуноонкологических средств включают в себя без ограничения противораковые вакцины, антитела и цитокины. Согласно одному аспекту антителом является моноклональное антитело. Согласно другому аспекту моноклональное антитело является гуманизированным или человеческим.

Согласно одному аспекту иммуноонкологическим средством является (i) агонист стимуляторного (в том числе костимуляторного) рецептора или (ii) антагонист ингибиторного (в том числе коингибиторного) сигнала в Т-клетках, оба из которых приводят к амплификации антиген-специфических Т-клеточных ответов (часто называются регуляторами иммунных контрольных точек).

Некоторые из стимуляторных и ингибиторных молекул являются представителями иммуноглобулинового надсемейства (IgSF). Одним важным семейством связанных с мембраной лигандов, которые связываются с костимуляторными или коингибиторными рецепторами, является семейство B7, которое включает в себя B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6. Другим семейством связанных с мембраной лигандов, которые связываются с костимуляторными или коингибиторными рецепторами, является семейство TNF молекул, которые связываются с представителями семейства когнатных рецепторов TNF, которое включают в себя CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, лимфотоксин α/TNFβ, TNFR2, TNFα, LTβR, лимфотоксин α 1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

Согласно другому аспекту иммуноонкологическим средством является цитокин, который ингибирует Т-клеточную активацию (например, IL-6, IL-10, TGF-ß, VEGF и другие иммуносупрессивные цитокины), или цитокин, который стимулирует Т-клеточную активацию, для стимуляции иммунного ответа.

Согласно одному аспекту Т-клеточные ответы могут быть стимулированы

комбинацией соединения в соответствии с настоящим изобретением и одного или нескольких из (i) антагониста белка, который ингибирует Т-клеточную активацию (например, ингибиторы иммунных контрольных точек), такого как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, галектин-9, CEACAM-1, BTLA, CD69, галектин-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 и TIM-4, и (ii) агониста белка, который стимулирует Т-клеточную активацию, такого как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD28H.

Другие средства, которые могут быть объединены с соединениями в соответствии с настоящим изобретением для лечения злокачественной опухоли, включают в себя антагонистов ингибиторных рецепторов на NK-клетках или агонистов активирующих рецепторов на NK-клетках. Например, соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть объединены с антагонистами KIR, такими как лирилумаб.

Следующие средства для методов комбинированной терапии включают в себя средства, которые ингибируют или истощают макрофаги или моноциты, в том числе без ограничения антагонисты CSF-1R, такие как антагонистические антитела против CSF-1R, в том числе RG7155 (WO 11/70024, WO 11/107553, WO 11/131407, WO 13/87699, WO 13/119716, WO 13/132044) или FPA-008 (WO 11/140249, WO 13169264, WO 14/036357).

Согласно другому аспекту соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы с одним или несколькими из агонистических средств, которые лигируют положительные костимуляторные рецепторы, блокирующих средств, которые аттенюируют сигнализацию через ингибиторные рецепторы, антагонистов, а также с одним или несколькими средствами, которые системно повышают частоту противоопухолевых Т-клеток, средствами, которые преодолевают различные иммуносупрессивные пути в опухолевом микроокружении (например, блокируют взаимодействие с ингибиторным рецептором (например, взаимодействия PD-L1/PD-1), истощают или ингибируют регуляторные Т-клетки (например, с использованием моноклонального антитела против CD25 (например, даклизумаба) или с помощью ex vivo истощения гранул, покрытых антителами против CD25), ингибируют метаболические ферменты, такие как IDO, или обращают/предупреждают Т-клеточную анергию или истощение), и средствами, которые запускают активацию врожденного иммунитета и/или воспаление на участках опухоли.

Согласно одному аспекту иммуноонкологическим средством является антагонист

CTLA-4, такой как антагонистическое антитело против CTLA-4. Подходящие антитела против CTLA-4 включают в себя, например, YERVOY (ипилимумаб) или тремелимумаб.

Согласно другому аспекту иммуноонкологическим средством является антагонист PD-1, такой как антагонистическое антитело против PD-1. Подходящие антитела против PD-1 включают в себя, например, OPDIVO (ниволумаб), KEYTRUDA (пембролизумаб) или MEDI-0680 (AMP-514; WO 2012/145493). Иммуноонкологическое средство также может включать в себя пидилизумаб (CT-011), хотя его специфичность связывания PD-1 была поставлена под сомнение. Другой подход в нацеливании на рецептор PD-1 предусматривает рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточного домена PD-L2 (B7-DC), слитого с Fc-частью IgG1, называемый AMP-224.

Согласно другому аспекту иммуноонкологическим средством является антагонист PD-L1, такой как антагонистическое антитело против PD-L1. Подходящие антитела против PD-L1 включают в себя, например, MPDL3280A (RG7446; WO 2010/077634), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559 (WO 2007/005874) и MSB0010718C (WO 2013/79174).

Согласно другому аспекту иммуноонкологическим средством является антагонист LAG-3, такой как антагонистическое антитело против LAG-3. Подходящие антитела против LAG3 включают в себя, например, BMS-986016 (WO 10/19570, WO 14/08218), или IMP-731, или IMP-321 (WO 08/132601, WO 09/44273).

Согласно другому аспекту иммуноонкологическим средством является агонист CD137 (4-1BB), такой как агонистическое антитело против CD137. Подходящие антитела против CD137 включают в себя, например, урелумаб и PF-05082566 (WO 12/32433).

Согласно другому аспекту иммуноонкологическим средством является агонист GITR, такой как агонистическое антитело против GITR. Подходящие антитела против GITR включают в себя, например, BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO 06/105021, WO 09/009116) и MK-4166 (WO 11/028683).

Согласно другому аспекту иммуноонкологическим средством является антагонист IDO. Подходящие антагонисты IDO включают в себя, например, INCB-024360 (WO 2006/122150, WO 07/75598, WO 08/36653, WO 08/36642), индоксимод или NLG-919 (WO 09/73620, WO 09/1156652, WO 11/56652, WO 12/142237).

Согласно другому аспекту иммуноонкологическим средством является агонист OX40, такой как агонистическое антитело против OX40. Подходящие антитела против OX40 включают в себя, например, MEDI-6383 или MEDI-6469.

Согласно другому аспекту иммуноонкологическим средством является антагонист OX40L, такой как антагонистическое антитело против OX40. Подходящие антагонисты OX40L включают в себя, например, RG-7888 (WO 06/029879).

Согласно другому аспекту иммуноонкологическим средством является агонист CD40, такой как агонистическое антитело против CD40. Согласно следующему варианту осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист CD40, такой как антагонистическое антитело против CD40. Подходящие антитела против CD40 включают в себя, например, лукатумумаб или дацетузумаб.

Согласно другому аспекту иммуноонкологическим средством является агонист CD27, такой как агонистическое антитело против CD27. Подходящие антитела против CD27 включают в себя, например, варлилумаб.

Согласно другому аспекту иммуноонкологическим средством является MGA271 (против B7H3) (WO 11/109400).

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу лечения субъекта, страдающего злокачественной опухолью, предусматривающему введение субъекту терапевтически эффективного количества:

a) ингибитора TGF-бета и

b) противоракового средства, которое представляет собой антитело или его связывающую антиген часть, которое специфически связывается с рецептором программируемой смерти-1 (PD-1) и ингибирует активность PD-1.

Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор PD-1 вводят путем инфузии.

Согласно некоторым вариантам осуществления антителом против PD-1 является ниволумаб.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способу определения и измерения способности соединений, раскрываемых в настоящем документе, ингибировать сигнализацию представителей надсемейства TGF-β, таких как Nodal и активин, для идентификации злокачественных опухолей и, более конкретно, опухолей. Согласно одному варианту осуществления новообразования, восприимчивые к такой комбинированной терапии, могут быть идентифицированы путем тестирования на предмет активности сигнализации Nodal и активина с использованием методик, известных специалистам в данной области, в том числе, например, с помощью анализов, описанных в Lonardo, E. et al. (2011) Cell Stem Cell 9, 433-446 (которая тем самым включена посредством ссылки во всей своей полноте). Необязательно согласно данному

варианту осуществления, если обнаружено, что тестируемое соединение ингибирует сигнализацию представителей надсемейства TGF-β, таких как Nodal и активин, в тестируемом новообразовании, то соединение затем используют в комбинированной терапии для лечения новообразования, как описывается в настоящем документе.

Определения

Используемые в настоящем описании термины могут предшествовать и/или следовать за простой чертой, «-», или двойной чертой, «=», для обозначения порядка связи или связи между указанным заместителем и его исходным фрагментом; простая черта означает простую связь, а двойная черта означает двойную связь или пару простых связей в случае спиро-заместителя. При отсутствии простой или двойной черты является понятным, что простая связь образована между заместителем и его исходным фрагментом; кроме того, предусмотрено, что заместители читаются «слева направо», за исключением тех случаев, когда черта имеет другое значение. Например, арилалкил, арилалкил- и –алкиларил означают одинаковую функциональную группу.

Для упрощения химические фрагменты определены и упоминаются по всему описанию главным образом как одновалентные химические фрагменты (*например*, алкил, арил и т. п.). При этом такие термины также использовались для переноса соответствующих многовалентных фрагментов под соответствующие особенности структуры, понятные специалистам настоящей области техники. Например, несмотря на то, что «алкильный» фрагмент может относиться к одновалентному радикалу (*например,* CH_3-CH_2-), в некоторых случаях двухвалентный связывающий фрагмент может быть «алкилом», в этом случае специалистам настоящей области техники будет понятно, что алкил является двухвалентным радикалом (*например*, -CH_2-CH_2-), что эквивалентно термину «алкилен». (Подобным образом, в случаях, когда необходим двухвалентный фрагмент, и он указан как «арил», специалистам настоящей области техники будет понятно, что термин «арил» относится к соответствующему двухвалентному фрагменту, арилену). Является понятным, что все атомы обладают своим нормальным числом валентностей для образования связи (*т. е.*, 4 для углерода, 3 для N, 2 для O и 2, 4, или 6 для S, в зависимости от степени окисления S). Атомы азота в раскрытых в настоящем изобретении соединениях могут быть гипервалентными, *например*, N-оксид или четырехзамещенная аммониевая соль. В отдельных случаях фрагмент может быть определен, например, как $(A)_a$-B-, где a равно 0 или 1. В таких случаях, если a равно 0, фрагмент представляет собой B-, и если a равно 1, фрагмент представляет собой A-B-.

Используемый в настоящем описании термин «алкил» включает в себя алкильные, алкенильные и алкинильные группы с предусмотренным числом атомов углерода, например, от 1 до 6 атомов углерода (*m.e.*, включительно 1 и 6), от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Термин «C_m-C_nалкил» означает алкильную группу, содержащую от m до n атомов углерода (*m. e.*, включительно m и n). Термин «C_m-C_nалкил» означает алкильную группу, содержащую от m до n атомов углерода. Например, «C_1-C_6алкил» представляет собой алкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода. Алкил и алкильные группы могут быть неразветвленными или разветвленными и в зависимости от контекста могут быть одновалентным радикалом или двухвалентным радикалом (*m. e.*, алкиленовая группа). В случае алкила или алкильной группы, не содержащих атомов углерода (*m. e.*, «C_0алкил»), группа является только простой ковалентной связью, если это двухвалентный радикал, или представляет собой атом водорода, если это одновалентный радикал. Например, фрагмент «-(C_0-C_6алкил)-Ar» обозначает связь необязательно замещенного арила через простую связь или алкиленовый мостик, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Примеры «алкила» включат в себя, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо-, втор- и трет-бутил, пентил, гексил, гептил, 3-этилбутил, 3-гексенил и пропаргил. Если число атомов углерода не установлено, заявленный «алкил» или «алкильный» фрагмент содержит от 1 до 6 атомов углерода.

Термин «галогеналкил» представляет собой алкильную группу, замещенную одним или несколькими атомами галогена, *например,* F, Cl, Br и I. Более конкретный термин, *например*, «фторалкил» представляет собой алкильную группу, замещенную одним или несколькими атомами фтора. Примеры «фторалкила» включают в себя фторметил, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, гексафторизопропил и т. п. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений каждый галогеналкил представляет собой фторалкил.

Термин «арил» или «Ar» представляет собой ароматическую кольцевую систему, содержащую простое кольцо (*например*, фенил), которое необязательно конденсировано с другими ароматическими углеводородными кольцами или неароматическими углеводородными кольцами. «Арил» включает в себя кольцевые системы, содержащие несколько конденсированных колец, в которых по меньшей мере одно является карбоциклическим и ароматическим (*например*, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, нафтил). Примеры арильных групп включают в себя фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, инданил, инденил, дигидронафтил, флуоренил, тетралинил и 6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-

бензо[a]циклогептенил. В некоторых примерах арильные группы включают в себя такие группы, которые содержат первое карбоциклическое, ароматическое кольцо, конденсированное с ароматическим или алифатическим гетероциклом, например, 2,3-дигидробензофуранил. Такие арильные группы являются незамещенными или, если указаны как «необязательно замещенные», могут, если не указано иное, быть замещенными в одном или нескольких замещаемых положениях различными группами, как описано ниже.

Термин «гетероарил» или «Het» относится к ароматической кольцевой системе, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы в ароматическом кольце. Чаще всего гетероарильные группы будут содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома. Гетероарил может быть конденсирован с одним или несколькими неароматическими кольцами, например, циклоалкильными или гетероциклоалкильными кольцами, где циклоалкильные (Cak) и гетероциклоалкильные (Hca) кольца описаны в настоящем изобретении. Согласно одному варианту осуществления соединений по настоящему изобретению гетероарильная группа связана с остатком структуры через атом в гетероарильной группе ароматического кольца. Согласно другому варианту осуществления гетероарильная группа связана с остатком структуры через атом неароматического кольца. Примеры гетероарильных групп включают в себя, например, пиридил, пиримидинил, хинолинил, бензотиенил, индолил, индолинил, пиридазинил, пиразинил, изоиндолил, изохинолил, хиназолинил, хиноксалинил фталазинил, имидазолил, изоксазолил, пиразолил, оксазолил, тиазолил, индолизинил, индазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензофуранил, фуранил, тиенил, пирролил, оксадиазолил, тиадиазолил, бензо[1,4]оксазинил, триазолил, тетразолил, изотиазолил, нафтиридинил, изохроманил, хроманил, тетрагидроизохинолинил, изоиндолинил, изобензотетрагидрофуранил изобензотетрагидротиенил, изобензотиенил, бензоксазолил, пиридопиридинил, бензотетрагидрофуранил, бензотетрагидротиенил, пуринил, бензодиоксолил, триазинил, птеридинил, бензотиазолил, имидазопиридинил имидазотиазолил, дигидробензизоксазинил, бензизоксазинил, бензоксазинил, дигидробензизотиазинил, бензопиранил, бензотиопиранил, хромонил, хроманонил, пиридинил-*N*-оксид, тетрагидрохинолинил, дигидрохинолинил, дигидрохинолинонил, дигидроизохинолинонил, дигидрокумаринил, дигидроизокумаринил, изоиндолинонил, бензодиоксанил, бензоксазолинонил, пирролил-*N*-оксид, пиримидинил-*N*-оксид, пиридазинил-*N*-оксид, пиразинил-*N*-оксид, хинолинил-*N*-оксид, индолил-*N*-оксид, индолинил-*N*-оксид, изохинолил-*N*-оксид, хиназолинил-*N*-оксид, хиноксалинил-*N*-

оксид, фталазинил *N*-оксид, имидазолил-*N*-оксид, изоксазолил-*N*-оксид, оксазолил-*N*-оксид, тиазолил-*N*-оксид, индолизинил-*N*-оксид, индазолил-*N*-оксид, бензотиазолил-*N*-оксид, бензимидазолил-*N*-оксид, пирролил-*N*-оксид, оксадиазолил-*N*-оксид, тиадиазолил-*N*-оксид, триазолил-*N*-оксид, тетразолил-*N*-оксид, бензотиопиранил-S-оксид, бензотиопиранил-S,S-диоксид. Предпочтительные гетероарильные группы включают в себя пиридил, пиримидил, хинолинил, индолил, пирролил, фуранил, тиенил и имидазолил, пиразолил, индазолил, тиазолил и бензотиазолил. Согласно определенным вариантам осуществления каждый гетероарил выбран из пиридила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, имидазолила, изоксазолила, пиразолила, оксазолила, тиазолила, фуранила, тиенила, пирролила, оксадиазолила, тиадиазолила, триазолила, тетразолила, изотиазолила, пиридинил-*N*-оксида, пирролил-*N*-оксида, пиримидинил-*N*-оксида, пиридазинил-*N*-оксида, пиразинил-*N*-оксида, имидазолил-*N*-оксида, изоксазолил-*N*-оксида, оксазолил-*N*-оксида, тиазолил-*N*-оксида, пирролил-*N*-оксида, оксадиазолил-*N*-оксида, тиадиазолил-*N*-оксида, триазолил-*N*-оксида и тетразолил-*N*-оксида. Предпочтительные гетероарильные группы включают в себя пиридил, пиримидил, хинолинил, индолил, пирролил, фуранил, тиенил, имидазолил, пиразолил, индазолил, тиазолил и бензотиазолил. Гетероарильные группы по настоящему изобретению являются незамещенными или, если указаны как «необязательно замещенные», могут, если не указано иное, быть замещенными в одном или нескольких замещаемых положениях различными группами, как описано ниже.

Термин «гетероциклоалкил» или «Нса» относится к неароматическому кольцу или кольцевой системе, содержащей по меньшей мере один гетероатом, который предпочтительно выбран из азота, кислорода и серы, причем указанный гетероатом находится в неароматическом кольце. Гетероциклоалкил может содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома. Гетероциклоалкил может быть насыщенным (*т. е.*, гетероциклоалкил) или частично ненасыщенным (*т. е.*, гетероциклоалкенил). Гетероциклоалкил включает в себя моноциклические группы от трех до восьми кольцевых атомов, а также бициклические и полициклические кольцевые системы, включая системы с мостиковыми связями и конденсированные системы, где каждое кольцо включает в себя от трех до восьми кольцевых атомов. Гетероциклоалкильное кольцо необязательно конденсировано с другими гетероциклоалкильными кольцами и/или неароматическими углеводородными кольцами и/или фенильными кольцами. Согласно определенным вариантам осуществления гетероциклоалкильные группы содержат от 3 до 7 членов в простом кольце. Согласно другим вариантам осуществления гетероциклоалкильные

группы содержат 5 или 6 членов в простом кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкильные группы содержат 3, 4, 5, 6 или 7 членов в простом кольце. Примеры гетероциклоалкильных групп включают в себя, например, азабицикло[2.2.2]октил (в каждом случае также «хинуклидинил» или производное хинуклидинила), азабицикло[3.2.1]октил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил-S-оксид, тиоморфолинил-S,S-диоксид, 2-оксазолидонил, пиперазинил, гомопиперазинил, пиперазинонил, пирролидинил, азепанил, азетидинил, пирролинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, 3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил, изоиндолиндионил, гомопиперидинил, гомоморфолинил, гомотиоморфолинил, гомотиоморфолинил S,S-диоксид, оксазолидинонил, дигидропиразолил, дигидропирролил, дигидропиразинил дигидропиридинил дигидропиримидинил, дигидрофурил, дигидропиранил, имидазолидонил, тетрагидротиенил-S-оксид, тетрагидротиенил-S,S-диоксид и гомотиоморфолинил-S-оксид. В частности, требуемые гетероциклоалкильные группы включают в себя морфолинил, 3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил, тетрагидропиранил пиперидинил, аза-бицикло[2.2.2]октил, γ-бутирллактонил (*т. е.*, оксо-замещенный тетрагидрофуранил), γ-бутиролактамил (*т. е.*, оксо-замещенный пирролидин), пирролидинил, пиперазинил, азепанил, азетидинил тиоморфолинил, тиоморфолинил S,S-диоксид, 2-оксазолидонил, имидазолидонил, изоиндолиндионил, пиперазинонил. Гетероциклоалкильные группы по настоящему изобретению являются незамещенными или, если указаны как «необязательно замещенные», могут, если не указано иное, быть замещенными в одном или нескольких замещаемых положениях различными группами, как описано ниже.

Термин «циклоалкил» или «Cak» относится к неароматическому карбоциклическому кольцу или кольцевой системе, которая может быть насыщенной (*т. е.*, циклоалкил) или частично ненасыщенной (*т. е.*, циклоалкенил). Циклоалкильное кольцо необязательно конденсировано с или иным образом присоединено (*например*, при помощи систем с мостиковыми связями) к другим циклоалкильным кольцам. Определенные примеры циклоалкильных групп, присутствующих в раскрытых соединениях, содержат от 3 до 7 членов в простом кольце, например, содержат 5 или 6 членов в простом кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкильные группы содержат 3, 4, 5, 6 или 7 членов в простом кольце. Примеры циклоалкильных групп включают в себя, например, циклогексил, циклопентил, циклобутил, циклопропил, тетрагидронафтил и бицикло[2.2.1]гептан. Циклоалкильные

группы по настоящему изобретению являются незамещенными или, если указаны как «необязательно замещенные», могут быть замещенными в одном или нескольких замещаемых положениях различными группами.

Термин «кольцевая система» охватывает моноциклы, а также конденсированные сложные циклы и/или сложные циклы с мостиковыми связями.

Термин «окса» означает двухвалентный кислородсодержащий радикал в цепи, иногда обозначенный как -O-.

Термин «оксо» означает соединенный двойной связью кислород, иногда обозначенный как =O, или, например, при описании карбонила «C(O)» может быть использован, чтобы показать оксозамещенный атом углерода.

Термин «электроноакцепторная группа» означает группу, которая стягивает на себя электронную плотность из структуры, к которой она присоединена сильнее, чем это делал бы присоединенный подобным образом атом водорода. Например, электроноакцепторные группы могут быть выбраны из группы, состоящей из галогена (*например*, фтора, хлора, брома и йода), циано, -(C_1-C_4 фторалкил), -O-(C_1-C_4 фторалкил), -C(O)-(C_0-C_4алкил), -C(O)O-(C_0-C_4алкил), -C(O)N(C_0-C_4алкил)(C_0-C_4алкил), -$S(O)_2$O-(C_0-C_4алкил), NO_2 и -C(O)-Hca, где Hca включает в себя атом азота, с которым связан -C(O)-, где алкил, фторалкил или гетероциклоалкил не замещены арил-, гетероарил-, циклоалкил- или гетероциклоалкил-содержащей группой.

Термин «замещенный» при использовании для модификации конкретной группы или радикала означает, что один или несколько атомов водорода конкретной группы или радикала каждый независимо друг от друга заменен одинаковыми или разными замещающими группами, как определено ниже, если не отмечено иное.

Замещающие группы для замещения атомов водорода на насыщенных атомах водорода в конкретной группе или радикале представляют собой, если не отмечено иное, -R^{60}, галоген, -O^-M^+, =O, -OR^{70}, -SR^{70}, -S^-M^+, =S, -$NR^{80}R^{80}$, =NR^{70}, =N-OR^{70}, тригалогенметил, -CF_3, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO_2, =N_2, -N_3, -SO_2R^{70}, -$SO_2O^-M^+$, -SO_2OR^{70}, -OSO_2R^{70}, -$OSO_2O^-M^+$, -OSO_2OR^{70}, -$P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, -$P(O)(OR^{70})O^-M^+$, -$P(O)(OR^{70})_2$, -$C(O)R^{70}$, -$C(S)R^{70}$, -$C(NR^{70})R^{70}$, -$C(O)O^-M^+$, -$C(O)OR^{70}$, -$C(S)OR^{70}$, -$C(O)NR^{80}R^{80}$, -$C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, -$OC(O)R^{70}$, -$OC(S)R^{70}$, -$OC(O)O^-M^+$, -$OC(O)OR^{70}$, -$OC(S)OR^{70}$, -$NR^{70}C(O)R^{70}$, -$NR^{70}C(S)R^{70}$, -$NR^{70}CO_2^-M^+$, -$NR^{70}CO_2R^{70}$, -$NR^{70}C(S)OR^{70}$, -$NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, -$NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ и -$NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$. Каждый R^{60} независимо выбран из группы, состоящей из алкила, гетероалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, циклоалкилалкила, арила, арилалкила, гетероарила и

гетероарилалкила, каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-O^-M^+$, =O, $-OR^{71}$, $-SR^{71}$, $-S^-M^+$, =S, $-NR^{81}R^{81}$, $=NR^{71}$, $=N-OR^{71}$, тригалогенметила, $-CF_3$, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{71}$, $-SO_2O^-M^+$, $-SO_2OR^{71}$, $-OSO_2R^{71}$, $-OSO_2O^-M^+$, $-OSO_2OR^{71}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{71})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{71})_2$, $-C(O)R^{71}$, $-C(S)R^{71}$, $-C(NR^{71})R^{71}$, $-C(O)O^-M^+$, $-C(O)OR^{71}$, $-C(S)OR^{71}$, $-C(O)NR^{81}R^{81}$, $-C(NR^{71})NR^{81}R^{81}$, $-OC(O)R^{71}$, $-OC(S)R^{71}$, $-OC(O)O^-M^+$, $-OC(O)OR^{71}$, $-OC(S)OR^{71}$, $-NR^{71}C(O)R^{71}$, $-NR^{71}C(S)R^{71}$, $-NR^{71}CO_2^-M^+$, $-NR^{71}CO_2R^{71}$, $-NR^{71}C(S)OR^{71}$, $-NR^{71}C(O)NR^{81}R^{81}$, $-NR^{71}C(NR^{71})R^{71}$ и $-NR^{71}C(NR^{71})NR^{81}R^{81}$. Каждый R^{70} независимо представляет собой водород или R^{60}; каждый R^{80} независимо представляет собой R^{70} или, альтернативно, два $R^{80'}$, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, который необязательно может включать в себя от 1 до 4 одинаковых или разных дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, из которых N может содержать -H или C_1-C_3 алкильное замещение; и каждый M^+ представляет собой противоион с чистым простым положительным зарядом. Каждый R^{71} независимо представляет собой водород или R^{61}, где R^{61} представляет собой алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, циклоалкилалкил, арил, арилалкил, гетероарил и гетероарилалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-O^-M^+$, =O, $-OR^{72}$, $-SR^{72}$, $-S^-M^+$, =S, $-NR^{82}R^{82}$, $=NR^{72}$, $=N-OR^{72}$, тригалогенметила, $-CF_3$, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{71}$, $-SO_2O^-M^+$, $-SO_2OR^{72}$, $-OSO_2R^{72}$, $-OSO_2O^-M^+$, $-OSO_2OR^{72}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{72})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{72})_2$, $-C(O)R^{72}$, $-C(S)R^{72}$, $-C(NR^{72})R^{72}$, $-C(O)O^-M^+$, $-C(O)OR^{72}$, $-C(S)OR^{72}$, $-C(O)NR^{82}R^{82}$, $-C(NR^{72})NR^{82}R^{82}$, $-OC(O)R^{72}$, $-OC(S)R^{72}$, $-OC(O)O^-M^+$, $-OC(O)OR^{72}$, $-OC(S)OR^{72}$, $-NR^{72}C(O)R^{72}$, $-NR^{72}C(S)R^{72}$, $-NR^{72}CO_2^-M^+$, $-NR^{72}CO_2R^{72}$, $-NR^{72}C(S)OR^{72}$, $-NR^{72}C(O)NR^{82}R^{82}$, $-NR^{72}C(NR^{72})R^{72}$ и $-NR^{72}C(NR^{72})NR^{82}R^{82}$; и каждый R^{81} независимо представляет собой R^{71} или, альтернативно, два R^{81}, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, который необязательно может включать в себя от 1 до 4 одинаковых или разных дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, из которых N может содержать -H или C_1-C_3 алкильное замещение. Каждый R^{72} независимо представляет собой водород, (C_1-C_6алкил) или (C_1-C_6фторалкил); каждый R^{82} независимо представляет собой R^{72} или, альтернативно, два R^{82}, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 5-, 6- или 7-членный гетероциклоалкил, который необязательно может включать в себя

1, 2, 3 или 4 одинаковых или разных дополнительных гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из O, N и S, из которых N может содержать -H или C_1-C_3 алкильное замещение. Каждый M^+ независимо может быть, например, щелочным ионом, таким как K^+, Na^+, Li^+; ионом аммония, таким как $^+N(R^{60})_4$; или щелочноземельным ионом, таким как $[Ca^{2+}]_{0,5}$, $[Mg^{2+}]_{0,5}$ или $[Ba^{2+}]_{0,5}$ (индекс 0,5 означает, *например,* что один из противоионов для таких двухвалентных щелочноземельных ионов может быть в ионизированной форме раскрытого в настоящем изобретении соединения, а другой типичный противоион, такой как хлорид, или две ионизированные раскрытые в настоящем изобретении молекулы могут служить в качестве противоионов для таких двухвалентных щелочноземельных ионов, или двукратно ионизированное соединение может служить в качестве противоиона для таких двухвалентных щелочноземельных ионов). В качестве конкретных примеров подразумевается, что $-NR^{80}R^{80}$ включает в себя $-NH_2$, -NH-алкил, *N*-пирролидинил, *N*-пиперазинил, 4-метилпиперазин-1-ил и *N*-морфолинил.

Замещающими группами для атомов водорода на ненасыщенных атомах углерода в «замещенных» алкеновых, алкиновых, арильных и гетероарильных группах являются, если не отмечено иное, $-R^{60}$, галоген, $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $-NR^{80}R^{80}$, тригалогенметил, $-CF_3$, -CN, -OCN, -SCN, -NO, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{-2}(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^-M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^-M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^-M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ и $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, где R^{60}, R^{70}, R^{80} и M^+ определены ранее.

Замещающими группами для атомов водорода на атомах азота в «замещенных» гетероалкильных и гетероциклоалкильных группах являются, если не отмечено иное, $-R^{60}$, $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $-NR^{80}R^{80}$, тригалогенметил, $-CF_3$, -CN, -NO, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-S(O)_2O^-M^+$, $-S(O)_2OR^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OS(O)_2O^-M^+$, $-OS(O)_2OR^{70}$, $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)-R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}C(O)OR^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ и $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, где R^{60}, R^{70}, R^{80} и M^+ определены ранее.

Согласно определенным вариантам осуществления раскрытых в настоящем изобретении соединений замещенная группа содержит 1, 2, 3 или 4 заместителя, 1, 2 или

3 заместителя, 1 или 2 заместителя или 1 заместитель.

Согласно определенным вариантам осуществления замещающие группы на «замещенных» алкильных, циклоалкильных, гетероциклоалкильных, арильных и гетероарильных группах представляют собой -галоген, -OH, -O-(C_1-C_4алкил), -O-(C_1-C_4галогеналкил), -N(C_0-C_4 алкил)(C_0-C_4алкил), -SH, -S(O)$_{0-2}$-(C_1-C_4алкил), -(C_1-C_4алкил), -(C_1-C_4галогеналкил), -C(O)-(C_0-C_4алкил), -C(O)N(C_0-C_4алкил)(C_0-C_4алкил), -N(C_0-C_4алкил)C(O)(C_0-C_4алкил)(C_0-C_4алкил), -C(O)O-(C_0-C_4алкил), -OC(O)-(C_0-C_4алкил), S(O)$_2$-O(C_0-C_4алкил) и -NO_2, в которых никакой алкил дополнительно не замещен.

Раскрытые в настоящем изобретении соединения также могут быть представлены в виде фармацевтически приемлемых солей. Термин «фармацевтически приемлемые соли» или «его фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот или оснований, включая неорганические кислоты и основания и органические кислоты и основания. Если соединение является основным, соли могут быть получены из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот. Таким солями могут быть, например, кислотно-аддитивные соли по меньшей мере одной из следующих кислот: бензолсульфоновая кислота, лимонная кислота, α-глюкогептоновая кислота, D-глюконовая кислота, гликолевая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, фосфорная кислота, пропановая кислота, янтарная кислота, серная кислота, виннокаменная кислота (d, l или dl), тозиловая кислота (толуолсульфоновая кислота), валериановая кислота, пальмитиновая кислота, памовая кислота, себациновая кислота, стеариновая кислота, лауриновая кислота, уксусная кислота, адипиновая кислота, угольная кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, этандисульфоновая кислота, этилянтарная кислота, фумаровая кислота, галактаровая кислота (муциновая кислота), D-глюкуроновая кислота, 2-оксо-глутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, гиппуровая кислота, изэтионовая кислота (этанолсульфоновая кислота), лактобионовая кислота, малеиновая кислота, 1,5-нафталиндисульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, пивалевая кислота, терефталевая кислота, тиоциановая кислота, холевая кислота, н-додецилсульфат, 3-гидрокси-2-нафтойная кислота, 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, масляная кислота, ундеценовая кислота, аскорбиновая кислота, (+)-камфорная кислота, d-камфорсульфоновая кислота, дихлоруксусная кислота, этансульфоновая кислота, муравьиная кислота, йодистоводородная кислота, бромистоводородная кислота, хлористоводородная кислота, метансульфоновая кислота, никотиновая кислота, азотная кислота, оротовая кислота, щавелевая кислота, пикриновая

кислота, L-пироглутаминовая кислота, сахарин, салициловая кислота, гентизиновая кислота и/или 4-ацетамидобензойная кислота.

Описанные в настоящем изобретении соединения также могут быть представлены в форме пролекарства. «Пролекарство» относится к производному активного соединения (лекарственного средства), которое подвергается трансформации при условиях применения, например, в организме, для высвобождения активного лекарственного средства. Пролекарства часто, но не в обязательном порядке, являются фармакологически неактивными до превращения в активное лекарственное средство. Пролекарства, как правило, получают путем маскировки функциональной группы в лекарственном средстве, которое, как предполагали, было частично необходимо для активности с прогруппой (определенной ниже) с образованием профрагмента, который подвергали превращению, такому как отщепление, при конкретных условиях применения для высвобождения функциональной группы и, следовательно, активного лекарственного вещества. Отщепление профрагмента может проходить самопроизвольно, например, путем реакции гидролиза, или оно может быть катализировано или вызвано другим средством, таким как фермент, свет, кислота или изменение или воздействие на физический параметр или параметр среды, например, изменение температуры. Средство может быть эндогенным по отношению к условиям применения, например, фермент присутствует в клетках, в которые вводили пролекарство, или кислотные условия в желудке, или оно может быть доставлено экзогенно. Широкий спектр прогрупп, а также полученных профрагментов, подходящих для маскировки функциональных групп в активных лекарственных средствах с получением пролекарств, хорошо известны из области техники. Например, гидроксильная функциональная группа может быть замаскирована под сульфонатный, сложноэфирный или карбонатный профрагмент, который может быть гидролизован *in vivo* с получением гидроксильной группы. Функциональная аминогруппа может быть замаскирована под амидный, карбаматный, иминовый, мочевинный, фосфенильный, фосфорильный или сульфенильный профрагмент, который может быть гидролизован *in vivo* с получением аминогруппы. Карбоксильная группа может быть замаскирована под сложноэфирный (включая силильные сложные эфиры и сложные тиоэфиры), амидный или гидразидный профрагмент, который может быть гидролизован *in vivo* с получением карбоксильной группы. Конкретные примеры подходящих прогрупп и их соответствующие профрагменты будут известны специалистам настоящей области техники.

Раскрытые в настоящем изобретении соединения также могут быть представлены в виде *N*-оксидов.

Раскрытые в настоящем изобретении соединения, соли, пролекарства и *N*-оксиды могут быть представлены, например, в сольватной или гидратной форме.

Специалист в области медицинской химии также отметит, что раскрытые структуры предусмотрены включать в себя изотопно обогащенные формы соединений по настоящему изобретению. Используемые в настоящем описании «изотопы» включают в себя такие атомы, которые характеризуются одинаковым атомным числом, но разными массовыми числами. Как известно специалистам настоящей области техники, определенные атомы, такие как водород, встречается в разных изотопных формах. Например, водород включает в себя три изотопные формы, протий, дейтерий и тритий. Как будет выявлено специалистами настоящей области техники после рассмотрения соединений по настоящему изобретению определенные соединения могут быть обогащены в данном положении конкретным изотопом атома в этом положении. Например, соединения с атомом фтора могут быть синтезированы в форме, обогащенной радиоактивным изотопом фтора ^{18}F. Подобным образом, соединения могут быть обогащены тяжелыми изотопами водорода: дейтерием и тритием; и подобным образом могут быть обогащены радиоактивным изотопом углерода, таким как ^{13}C. Такие изотопные варианты соединений подвержены различным метаболическим путям и могут быть применимы, например, при изучении пути убиквитинирования и его роли в заболевании.

Используемый в настоящем документе термин «клетка» относится к клетке, которая находится *in vitro*, ex vivo или *in vivo*. Согласно некоторым вариантам осуществления ex vivo клетка может быть частью образца ткани, извлеченного из организма, такого как млекопитающее. Согласно некоторым вариантам осуществления *in vitro* клетка может быть клеткой в клеточной культуре. Согласно некоторым вариантам осуществления *in vivo* клеткой является клетка, живущая в организме, таком как млекопитающее.

Используемый в настоящем документе термин «введение в контакт» относится к объединению указанных фрагментов в *in vitro* системе или *in vivo* системе. Например, «введение в контакт» фермента с соединением предусматривает введение соединения, описываемого в настоящем документе, индивидууму или больному, такому как человек, а также, например, введение соединения в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий фермент.

Используемые в настоящем документе термины «индивидуум», «больной» или «субъект» используются взаимозаменяемо и относятся к любому животному, в том числе к млекопитающим, предпочтительно мышам, крысам, другим грызунам, кроликам, собакам, котам, свиньям, крупному рогатому скоту, овцам, лошадям или приматам и, наиболее предпочтительно, людям.

Используемая в настоящем документе фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или лечебный ответ, который обнаруживается в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке исследователем, ветеринаром, лечащим врачом или другим клиницистом.

Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективным количеством может быть количество, подходящее для

(1) предупреждения заболевания, например, предупреждения заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который может быть предрасположенным или иным образом восприимчивым к заболеванию, состоянию или нарушению, но который еще не испытывает или не проявляет патологию или симптоматику заболевания;

(2) ингибирования заболевания, например, ингибирования заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения; или

(3) облегчения заболевания (в том числе его симптома), например, облегчения заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (т.е. обращения патологии и/или симптоматики), например, снижения тяжести заболевания.

Используемые в настоящем документе термины «лечение» и «процесс лечения» означают (i) облегчение рассматриваемого состояния заболевания, состояния или нарушения (или его симптома), например, облегчение заболевания, состояния или нарушения у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (т.е. обращение или улучшение патологии и/или симптоматики), такое как снижение тяжести заболевания или его симптома; или (ii) индуцирование рассматриваемого биологического эффекта (например, модуляцию или ингибирование GDF-8 или TGF-β1).

Проявление облегчения состояния заболевания путем ингибирования GDF-8 или TGF-β1 может потребовать сопутствующего или последовательного введения дополнительных терапевтических средств, таких как противоопухолевые средства в

случае злокачественной опухоли, или противоретровирусные средства в случает вирусных заболеваний. Например, введение ингибиторов GDF-8 и TGF-β1 для лечения злокачественной опухоли не всегда приводит к прямому противоопухолевому эффекту при использовании в качестве единственного средства. Однако в сочетании с химиотерапевтическими лекарственными средствами (противоопухолевыми) наблюдаемый противоопухолевый эффект превышает сумму эффектов каждого средства отдельно.

Используемые в настоящем документе термины «каталитический карман», «каталитический сайт», «активный сайт» вместе и неразличимо относятся к участку фермента, который содержит аминокислотные остатки, отвечающие за связывание с субстратом (заряд, гидрофобность, стерическое затруднение), и каталитические аминокислотные остатки, которые действуют как доноры или акцепторы протонов или отвечают за связывание кофактора и участвуют в катализе химической реакции.

Используемая в настоящем документе фраза «фармацевтически приемлемая соль» относится к фармацевтически приемлемым как кислотно-аддитивным, так и основно-аддитивным солям и сольватам. Такие фармацевтически приемлемые соли включают в себя соли кислот, таких как хлористоводородная, фосфорная, бромистоводородная, серная, сульфиновая, муравьиная, толуолсульфоновая, метансульфоновая, азотная, бензойная, лимонная, виннокаменная, малеиновая, йодистоводородная, алкановая, такая как уксусная, $HOOC-(CH_2)_n-COOH$, где n равняется 0-4, и т.п. Нетоксические фармацевтические основно-аддитивные соли включают в себя соли оснований, таких как натрия, калия, кальция, аммония и т.п. Специалистам в данной области известен широкий ряд нетоксических фармацевтически приемлемых аддитивных солей.

Фармацевтические составы и дозированные формы

Соединения структурных формул (I) – (III) могут быть введены, например, перорально, местным путем, парентерально, ингаляцией, или распылением, или ректально в составах единичной дозировки, содержащих один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных средств. Используемый в настоящем документе термин «парентеральный» предусматривает методики чрескожной, подкожной, внутрисосудистой (например, внутривенной), внутримышечной или внутриоболочечной инъекции или инфузии и т.п.

Фармацевтические композиции могут быть выполнены с использованием

раскрываемых в настоящем документе соединений. Например, согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция включает в себя фармацевтически приемлемые носитель, разбавитель или вспомогательное средство и соединение, описываемое выше со ссылкой на структурные формулы (I) – (III).

В фармацевтических композициях, раскрываемых в настоящем документе, одно или несколько соединений структурных формул (I) – (III) могут присутствовать в ассоциации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными средствами, и при необходимости с другими активными ингредиентами. Фармацевтические композиции, содержащие соединения структурных формул (I) – (III), могут иметь форму, подходящую для перорального применения, например, в виде таблеток, пастилок, лепешек, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсии, твердых или мягких капсул, или сиропов, или эликсиров.

Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены согласно любому подходящему способу изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или несколько средств, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей и консервантов, для обеспечения фармацевтически простых и приятных препаратов. Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксическими фармацевтически приемлемыми вспомогательными средствами, которые подходят для изготовления таблеток. Этими вспомогательными средствами могут быть, например, инертные разбавители, такие как кальция карбонат, натрия карбонат, лактоза, кальция фосфат или натрия фосфат; гранулирующие и дезинтегрирующие средства, например, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие, например, крахмал, желатин или гуммиарабик, и смазывающие средства, например, магния стеарат, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть непокрытыми, или они могут быть покрыты с помощью известных методик. В некоторых случаях такие покрытия могут быть получены с помощью подходящих методик для замедления распадаемости и всасывания в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечивают пролонгированное действие в течение более длительного периода. Например, может быть использован замедляющий материал, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат.

Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, кальция карбонатом, кальция фосфатом или

каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, с арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде лепешек.

Водные суспензии содержат активные материалы в смеси со вспомогательными средствами, подходящими для изготовления водных суспензий. Такими вспомогательными средствами могут быть суспендирующие средства, например, натрия карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидропропилметилцеллюлоза, натрия альгинат, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и гуммиарабик; диспергирующие или увлажняющие средства, такие как фосфатиды натурального происхождения, например, лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида и жирных кислот, например, полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида и алифатических спиртов с длинной цепью, например, гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида и частичных сложных эфиров, полученных из жирных кислот и гексита, такие как полиоксиэтленсорбитмоноолеат, или продукты конденсации этиленоксида и частичных сложных эфиров, полученных из жирных кислот и ангидридов гексита, например, полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водные суспензии также могут содержать один или несколько консервантов, например, этил- или н-пропил-п-гидроксибензоат, один или несколько красителей, один или несколько ароматизаторов и один или несколько подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

Масляные суспензии могут быть составлены путем суспендирования активных ингредиентов в растительном масле, например, в арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители и ароматизаторы могут быть добавлены для обеспечения приятных на вкус пероральных препаратов. Эти композиции могут быть сохранены путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, представляют активный ингредиент в смеси с диспергирующим или увлажняющим средством, суспендирующим средством и с одним или несколькими консервантами. Примеры подходящих диспергирующих или

увлажняющих средств или суспендирующих средств уже упоминались выше. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные средства, например, подсластители, ароматизаторы и красители.

Фармацевтические композиции также могут иметь форму эмульсий масло-в-воде. Масляной фазой может быть растительное масло, или минеральное масло, или их смеси. Подходящими эмульгирующими средствами могут быть камеди натурального происхождения, например, гуммиарабик или трагакантовая камедь, фосфатиды натурального происхождения, например, соя, лецитин, и сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и гексита, ангидриды, например, сорбитана моноолеат, и продукты конденсации указанных частичных сложных эфиров и этиленоксида, например, полиоксиэтиленсорбитана моноолеат. Эмульсии также могут содержать подсластители и ароматизаторы.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или вспомогательным средством не является вода. Согласно другим вариантам осуществления вода составляет менее 50% композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, содержащие менее 50% воды, содержат по меньшей мере 1%, 2%, 3%, 4% или 5% воды. Согласно другим вариантам осуществления вода присутствует в композиции в следовом количестве.

Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или вспомогательным средством не является спирт. Согласно другим вариантам осуществления спирт составляет менее 50% композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления композиции, содержащие менее 50% спирта, содержат по меньшей мере 1%, 2%, 3%, 4% или 5% спирта. Согласно другим вариантам осуществления спирт присутствует в композиции в следовом количестве.

Сиропы и эликсиры могут быть составлены с подсластителями, например, с глицерином, пропиленгликолем, сорбитом, глюкозой или сахарозой. Такие составы также могут содержать мягчительное средство, консервант, ароматизаторы и красители. Фармацевтические композиции могут иметь форму стерильной инъекционной водной или масляной суспензии. Эта суспензия может быть составлена в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или увлажняющих средств и суспендирующих средств, которые были упомянуты выше. Стерильным инъекционным препаратом также может быть стерильные инъекционные раствор или суспензия в нетоксическом парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемыми средами и

растворителями, которые могут быть использованы, являются вода, раствор Рингера и изотонический раствор натрия хлорида. Кроме того, стерильные, нелетучие масла могут быть использованы в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели может быть использовано любое безвкусное нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение в получении инъекционных препаратов.

Соединения структурных формул (I) – (III) также могут быть введены в форме суппозиториев, например, для ректального введения лекарственного средства. Эти композиции могут быть получены путем смешивания соединения с подходящим нераздражающим вспомогательным средством, которое является твердым при обычных температурах, но жидким при температуре прямой кишки и, поэтому, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие материалы включают в себя масло какао и полиэтиленгликоли.

Соединения структурных формул (I) – (III) также могут быть введены парентерально в стерильной среде. Лекарственное средство в зависимости от среды и используемой концентрации может быть либо суспендированным, либо растворенным в среде. Преимущественно, в среде могут быть растворены дополнительные средства, такие как местные анестетики, консерванты и буферные средства.

Композиции могут быть составлены в единичной дозированной форме, при этом каждая дозировка содержит от приблизительно 5 до приблизительно 100 мг, чаще от приблизительно 10 до приблизительно 30 мг, активного ингредиента. Термин «единичные дозированные формы» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве однократных дозировок для субъектов-людей и других млекопитающих, при этом каждая единица содержит предварительно определенное количество активного материала, вычисленное для получения желаемого терапевтического эффекта, в ассоциации с подходящим фармацевтическим вспомогательным средством.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне дозировок и, как правило, вводится в фармацевтически эффективном количестве. Однако следует учитывать, что фактически вводимое количество соединения обычно определяется врачом с соответствии с соответствующими обстоятельствами, в том числе состояние, подлежащее лечению, выбор пути введения, вводимое на данный момент соединение, возраст, масса и ответ больного индивидуума, тяжесть симптомов больного и т.п.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный

ингредиент смешивают с фармацевтическим вспомогательным средством с образованием твердой предварительно составленной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения, описываемого в настоящем документе. В отношении этих предварительно составленных композиций как гомогенных, активный ингредиент, как правило, равномерно диспергируется по композиции так, что композиция может быть легко разделена на равно эффективные единичные дозированные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем делят на единичные дозированные формы описываемого выше типа, содержащие, например, от 0,1 до приблизительно 500 мг активного ингредиента описываемого в настоящем документе соединения.

Таблетки или пилюли могут быть покрыты или иным образом составлены с обеспечением дозированной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать компонент внутренней дозировки и компонент внешней дозировки, при этом последний находится в форме оболочки над первым. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который защищает от распадаемости в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить интактным в двенадцатиперстную кишку или задерживает высвобождение. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий могут быть использованы различные материалы, такие как материалы, включающие в себя ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и целлюлозы ацетат.

Количество соединения или композиции, вводимых больному, будет варьировать в зависимости от того, что вводится, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния больного, способа введения и т.п. При терапевтических применениях композиции могут быть введены больному, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном излечения или по меньшей мере частичного подавления симптомов заболевания и его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от состояния заболевания, подлежащего лечению, а также от решения лечащего врача в зависимости от факторов, таких как тяжесть заболевания, возраст, масса и общее состояние больного и т.п.

Композиции, вводимые больному, могут иметь форму фармацевтических композиций, описываемых выше. Эти композиции могут быть стерилизованы традиционными методиками стерилизации или могут быть подвергнуты стерилизующей фильтрации. Водные растворы могут быть упакованы для применения как есть или

лиофилизированы, при этом лиофилизированный препарат объединяется со стерильным водным носителем перед введением. Как правило, pH составленных препаратов составляет от 3 до 11, более предпочтительно, от 5 до 9 и, наиболее предпочтительно, от 7 до 8. Следует учитывать, что применение некоторых из вышеупомянутых вспомогательных средств, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая дозировка соединений может варьировать в соответствии, например, с конкретным применением, для которого проводится лечение, способом введения соединения, здоровьем и состоянием больного, а также решением лечащего врача. Пропорция или концентрация соединения, описываемого в настоящем документе, в фармацевтической композиции может варьировать в зависимости от ряда факторов, в том числе от дозировки, химических характеристик (например, гидрофобности) и пути введения. Например, соединения, описываемые в настоящем документе, могут быть обеспечены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% масса/объем соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз представляют собой от приблизительно 1 мкг/кг до приблизительно 1 г/кг массы тела в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления диапазон дозы составляет от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных факторов, как тип и степень прогрессирования заболевания или нарушения, общее состояние здоровья конкретного больного, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного средства и путь его введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы из кривых доза-ответ, полученных с помощью тест-систем на *in vitro* или животной модели.

Соединения, описываемые в настоящем документе, также могут быть составлены в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными ингредиентами, которые могут включать в себя любое фармацевтическое средство, такое как противовирусные средства, вакцины, антитела, усилители иммунитета, иммуносупрессанты, противовоспалительные средства и т.п.

ПРИМЕРЫ

Общие методики синтеза

Доступно множество ссылок, в которых представлены общеизвестные схемы и условия химического синтеза, применимые для синтеза раскрытых соединений (см., например, Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001; или Vogel, A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis, Fourth Edition, New York: Longman, 1978).

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть очищены любым из способов, известных из уровня техники, включая хроматографические методы, такие как HPLC, препаративная тонкослойная хроматография, колоночная флэш-хроматография и ионообменная хроматография. Может быть использована любая подходящая неподвижная фаза, включая прямую и обращенную фазы, а также ионообменные смолы. Наиболее часто раскрытые соединения очищают методом хроматографии на силикагеле и/или оксиде алюминия (см., например, Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2nd Edition, ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; и Thin Layer Chromatography, ed E. Stahl, Springer-Verlag, New York, 1969).

В процессе получения соединений согласно настоящему изобретению, может быть необходимо и/или желательно защищать чувствительные или реакционно-способные группы любой из рассматриваемых молекул. Это может быть достигнуто посредством использования традиционных защитных групп, таких как описанные в стандартных работах, а именно в J. F. W. McOmie, «Protective Groups in Organic Chemistry», Plenum Press, London and New York 1973; в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, «Protective Groups in Organic Synthesis», Third edition, Wiley, New York 1999; в «The Peptides»; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981; в «Methoden der organischen Chemie», Houben-Weyl, 4th edition, Vol. 15/l, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974; в H.-D. Jakubke and H. Jescheit, «Aminosauren, Peptide, Proteine», Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, и/или в Jochen Lehmann, «Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate», Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Защитные группы могут быть удалены на удобной последующей стадии с использованием способов, известных в данной области техники.

Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут быть получены с использованием методик, известных среднему специалисту в данной области техники и описанных в настоящем документе. Например, соединения структурной формулы (I) могут быть получены в соответствии со схемами 1-3 или аналогичными схемами синтеза.

Специалист в данной области техники может адаптировать последовательности реакций, представленные на Схемах 1 и 2, для удобства получения требуемой целевой молекулы. Вне всякого сомнения, в определенных ситуациях, специалист в данной области техники будет использовать различные реагенты для внесения изменений в одну или несколько отдельных стадий или использовать защищенные версии определенных заместителей. Кроме того, специалисту в данной области техники будет очевидно, что соединения структурных формул (I)–(III) могут быть все синтезированы с использованием различных путей.

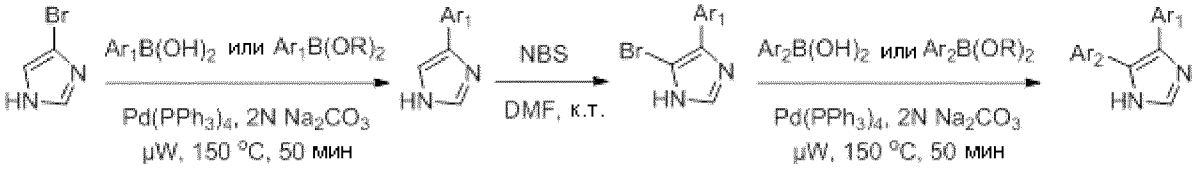
Соединения, подходящие для использования в раскрытых в настоящем изобретении фармацевтических композициях, включают в себя соединения, представленные выше в Таблице А. Указанные соединения могут быть получены в соответствии с общими схемами, описанными выше, например, с использованием методики, сходной с описанной ниже в разделе «Примеры».

Последующие примеры предназначены для дополнительной иллюстрации определенных вариантов осуществления и не предназначены для ограничения объема соединений, раскрытых в настоящем изобретении.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Синтез и охарактеризование

Схема 1: Общий синтез 4,5-диарилимидазолов



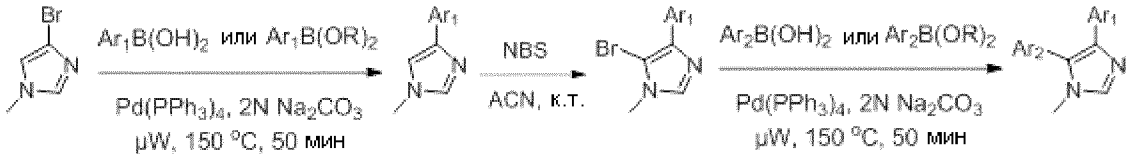
Стадия 1: Раствор 4-бром-1*H*-имидазола (1,0 г, 6,8 ммоль), (4-фтор-3-метилфенил)бороновой кислоты (1,1 г, 7,1 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)-палладия(0) (0,63 г, 0,55 ммоль) и водного Na_2CO_3 (2 М, 4 мл, 8,0 ммоль) в смеси DME/EtOH/H_2O (7/3/2, 10 мл) вакуумировали, а затем обратно заполняли азотом (три цикла). Полученную реакционную смесь затем облучали в микроволновом реакторе при 150°С в течение 50 мин, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением черного остатка. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, элюируя MeOH/DCM, с получением 4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазола (1,1 г, 92%). MS *m/e*: 177 $(M+H)^+$.

Стадия 2: К раствору 4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазола (1,1 г, 6,2 ммоль) в DMF (10 мл) при комнатной температуре добавляли *N*-бромсукцинимид (1,2 г, 6,7

ммоль). Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем по каплям переносили в перемешанный раствор воды со льдом (50 мл). Полученный желтый осадок фильтровали, промывали водой и сушили в условиях вакуума в течение ночи с получением 5-бром-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазола (1,2 г, 74%). MS *m/e*: 255 $(M+H)^+$.

Стадия 3: Дегазированный раствор 5-бром-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазола (50 мг, 0,2 ммоль), индазол-5-бороновой кислоты пинаколового эфира (60 мг, 0,25 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (25 мг, 0,02 ммоль) и водного Na_2CO_3 (2 М, 0,3 мл) в смеси DME/EtOH/H_2O (7/3/2, 1,0 мл) облучали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 50 мин. Реакционную смесь затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением черного остатка, который очищали методом HPLC с получением 5-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазола. MS *m/e*: 293 $(M+H)^+$.

Схема 2: Общий синтез 1-метил-4,5-диарилимидазолов



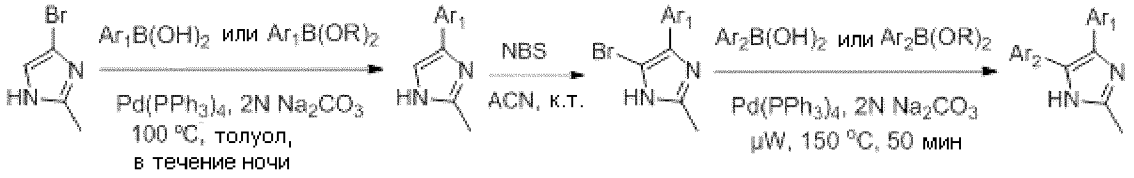
Стадия 1: Раствор 4-бром-1-метил-1*H*-имидазол (1,0 г, 6,2ммоль), (4-фтор-3-метилфенил)бороновой кислоты (1,0 г, 6,5 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)-палладия(0) (0,6 г, 0,52 ммоль) и водного Na_2CO_3 (2 М,4 мл, 8,0 ммоль) в смеси DME/EtOH/H_2O (7/3/2, 10 мл) вакуумировали, а затем обратно заполняли азотом (три цикла). Полученную реакционную смесь затем облучали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 50 мин, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением черного остатка, который очищали методом колоночной хроматографии, элюируя MeOH/DCM, с получением 4-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазола (0,6 г, 51%). MS *m/e*: 191 $(M+H)^+$.

Стадия 2: К раствору 4-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазола (0,6 г, 3,2 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при комнатной температуре добавляли *N*-бромсукцинимид (0,62 г, 3,5 ммоль). Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем по каплям переносили в перемешанный раствор воды со льдом (50 мл). Полученный желтый осадок фильтровали, промывали водой и сушили в условиях вакуума в течение ночи с

получением 5-бром-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазола (0,6 г, 71%). MS *m/e*: 269 $(M+H)^+$.

Стадия 3: Дегазированный раствор 5-бром-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазола (50 мг, 0,2 ммоль), индазол-5-бороновой кислоты пинаколового эфира (60 мг, 0,25 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (25 мг, 0,02 ммоль) и водного Na_2CO_3 (2 М, 0,3 мл) в смеси DME/EtOH/H_2O (7/3/2, 1,0 мл) облучали в микроволновом реакторе при 150°С в течение 50 мин. Реакционную смесь затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением черного остатка, который очищали методом HPLC с получением 5-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазола. MS *m/e*: 307 $(M+H)^+$.

Схема 3: Общий синтез 2-метил-4,5-диарилимидазолов



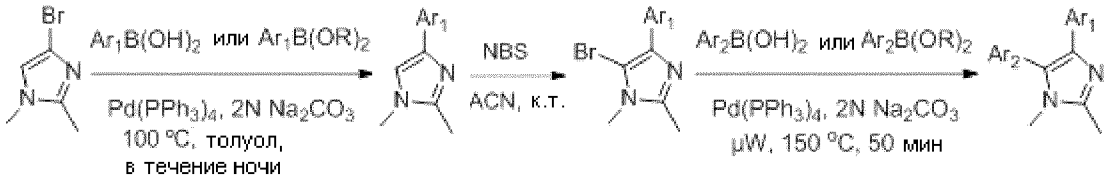
Стадия 1: Раствор 4-бром-2-метил-1*H*-имидазола (1,0 г, 6,2 ммоль), (4-фтор-3-метилфенил)бороновой кислоты (1,1 г, 7,1 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)-палладия(0) (0,33 г, 0,3 ммоль) в смеси водного раствора Na_2CO_3 (2 М, 10 мл, 20 ммоль) и толуола (10 мл) вакуумировали, а затем обратно заполняли азотом (три цикла). Полученную реакционную смесь затем оставляли перемешиваться при 100°С в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением черного остатка. Путем очистки методом колоночной хроматографии, элюируя MeOH/DCM, получали 4-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-1*H*-имидазол (1,1 г, 93%). MS *m/e*: 191 $(M+H)^+$.

Стадия 2: К раствору 4-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-1*H*-имидазола (1,1 г, 5,8 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (0,62 г, 3,5 ммоль). Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем по каплям переносили в перемешанный раствор воды со льдом (50 мл). Полученный желтый осадок фильтровали, промывали водой и сушили в условиях вакуума в течение ночи с получением 5-бром-4-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-1*H*-имидазола в виде желтого твердого вещества (0,89 г, 57%). MS *m/e*: 269 $(M+H)^+$.

Стадия 3: Дегазированный раствор 5-бром-4-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-1*H*-имидазола (50 мг, 0,2 ммоль), индазол-5-бороновой кислоты пинаколового эфира (60 мг, 0,25 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (25 мг, 0,02 ммоль) и водного

Na_2CO_3 (2 M, 0,3 мл) в смеси DME/EtOH/H_2O (7/3/2, 1,0 мл) облучали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 50 мин. Реакционную смесь затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением черного остатка, который очищали методом HPLC с получением 5-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазола. MS *m/e*: 307 $(M+H)^+$.

Схема 4: Общий синтез 1,2-диметил-4,5-диарилимидазолов

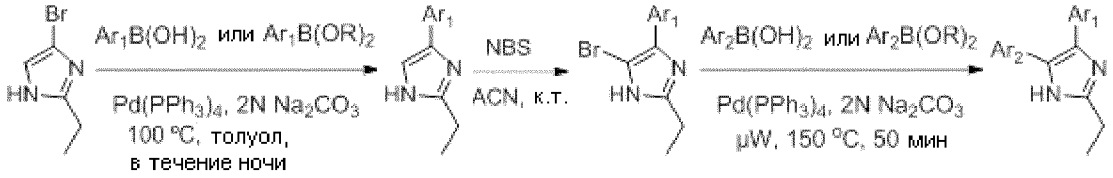


Стадия 1: Раствор 4-бром-1,2-диметил-1*H*-имидазола (1,0 г, 5,7 ммоль), (4-фтор-3-метилфенил)бороновой кислоты (0,92 г, 6,0 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)-палладия(0) (0,33 г, 0,3 ммоль) и водного Na_2CO_3 (2 M, 10 мл, 20 ммоль) в толуоле (10 мл) вакуумировали, а затем обратно заполняли азотом (три цикла). Полученную реакционную смесь затем оставляли перемешиваться при 100°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением черного остатка. Путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя MeOH/DCM, получали 4-(4-фтор-3-метилфенил)-1,2-диметил-1*H*-имидазол (0,88 г, 75%). MS *m/e*: 205 $(M+H)^+$.

Стадия 2: К раствору 4-(4-фтор-3-метилфенил)-1,2-диметил-1*H*-имидазола (0,88 г, 4,3 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (0,81 г, 4,5 ммоль). Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем по каплям переносили в перемешанный раствор воды со льдом (50 мл). Полученный белый осадок фильтровали, промывали водой и сушили в условиях вакуума в течение ночи с получением 5-бром-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1,2-диметил-1*H*-имидазола (0,94 г, 77%). MS *m/e*: 283 $(M+H)^+$.

Стадия 3: Дегазированный раствор 5-бром-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1,2-диметил-1*H*-имидазола (50 мг, 0,2 ммоль), индазол-5-бороновой кислоты пинаколового эфира (60 мг, 0,25 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (25 мг, 0,02 ммоль) и водного Na_2CO_3 (2 M, 0,3 мл) в смеси DME/EtOH/H_2O (7/3/2, 1,0 мл) облучали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 50 мин. Реакционную смесь затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением черного остатка, который очищали методом HPLC с получением 5-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1,2-диметил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазола. MS *m/e*: 321 $(M+H)^+$.

Схема 5: Общий синтез 2-этил-4,5-диарилимидазолов

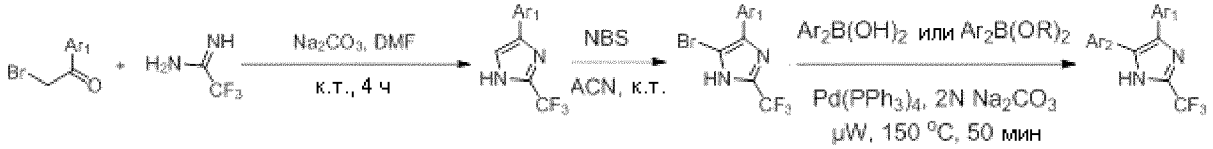


Стадия 1: Раствор 4-бром-2-этил-1*H*-имидазола (1,0 г, 5,7 ммоль), (4-фтор-3-метилфенил)бороновой кислоты (0,97 г, 6,3 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)-палладия(0) (0,33 г, 0,3 ммоль) и водного Na_2CO_3 (2 М, 10 мл, 20 ммоль) в толуоле (10 мл) вакуумировали, а затем обратно заполняли азотом (три цикла). Полученную реакционную смесь затем оставляли перемешиваться при 100ºС в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением черного остатка. Путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя MeOH/DCM, получали 2-этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол в виде бесцветного масла (0,95 г, 81%). MS *m/e*: 205 $(M+H)^+$.

Стадия 2: К раствору 4-(4-фтор-3-метилфенил)-2-этил-1*H*-имидазола (0,95 г, 4,7 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (0,87 г, 4,9 ммоль). Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали, и добавляли воду (30 мл) и дихлорметан (30 мл). Органический слой затем разделяли, водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл), сушили ($MgSO_4$) и подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя MeOH/DCM, с получением 5-бром-2-этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазола (0,34 г, 26%). MS *m/e*: 283 $(M+H)^+$.

Стадия 3: Дегазированный раствор 5-бром-4-(4-фтор-3-метилфенил)-2-этил-1*H*-имидазола (50 мг, 0,2 ммоль), индазол-5-бороновой кислоты пинаколового эфира (60 мг, 0,25 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (25 мг, 0,02 ммоль) и водного Na_2CO_3 (2 М, 0,3 мл) в смеси DME/EtOH/H_2O (7/3/2, 1,0 мл) облучали в микроволновом реакторе при 150°С в течение 50 мин. Реакционную смесь затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением черного остатка, который очищали методом HPLC с получением 5-(2-этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазола. MS *m/e*: 321 $(M+H)^+$.

Схема 6: Общий синтез 4,5-диарил-2-трифторметилимидазолов

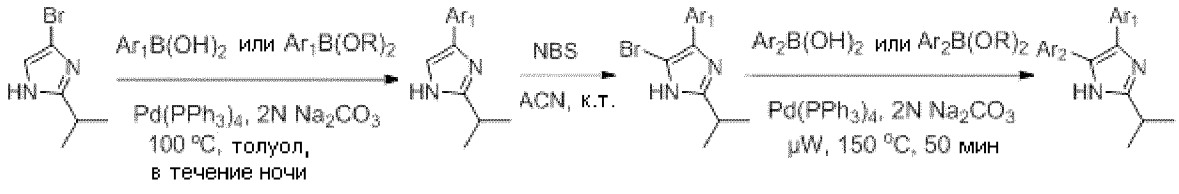


Стадия 1: К раствору 2-бром-3′-фторацетофенона (1,0 г, 4,3 ммоль) в 10 мл *N*,*N*-диметилформамида добавляли свободное основание 2,2,2-трифторацетимидамида (3 г, 26,8 ммоль). Полученный раствор оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 4 ч, после чего добавляли этилацетат (30 мл). Полученный органический слой затем промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и сушили над сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле с получением 4-(3-хлорфенил)-2-(трифторметил)-1*H*-имидазола (0,38 г, 36%). MS *m/e*: 247 $(M+H)^+$.

Стадия 2: К раствору 4-(3-хлорфенил)-2-(трифторметил)-1*H*-имидазола (0,38 г, 1,5 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (0,33 г, 1,9 ммоль). Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали, и добавляли воду (30 мл) и дихлорметан (30 мл). Органический слой затем разделяли, водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл), сушили ($MgSO_4$) и подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя MeOH/DCM, с получением 5-бром-4-(3-хлорфенил)-2-(трифторметил)-1*H*-имидазола (0,25 г, 50%). MS *m/e*: 325 $(M+H)^+$.

Стадия 3: Дегазированный раствор 5-бром-4-(3-хлорфенил)-2-(трифторметил)-1*H*-имидазола (35 мг, 0,1 ммоль), 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина (32 мг, 0,13 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)-палладия(0) (25 мг, 0,02 ммоль) и водного Na_2CO_3 (2 М, 0,3 мл) в смеси DME/EtOH/H_2O (7/3/2, 1,0 мл) облучали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 30 мин. Реакционную смесь затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением черного остатка, который очищали методом HPLC с получением 6-(4-(3-хлорфенил)-2-(трифторметил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина. MS *m/e*: 364 $(M+H)^+$.

Схема 7: Общий синтез 4,5-диарил-2-изопропилимидазолов

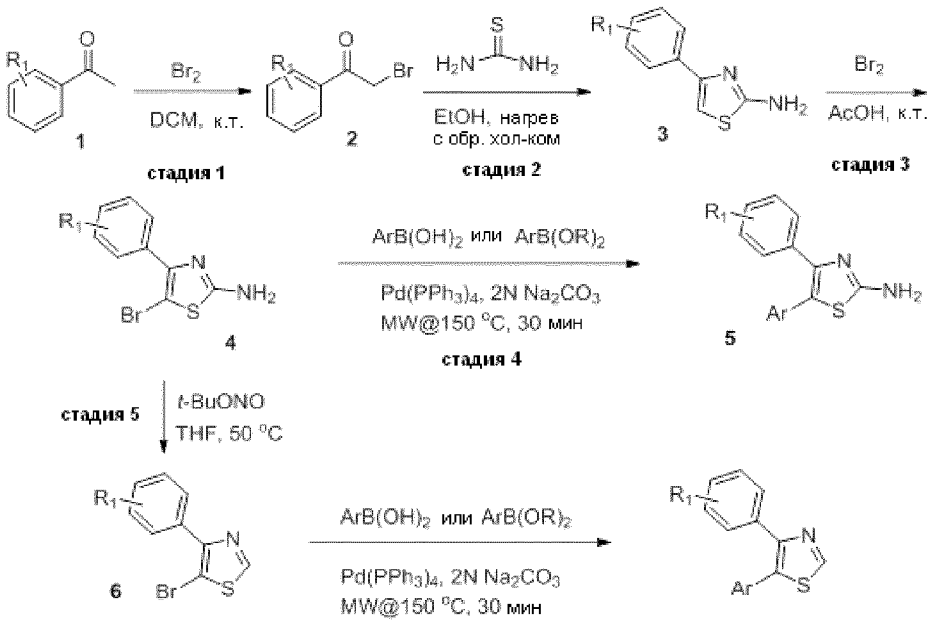


Стадия 1: Раствор 4-бром-2-изопропил-1*H*-имидазола (1,0 г, 5,3 ммоль), *м*-толилбороновой кислоты (1,2 г, 8,8 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,33 г, 0,3 ммоль) и водного Na_2CO_3 (4 М, 10 мл, 40 ммоль) в толуоле (20 мл) вакуумировали, а затем обратно заполняли азотом (три цикла). Полученную реакционную смесь затем оставляли перемешиваться при 100°С в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением черного остатка. Путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя MeOH/DCM, получали 2-изопропил-4-(*м*-толил)-1*H*-имидазол в виде желтого масла (0,43 г, 41%). MS *m/e*: 201 $(M+H)^+$.

Стадия 2: К раствору 2-изопропил-4-(*м*-толил)-1*H*-имидазола (0,43 г, 2,1 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (0,42 г, 2,4 ммоль). Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали, и добавляли воду (30 мл) и дихлорметан (30 мл). Органический слой затем разделяли, водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл), сушили ($MgSO_4$) и подвергали хроматографии на силикагеле, элюируя MeOH/DCM, с получением 5-бром-2-изопропил-4-(*м*-толил)-1*H*-имидазола (0,45 г, 75%). MS *m/e*: 279 $(M+H)^+$.

Стадия 3: Дегазированный раствор 5-бром-2-изопропил-4-(*м*-толил)-1*H*-имидазола (50 мг, 0,18 ммоль), 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (55 мг, 0,22 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)-палладия(0) (25 мг, 0,02 ммоль) и водного Na_2CO_3 (2 М, 0,3 мл) в смеси DME/EtOH/H_2O (7/3/2, 1,0 мл) облучали в микроволновом реакторе при 150°С в течение 50 мин. Реакционную смесь затем сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением черного остатка, который очищали методом HPLC с получением 6-(2-изопропил-4-(*м*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина. MS *m/e*: 318 $(M+H)^+$.

Схема 8: Общий синтез тиазолов



Стадия 1: К раствору 2′,4′,5′-трифторацетофенона (2,4 г, 14 ммоль) в дихлорметане (16 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли раствор брома (2,2 г, 13,9 ммоль) в дихлорметане (7 мл). После завершения добавления, полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем, в реакционный сосуд добавляли воду со льдом, и перемешивали смесь в течение 15 мин Органический слой разделяли, промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 2-бром-1-(2,4,5-трифторфенил)этан-1-она в виде бледно-желтого масла (3,0 г, 85%).

Стадия 2: Смесь 2-бром-1-(3-хлорфенил)этан-1-она (0,5 г, 2,1 ммоль) и тиомочевины (0,2 г, 2,3 ммоль) в безводном EtOH (5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. После этого, растворитель удаляли в условиях вакуума, и добавляли насыщенный водный $NaHCO_3$. Смесь затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 4-(3-хлорфенил)тиазол-2-амина в виде твердого вещества (0,4 г, 93%).

Стадия 3: К раствору 4-(3-хлорфенил)тиазол-2-амина (0,4 г, 2,0 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл) при комнатной температуре добавляли бром (0,1 г, 2,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 мин и отверждали. Смесь осторожно подщелачивали добавлением насыщенного водного $NaHCO_3$, а затем экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с

получением остатка, который очищали методом хроматографии, элюируя этилацетатом/гексанами (1/4), с получением 5-бром-4-(3-хлорфенил)тиазол-2-амина в виде белого твердого вещества (0,5 г, 92%).

Стадия 4: Смесь 5-бром-4-(3-хлорфенил)тиазол-2-амина (0,04 г, 0,14 ммоль), 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[*d*]тиазола (0,05 г, 0,18 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (0,02 г, 0,02 ммоль) и 2,0М водного Na_2CO_3 (0,2 мл) в 1,2-диметоксиэтане (1,4 мл), EtOH (0,6 мл) и воде (0,4 мл) облучали микроволнами при 150°C в течение 0,5 ч. Смесь затем концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка, который очищали методом хроматографии, элюируя этилацетатом, с получением 5-(бензо[*d*]тиазол-6-ил)-4-(3-хлорфенил)тиазол-2-амина в виде бледно-белого твердого вещества (0,03 г, 55%).

Стадия 5: Раствор 5-бром-4-(*м*-толил)тиазол-2-амина (0,4 г, 1,6 ммоль) и *трет*-бутилнитрила (0,3 г, 2,4 ммоль) в THF (15 мл) нагревали при 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка, который очищали методом хроматографии, элюируя этилацетатом/гексанами (1/9), с получением 5-бром-4-(*м*-толил)тиазола (0,13 г, 33%).

Соединение 1: 5-(4-Фенил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,01 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,85 (дд, J=1,6, 0,9 Гц, 1H), 7,51 (дт, J=8,7, 1,0 Гц, 1H), 7,47–7,40 (м, 3H), 7,34–7,26 (м, 3H). MS *m/e*: 261 $(M+H)^+$.

Соединение 2: 6-(4-Фенил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,02 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,71 (дд, J=8,5, 0,9 Гц, 1H), 7,62 (кв, J=1,1 Гц, 1H), 7,49–7,41 (м, 2H), 7,37–7,27 (м, 3H), 7,23 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 1H). MS *m/e*: 261 $(M+H)^+$.

Соединение 3: 5-(4-(4-Фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,03 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=1,5, 0,9 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,52 (дт, J=8,7, 1,0 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,7, 1,5 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,24–7,18 (м, 1H), 6,96 (дд, J=9,7, 8,5 Гц, 1H), 2,20 (д, J=1,9 Гц, 3H). MS *m/e*: 293 $(M+H)^+$.

Соединение 4: 6-(4-(4-Фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,02 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,72 (дд, J=8,5, 0,9 Гц, 1H), 7,60 (кв, J=1,1 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=7,5, 1,6 Гц, 1H), 7,28–7,18 (м, 2H), 6,99 (дд, J=9,7, 8,5 Гц, 1H), 2,21 (д, J=1,9 Гц, 3H). MS *m/e*: 293 $(M+H)^+$.

Соединение 5: 6-(4-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,10 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=1,5, 0,9 Гц, 1H),

7,76 (с, 1H), 7,65 (дт, J=8,6, 1,0 Гц, 1H), 7,33–7,27 (м, 2H), 7,12–7,07 (м, 1H), 6,79 (дд, J=9,7, 8,6 Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 2,10 (д, J=1,9 Гц, 3H). MS *m/e*: 307 $(M+H)^+$.

Соединение 6: 5-(4-(4-Хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,04 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=1,6, 0,9 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,54 (дт, J=8,7, 1,0 Гц, 1H), 7,44–7,40 (м, 3H), 7,29 (дт, J=8,8, 2,4, 2,1 Гц, 2H). MS *m/e*: 295 $(M+H)^+$.

Соединение 7: 6-(4-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,50 (с, 1H), 8,16 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=8,3, 0,9 Гц, 1H), 7,61 (кв, J=1,1 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=7,3, 1,5 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,15–7,09 (м, 1H), 6,91 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 2,14 (д, J=1,9 Гц, 3H). MS *m/e*: 295 $(M+H)^+$.

Соединение 8: 6-(4-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,23 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,78 (дд, J=8,3, 0,7 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=1,5, 0,7 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=7,3, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,13–7,03 (м, 1H), 6,80 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 2,11 (д, J=1,9 Гц, 3H). MS *m/e*: 321 $(M+H)^+$.

Соединение 9: 6-(4-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 9,33 (с, 1H), 8,17 (дд, J=8,5, 0,6 Гц, 1H), 8,11 (дд, J=1,7, 0,6 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,52 (дд, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=7,6, 2,3 Гц, 1H), 7,10–7,05 (м, 1H), 6,82 (дд, J=9,7, 8,6 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,12 (д, J=2,1 Гц, 3H). MS *m/e*: 324 $(M+H)^+$.

Соединение 10: 5-(4-(4-Фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,03 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,84 (дд, J=1,6, 0,9 Гц, 1H), 7,52 (дт, J=8,7, 1,0 Гц, 1H), 7,49–7,36 (м, 3H), 7,10–6,98 (м, 2H). MS *m/e*: 279 $(M+H)^+$.

Соединение 11: 6-(4-(4-Фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,02 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,72 (дд, J=8,4, 0,9 Гц, 1H), 7,60 (кв, J=1,1 Гц, 1H), 7,50–7,40 (м, 2H), 7,20 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,13–7,00 (м, 2H). MS *m/e*: 279 $(M+H)^+$.

Соединение 12: 6-(4-(4-Фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,12 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,62 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,60 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,53-7,37 (м, 2H), 7,32 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,16–6,91 (м, 2H), 3,83 (с, 3H). MS *m/e*: 293 $(M+H)^+$.

Соединение 13: 6-(4-(4-Фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 9,22 (с, 1H), 8,12 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,58 (дд, J=8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,51–7,37 (м, 2H), 7,13–7,04 (м, 2H). MS *m/e*: 296 $(M+H)^+$.

Соединение 14: 6-(4-(4-Фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,52 (дд, J=1,7, 1,0 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,83 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,54–7,41 (м, 3H), 7,29 (дд, J=9,4, 1,7 Гц, 1H), 7,18–7,07 (м, 2H). MS *m/e*: 279 $(M+H)^+$.

Соединение 15: 5-(4-(*м*-Толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,02 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,86 (дд, J=1,6, 0,9 Гц, 1H), 7,51 (дт, J=8,7, 0,9 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=8,6, 1,6 Гц, 1H), 7,31–7,28 (м, 1H), 7,23–7,15 (м, 2H), 7,13–7,09 (м, 1H), 2,27 (с, 3H). MS *m/e*: 275 $(M+H)^+$.

Соединение 16: 6-(4-(*м*-Толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,02 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,70 (дд, J=8,4, 0,9 Гц, 1H), 7,63 (кв, J=1,1 Гц, 1H), 7,32–7,28 (м, 1H), 7,26–7,19 (м, 3H), 7,16–7,08 (м, 1H), 2,29 (с, 3H). MS *m/e*: 275 $(M+H)^+$.

Соединение 17: 1-Метил-6-(4-(*м*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,11 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,63 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,30 (ушир. с, 1H), 7,21–7,17 (м, 2H), 7,13–7,07 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,27 (с, 3H). MS *m/e*: 289 $(M+H)^+$.

Соединение 18: 6-(4-(*м*-Толил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. MS *m/e*: 292 $(M+H)^+$.

Соединение 19: 6-(4-(*м*-Толил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,50 (дд, J=1,7, 1,0 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,80 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,33–7,26 (м, 2H), 7,24–7,19 (м, 2H), 7,16–7,12 (м, 1H), 2,29 (с, 3H). MS *m/e*: 275 $(M+H)^+$.

Соединение 20: 6-(4-(*м*-Толил)-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,82 (с, 2H), 8,19 (дд, J=1,8, 0,7 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=8,8, 0,7 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=8,9, 1,8 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,36–7,15 (м, 4H), 2,32 (с, 3H). MS *m/e*: 287 $(M+H)^+$.

Соединение 21: 6-(4-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,93 (кв, J=1,9 Гц, 2H), 8,17 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,78 (дд, J=8,7, 1,9 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,09 (ддд, J=7,6, 4,9, 2,3 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=9,5, 8,6 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,13 (д, J=2,1 Гц, 3H). MS *m/e*: 319 $(M+H)^+$.

Соединение 22: 5-(4-(3-Хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,04 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=1,6, 0,9 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,55 (дт, J=8,8, 1,0 Гц, 1H), 7,49–7,47 (м, 1H), 7,41 (дд, J=8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,36–7,31 (м, 1H), 7,26–7,21 (м, 2H). MS *m/e*: 295 $(M+H)^+$.

Соединение 23: 6-(4-(3-Хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,05 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,77 (дд, J=8,4, 0,7 Гц, 1H), 7,61 (кв, J=1,1 Гц, 1H), 7,51–7,47 (м, 1H), 7,38–7,33 (м, 1H), 7,29–7,26 (м, 2H), 7,21 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 1H). MS *m/e*: 295 $(M+H)^+$.

Соединение 24: 6-(4-(3-Хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,15 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,65 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,51–7,48 (м, 1H), 7,37–7,30 (м, 2H), 7,28–7,24 (м, 2H), 3,85 (с, 3H). MS *m/e*: 309 $(M+H)^+$.

Соединение 25: 6-(4-(3-Хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 9,23 (с, 1H), 8,13 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,58 (дд, J=8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,50–7,44 (м, 1H), 7,36–7,25 (м, 3H). MS *m/e*: 312 $(M+H)^+$.

Соединение 26: 6-(4-(3-Хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,55 (ушир. с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,60 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,55 (д, J=9,4 Гц, 1H), 7,51 (т, J=1,5 Гц, 1H), 7,38–7,27 (м, 4H). MS *m/e*: 295 $(M+H)^+$.

Соединение 27: 5-(4-(3-Фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 279 $(M+H)^+$.

Соединение 28: 6-(4-(3-Фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 279 $(M+H)^+$.

Соединение 29: 6-(4-(3-Фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,13 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,65–7,63 (м, 2H), 7,35–7,13 (м, 4H), 7,02–6,91 (м, 1H), 3,83 (с, 3H). MS *m/e*: 293 $(M+H)^+$.

Соединение 30: 6-(4-(3-Фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 9,28 (с, 1H), 8,17 (дд, J=1,7, 0,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,63 (дд, J=8,6, 1,6 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,1, 6,0 Гц, 1H), 7,26 (дт, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,24–7,19 (м, 1H), 7,09–7,02 (м, 1H). MS *m/e*: 296 $(M+H)^+$.

Соединение 31: 5-(4-(3,4-Дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,06 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=1,6, 0,9 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,56 (дт, J=8,7, 1,0 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,7, 1,6 Гц, 1H), 7,37–7,27 (м, 1H), 7,24–7,10 (м, 2H). MS *m/e*: 297 $(M+H)^+$.

Соединение 32: 6-(4-(3,4-Дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,05 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,77 (дд, J=8,5, 0,6 Гц, 1H), 7,60 (кв, J=1,1 Гц, 1H), 7,39–7,30 (м, 1H), 7,24–7,16 (м, 3H). MS *m/e*: 297 $(M+H)^+$.

Соединение 33: 6-(4-(3,4-Дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,15 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,66 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=1,7, 0,7 Гц, 1H), 7,38–7,29 (м, 2H), 7,25–7,10 (м, 2H), 3,86 (с, 3H). MS *m/e*: 311 $(M+H)^+$.

Соединение 34: 6-(4-(3,4-Дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 9,25 (с, 1H), 8,13 (дд, J=1,7, 0,6 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=8,6, 0,6 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,58 (дд, J=8,5, 1,7 Гц, 1H), 7,39–7,28 (м, 1H), 7,25–7,16 (м, 2H). MS *m/e*: 314 $(M+H)^+$.

Соединение 35: 6-(4-(3,4-Дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,55 (дд, J=1,8, 1,0 Гц, 1H), 7,89–7,83 (м, 2H), 7,59 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,55 (дт, J=9,4, 0,9 Гц, 1H), 7,42–7,34 (м, 1H), 7,29 (дд, J=9,4, 1,6 Гц, 1H), 7,26–7,21 (м, 2H). MS *m/e*: 297 $(M+H)^+$.

Соединение 36: 6-(4-(3,4-Дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,84 (дд, J=4,4, 1,7 Гц, 1H), 8,31 (дд, J=8,5, 0,9 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,01 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,79 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,3, 4,3 Гц, 1H), 7,41–7,32 (м, 1H), 7,26–7,19 (м, 2H). MS *m/e*: 308 $(M+H)^+$.

Соединение 37: 6-(4-(4-Фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,91 (дд, J=4,4, 1,7 Гц, 1H), 8,38 (дд, J=8,5, 0,9 Гц, 1H), 8,11 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,69 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=8,3, 4,3 Гц, 1H), 7,29 (ддд, J=7,6, 2,3, 0,9 Гц, 1H), 7,10–7,05 (м, 1H), 6,81 (дд, J=9,7, 8,6 Гц, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,10 (д, J=1,9 Гц, 3H). MS *m/e*: 318 $(M+H)^+$.

Соединение 38: 6-(4-(4-Фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,80 (дд, J=4,3, 1,7 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=8,5, 0,9 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,95 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,78 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,4, 4,4 Гц, 1H), 7,48–7,42 (м, 2H), 7,14–7,04 (м, 2H). MS *m/e*: 290 $(M+H)^+$.

Соединение 39: 6-(4-(3-Хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,82 (дд, J=4,3, 1,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,02 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,78 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,56–7,46 (м, 3H), 7,34–7,28 (м, 2H). MS *m/e*: 306 $(M+H)^+$.

Соединение 40: 6-(4-(3-Фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,82 (дд, J=4,3, 1,7 Гц, 1H), 8,29 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,0 Гц,

1H), 7,98 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,79 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,3, 4,3 Гц, 1H), 7,36–7,28 (м, 1H), 7,28–7,16 (м, 2H), 7,08–7,01 (м, 1H). MS *m/e*: 290 $(M+H)^+$.

Соединение 41: 5-(1-Метил-4-(*м*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,08 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,80–7,73 (м, 2H), 7,63 (дт, J=8,6, 1,0 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,27–7,24 (м, 1H), 7,12–7,05 (м, 1H), 7,04 (дд, J=8,7, 7,6 Гц, 1H), 6,96–6,91 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,16 (с, 3H). MS *m/e*: 289 $(M+H)^+$.

Соединение 42: 6-(1-Метил-4-(*м*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,15 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=8,4, 0,9 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,54 (кв, J=1,1 Гц, 1H), 7,30–7,27 (м, 1H), 7,14 (дд, J=8,3, 1,3 Гц, 1H), 7,12–7,09 (м, 1H), 7,02 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,00–6,95 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,21 (с, 3H). MS *m/e*: 289 $(M+H)^+$.

Соединение 43: 1-Метил-6-(1-метил-4-(*м*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,23 (с, 1H), 7,81–7,78 (м, 2H), 7,59 (дд, J=1,6, 0,7 Гц, 1H), 7,32–7,29 (м, 1H), 7,27 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,12–7,07 (м, 1H), 7,02 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,98–6,42 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 2,20 (с, 3H). MS *m/e*: 303 $(M+H)^+$.

Соединение 44: 6-(1-Метил-4-(*м*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 9,33 (с, 1H), 8,17 (дд, J=8,4, 0,6 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=1,7, 0,6 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,52 (дд, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,29–7,26 (м, 1H), 7,10–6,97 (м, 3H), 3,60 (с, 3H), 2,20 (с, 3H). MS *m/e*: 306 $(M+H)^+$.

Соединение 45: 6-(1-Метил-4-(*м*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин. MS *m/e*: 289 $(M+H)^+$.

Соединение 46: 6-(1-Метил-4-(*м*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин. MS *m/e*: 300 $(M+H)^+$.

Соединение 47: 6-(1-Метил-4-(*м*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин. MS *m/e*: 301 $(M+H)^+$.

Соединение 48: -(4-(4-Фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 293 $(M+H)^+$.

Соединение 49: 6-(4-(4-Фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 293 $(M+H)^+$.

Соединение 50: 6-(4-(4-Фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол. MS *m/e*: 307 $(M+H)^+$.

Соединение 51: 6-(4-(4-Фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. MS *m/e*: 310 $(M+H)^+$.

Соединение 52: 5-(4-(4-Фтор-3-метилфенил)-1,2-диметил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 321 $(M+H)^+$.

Соединение 53: 6-(4-(4-Фтор-3-метилфенил)-1,2-диметил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 321 $(M+H)^+$.

Соединение 54: 6-(4-(4-Фтор-3-метилфенил)-1,2-диметил-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол. MS *m/e*: 335 $(M+H)^+$.

Соединение 55: 6-(4-(4-Фтор-3-метилфенил)-1,2-диметил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. MS *m/e*: 338 $(M+H)^+$.

Соединение 56: 5-(1,2-Диметил-4-(*м*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 303 $(M+H)^+$.

Соединение 57: 6-(1,2-Диметил-4-(*м*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 303 $(M+H)^+$.

Соединение 58: 6-(1,2-Диметил-4-(*м*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол. MS *m/e*: 317 $(M+H)^+$.

Соединение 59: 6-(1,2-Диметил-4-(*м*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. MS *m/e*: 320 $(M+H)^+$.

Соединение 60: 5-(4-(3-Хлорфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 309 $(M+H)^+$.

Соединение 61: 6-(4-(3-Хлорфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 309 $(M+H)^+$.

Соединение 62: 6-(4-(3-Хлорфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол. MS *m/e*: 323 $(M+H)^+$.

Соединение 63: 6-(4-(3-Хлорфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. MS *m/e*: 326 $(M+H)^+$.

Соединение 64: 5-(4-(3,4-Дифторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 311 $(M+H)^+$.

Соединение 65: 6-(4-(3,4-Дифторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 311 $(M+H)^+$.

Соединение 66: 6-(4-(3,4-Дифторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол. MS *m/e*: 325 $(M+H)^+$.

Соединение 67: 6-(4-(3,4-Дифторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. MS *m/e*: 328 $(M+H)^+$.

Соединение 68: 6-(4-(3,4-Дифторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин. MS *m/e*: 323 $(M+H)^+$.

Соединение 69: 5-(4-(4-Метоксифенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 305 $(M+H)^+$.

Соединение 70: 6-(4-(4-Метоксифенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 305 $(M+H)^+$.

Соединение 71: 5-(4-(4-Фтор-3-метилфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 307 $(M+H)^+$.

Соединение 72: 6-(4-(4-Фтор-3-метилфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 307 $(M+H)^+$.

Соединение 73: 6-(4-(4-Фтор-3-метилфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. MS *m/e*: 324 $(M+H)^+$.

Соединение 74: 6-(4-(4-Фтор-3-метилфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин. MS *m/e*: 307 $(M+H)^+$.

Соединение 75: 6-(4-(4-Фтор-3-метилфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,82 (дд, J=4,4, 1,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,02 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,95 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=8,9, 2,0 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,3, 4,3 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=7,5, 2,1 Гц, 1H), 7,27–7,22 (м, 1H), 7,03 (дд, J=9,7, 8,5 Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,25 (д, J=1,5 Гц, 3H). MS *m/e*: 318 $(M+H)^+$.

Соединение 76: 6-(4-(4-Фтор-3-метилфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин. MS *m/e*: 319 $(M+H)^+$.

Соединение 77: 5-(4-(4-Фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 293 $(M+H)^+$.

Соединение 78: 6-(4-(4-Фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 293 $(M+H)^+$.

Соединение 79: 6-(4-(4-Фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол. MS *m/e*: 307 $(M+H)^+$.

Соединение 80: 6-(4-(4-Фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. MS *m/e*: 310 $(M+H)^+$.

Соединение 81: 6-(4-(4-Фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин. MS *m/e*: 293 $(M+H)^+$.

Соединение 82: 6-(4-(4-Фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин. MS *m/e*: 305 $(M+H)^+$.

Соединение 83: 5-(4-(3,4-Дифторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 311 $(M+H)^+$.

Соединение 84: 6-(4-(3,4-Дифторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 311 $(M+H)^+$.

Соединение 85: 6-(4-(3,4-Дифторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол. MS *m/e*: 325 $(M+H)^+$.

Соединение 86: 6-(4-(3,4-Дифторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. MS *m/e*: 328 $(M+H)^+$.

Соединение 87: 6-(4-(3,4-Дифторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин. MS *m/e*: 311 $(M+H)^+$.

Соединение 88: 6-(4-(3,4-Дифторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин. MS *m/e*: 322 $(M+H)^+$.

Соединение 89: 6-(4-(3,4-Дифторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин. MS *m/e*: 323 $(M+H)^+$.

Соединение 90: 5-(2-Метил-4-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 329 $(M+H)^+$.

Соединение 91: 6-(2-Метил-4-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 329 $(M+H)^+$.

Соединение 92: 6-(2-Метил-4-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин. MS *m/e*: 330 $(M+H)^+$.

Соединение 93: 6-(2-Метил-4-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. MS *m/e*: 346 $(M+H)^+$.

Соединение 94: 6-(2-Метил-4-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин. MS *m/e*: 329 $(M+H)^+$.

Соединение 95: 6-(2-Метил-4-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин. MS *m/e*: 340 $(M+H)^+$.

Соединение 96: 6-(2-Метил-4-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин. MS *m/e*: 341 $(M+H)^+$.

Соединение 97: 5-(2-Метил-4-(2,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 329 $(M+H)^+$.

Соединение 98: 6-(2-Метил-4-(2,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин. MS *m/e*: 330 $(M+H)^+$.

Соединение 99: 6-(2-Метил-4-(2,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. MS *m/e*: 346 $(M+H)^+$.

Соединение 100: 6-(2-Метил-4-(2,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин. MS *m/e*: 340 $(M+H)^+$.

Соединение 101: 5-(4-(3-Хлорфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 309 $(M+H)^+$.

Соединение 102: 6-(4-(3-Хлорфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 309 $(M+H)^+$.

Соединение 103: 6-(4-(3-Хлорфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин. MS *m/e*: 310 $(M+H)^+$.

Соединение 104: 6-(4-(3-Хлорфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин. MS *m/e*: 309 $(M+H)^+$.

Соединение 105: 6-(4-(3-Хлорфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин. MS *m/e*: 320 $(M+H)^+$.

Соединение 106: 5-(2-Этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 321 $(M+H)^+$.

Соединение 107: 6-(2-Этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 321 $(M+H)^+$.

Соединение 108: 6-(2-Этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин. MS *m/e*: 322 $(M+H)^+$.

Соединение 109: 6-(2-Этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. MS *m/e*: 338 $(M+H)^+$.

Соединение 110: 6-(2-Этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин. MS *m/e*: 321 $(M+H)^+$.

Соединение 111: 6-(2-Этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин. MS *m/e*: 332 $(M+H)^+$.

Соединение 112: 6-(2-Этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин. MS *m/e*: 333 $(M+H)^+$.

Соединение 113: 5-(2-Этил-4-(*м*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 303 $(M+H)^+$.

Соединение 114: 6-(2-Этил-4-(*м*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 303 $(M+H)^+$.

Соединение 115: 6-(2-Этил-4-(*м*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8,82 (дд, J=1,5, 1,1 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,77–7,67 (м, 2H), 7,33–7,31 (м, 1H), 7,29 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,25–7,19 (м, 2H), 2,85 (кв, J=7,7 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,41 (т, J=7,7 Гц, 3H). MS *m/e*: 304 $(M+H)^+$.

Соединение 116: 6-(2-Этил-4-(*м*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. MS *m/e*: 320 $(M+H)^+$.

Соединение 117: 6-(2-Этил-4-(*м*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин. MS *m/e*: 303 $(M+H)^+$.

Соединение 118: 6-(2-Этил-4-(*м*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин. MS *m/e*: 315 $(M+H)^+$.

Соединение 119: 5-(2-Этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 307 $(M+H)^+$.

Соединение 120: 6-(2-Этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 307 $(M+H)^+$.

Соединение 121: 6-(2-Этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин. MS *m/e*: 308 $(M+H)^+$.

Соединение 122: 6-(2-Этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. MS *m/e*: 324 $(M+H)^+$.

Соединение 123: 6-(2-Этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин. MS *m/e*: 307 $(M+H)^+$.

Соединение 124: 5-(4-(3-Хлорфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 323 $(M+H)^+$.

Соединение 125: 6-(4-(3-Хлорфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин. MS *m/e*: 324 $(M+H)^+$.

Соединение 126: 6-(4-(3-Хлорфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. MS *m/e*: 340 $(M+H)^+$.

Соединение 127: 6-(4-(3-Хлорфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин. MS *m/e*: 323 $(M+H)^+$.

Соединение 128: 6-(4-(3-Хлорфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин. MS *m/e*: 334 $(M+H)^+$.

Соединение 129: 6-(4-(3-Хлорфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин. MS *m/e*: 335 $(M+H)^+$.

Соединение 130: 5-(4-(3,4-Дифторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 325 $(M+H)^+$.

Соединение 131: 6-(4-(3,4-Дифторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 325 $(M+H)^+$.

Соединение 132: 6-(4-(3,4-Дифторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин. MS *m/e*: 326 $(M+H)^+$.

Соединение 133: 6-(4-(3,4-Дифторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. MS *m/e*: 342 $(M+H)^+$.

Соединение 134: 6-(4-(3,4-Дифторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин. MS *m/e*: 325 $(M+H)^+$.

Соединение 135: 6-(4-(3,4-Дифторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин. MS *m/e*: 337 $(M+H)^+$.

Соединение 136: 6-(2-Этил-4-(3-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин. MS *m/e*: 308 $(M+H)^+$.

Соединение 137: 6-(2-Этил-4-(3-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. MS *m/e*: 324 $(M+H)^+$.

Соединение 138: 6-(2-Этил-4-(3-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин. MS *m/e*: 307 $(M+H)^+$.

Соединение 139: 5-(4-(3-Хлор-5-фторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 341 $(M+H)^+$.

Соединение 140: 6-(4-(3-Хлор-5-фторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. MS *m/e*: 358 $(M+H)^+$.

Соединение 141: 6-(4-(3-Хлор-5-фторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин. MS *m/e*: 353 $(M+H)^+$.

Соединение 142: 5-(2-Этил-4-(3-фтор-5-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 321 $(M+H)^+$.

Соединение 143: 6-(2-Этил-4-(3-фтор-5-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 321 $(M+H)^+$.

Соединение 144: 6-(2-Этил-4-(3-фтор-5-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин. MS *m/e*: 322 $(M+H)^+$.

Соединение 145: 6-(2-Этил-4-(3-фтор-5-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. MS *m/e*: 338 $(M+H)^+$.

Соединение 146: 6-(2-Этил-4-(3-фтор-5-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин. MS *m/e*: 321 $(M+H)^+$.

Соединение 147: 6-(2-Этил-4-(3-фтор-5-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин. MS *m/e*: 333 $(M+H)^+$.

Соединение 148: 5-(4-(3,5-Дифторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол. MS *m/e*: 311 $(M+H)^+$.

Соединение 149: 6-(4-(3,5-Дифторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. MS *m/e*: 342 $(M+H)^+$.

Соединение 150: 6-(4-(3-Хлорфенил)-2-(трифторметил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин. MS *m/e*: 364 $(M+H)^+$.

Соединение 151: 6-(4-(4-Фторфенил)-2-(трифторметил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин. MS *m/e*: 348 $(M+H)^+$.

Соединение 152: 6-(2-Изопропил-4-(*м*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин. MS *m/e*: 318 $(M+H)^+$.

Соединение 153: 5-(1H-индазол-6-ил)-4-(*м*-толил)тиазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 9,04 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,12 (м, 4H), 2,24 (с, 3H) м.д.; MS *m/e*: 292 $(M+H)^+$

Соединение 154: 5-(1H-индазол-5-ил)-4-(*м*-толил)тиазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 8,98 (м, 1H), 8,03 (м, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,29 (м, 2H), 7,15 (м, 3H), 2,23 (с, 3H) м.д.; MS *m/e*: 292 $(M+H)^+$

Соединение 155: 4-(4-фтор-3-метилфенил)-5-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)тиазол-2-амин. ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц)) 8,54 (м, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,18 (ушир. с, 2H), 7,13 (м, 1H), 6,96 (м, 2H), 2,14 (с, 3H) м.д.; MS *m/e*: 325 $(M+H)^+$

Соединение 156: 4-(4-фтор-3-метилфенил)-5-(1H-индазол-5-ил)тиазол. ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) 9,14 (м, 1H), 8,08 (м, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,47(м, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,15 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 2,13 (с, 3H) м.д.; MS *m/e*: 310 $(M+H)^+$

Соединение 157: 5-(1H-индазол-5-ил)-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-амин. MS *m/e*: 323 $(M+H)^+$

Соединение 158: 4-(4-фтор-3-метилфенил)-5-(хиноксалин-6-ил)тиазол-2-амин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 8,81 (м, 2H), 7,90 (м, 2H), 7,60 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 2,20 (с, 3H) м.д.; MS *m/e*: 337 $(M+H)^+$

Соединение 159: 4-(4-фтор-3-метилфенил)-5-(1H-индазол-6-ил)тиазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 9,26 (м, 1H), 9,06 (м, 1H), 8,06 (м, 1H), 8,01 (м, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,20 (м, 1H), 6,93 (м, 1H), 2,17 (с, 3H) м.д.; MS *m/e*: 310 $(M+H)^+$

Соединение 160: 4-(4-фтор-3-метилфенил)-5-(1H-индазол-5-ил)тиазол-2-амин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 7,98 (м, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 6,86 (м, 1H), 2,14 (с, 3H) м.д.; MS *m/e*: 325 $(M+H)^+$

Соединение 161: 6-(4-(*м*-толил)тиазол-5-ил)бензо[d]тиазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 9,03 (с, 1H), 8,05 (м, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,93 (м, 1H), 2,16 (с, 3H) м.д.; MS *m/e*: 309 $(M+H)^+$

Соединение 162: 5-(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(4-фтор-3-метилфенил)тиазол-2-амин. ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) 9,35 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 7,95 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,18 (ушир. с, 2H), 7,08 (м, 1H), 6,96 (м, 1H), 2,13 (с, 3H) м.д.; MS *m/e*: 342 $(M+H)^+$

Соединение 163: 5-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-амин. MS *m/e*: 323 ($M+H^+$)

Соединение 164: 4-(3-хлорфенил)-5-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)тиазол-2-амин. MS *m/e*: 327 $(M+H)^+$

Соединение 165: 6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)тиазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 9,27 (м, 1H), 9,06 (м, 1H), 8,08 (м, 1H), 8,02 (м, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,16 (м, 2H), 2,24 (с, 3H) м.д.; MS *m/e*: 327 $(M+H)^+$

Соединение 166: 5-(бензо[*d*]тиазол-6-ил)-4-(3-хлорфенил)тиазол-2-амин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 9,28 (м, 1H), 8,03 (м, 2H), 7,35 (м, 5H) м.д.; MS *m/e*: 344 $(M+H)^+$

Соединение 167: 4-(4-фтор-3-метилфенил)-5-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)тиазол. MS *m/e*: 310 $(M+H)^+$

Соединение 168: 4-(3-хлорфенил)-5-(1H-индазол-5-ил)тиазол-2-амин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 8,00 (м, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,21 (м, 4H) м.д.; MS *m/e*: 327 $(M+H)^+$

Соединение 169: 4-(3-хлорфенил)-5-(хиноксалин-6-ил)тиазол-2-амин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 8,82 (м, 2H), 7,93 (м, 2H), 7,61 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,30 (м, 3H) м.д.; MS *m/e*: 339 $(M+H)^+$

Соединение 170: 4-(4-фторфенил)-5-(хиноксалин-6-ил)тиазол-2-амин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 8,81 (м, 2H), 7,91 (м, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,45 (м, 2H), 7,05 (м, 2H) м.д.; MS *m/e*: 323 $(M+H)^+$

Соединение 171: 5-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-4-(3-(трифторметил)фенил)-тиазол-2-амин. ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) 8,61 (м, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,57 (м, 3H), 7,47 (м, 2H), 7,31 (ушир. с, 2H), 6,97 (м, 1H) м.д.; MS *m/e*: 361 $(M+H)^+$

Соединение 172: 4-(3-хлорфенил)-5-(1H-индазол-6-ил)тиазол-2-амин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 8,05 (м, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,02 (м, 1H) м.д.; MS *m/e*: 327 $(M+H)^+$

Соединение 173: 5-(1H-индазол-6-ил)-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-амин. MS *m/e*: 323 $(M+H)^+$

Соединение 174: 4-(4-фтор-3-метилфенил)-5-(1H-индазол-6-ил)тиазол-2-амин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 7,99 (м, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,56 (м, 1H), 7,48 (м, 2H), 7,36 (м, 1H), 7,22 (м, 1H) м.д.; MS *m/e*: 325 $(M+H)^+$

Соединение 175: 5-(1H-индазол-5-ил)-4-(3-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 8,00 (м, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 6,86 (м, 1H), 2,14 (с, 3H) м.д.; MS *m/e*: 361 $(M+H)^+$

Соединение 176: 5-(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(3-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 9,23 (м, 1H), 7,97 (м, 2H), 7,72 (м, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,41 (м, 2H) м.д.; MS *m/e*: 378 $(M+H)^+$

Соединение 177: 5-(1H-индазол-5-ил)-4-(3-метоксифенил)тиазол-2-амин. ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) 13,1 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,15 (м, 1H), 7,08 (м, 3H), 6,93 (м, 2H), 6,74 (м, 1H) м.д.; MS *m/e*: 323 $(M+H)^+$

Соединение 178: 5-(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(3-фторфенил)тиазол-2-амин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 9,22 (м, 1H), 7,96 (м, 2H), 7,39 (м, 1H), 7,20 (м, 3H), 6,99 (м, 1H) м.д.; MS *m/e*: 328 $(M+H)^+$

Соединение 179: 4-(3-фторфенил)-5-(1H-индазол-5-ил)тиазол-2-амин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 8,05 (м, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,17 (м, 3H) м.д.; MS *m/e*: 311 $(M+H)^+$

Соединение 180: 5-(хиноксалин-6-ил)-4-(3-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин. ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) 8,89 (м, 2H), 7,97 (м, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,62 (м, 3H), 7,48 (м, 1H) м.д.; MS *m/e*: 373 $(M+H)^+$

Соединение 181: 6-(4-(4-фторфенил)тиазол-5-ил)бензо[d]тиазол. MS *m/e*: 313 $(M+H)^+$

Соединение 182: 4-(4-метоксифенил)-5-(хиноксалин-6-ил)тиазол-2-амин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 8,87 (с, 1H), 8,01 (м, 2H), 7,62 (м, 1H), 7,38 (м, 2H), 6,97 (м, 2H), 3,82 (с, 3H) м.д.; MS *m/e*: 335 $(M+H)^+$

Соединение 183: 4-(3-фторфенил)-5-(хиноксалин-6-ил)тиазол-2-амин. ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) 8,88 (м, 2H), 7,97 (м, 1H), 7,87 (м, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,19 (м, 3H) м.д.; MS *m/e*: 323 $(M+H)^+$

Соединение 184: 5-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-4-(3-метоксифенил)тиазол-2-амин. MS *m/e*: 323 $(M+H)^+$

Соединение 185: 5-(1H-индазол-6-ил)-4-(3-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин. ^{1}H-ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) 8,06 (м, 1H), 7,75 (м, 2H), 7,68 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,01 (м,1H) м.д.; MS *m/e*: 361$(M+H)^+$

Соединение 186: 5-(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(3-метоксифенил)тиазол-2-амин. MS *m/e*: 340 $(M+H)^+$

Соединение 187: 4-(3-фторфенил)-5-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)тиазол-2-амин. MS *m/e*: 311 $(M+H)^+$

Соединение 188: 4-(4-фторфенил)-5-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метилтиазол-2-амин. MS *m/e*: 325 $(M+H)^+$

Пример 2. Анализ SMAD3 (p-Ser423/425) AlphaScreen® *SureFire*®

Анализ p-SMAD-3 (Ser423/425) *SureFire*® был разработан для измерения фосфорилирования эндогенного клеточного p-SMAD-3 (Ser423/425) в клеточных лизатах и представляет собой систему для скрининга обоих модуляторов активации рецептора (например, агонистов и антагонистов), а также средств, действующих внутриклеточно, таких как низкомолекулярные ингибиторы событий в направлении, обратном передачи сигнала. Анализ измеряет активацию p-SMAD-3 (Ser423/425) с помощью либо клонированных, либо эндогенных рецепторов и может быть применен к первичным клеткам.

Протоколы анализа P-SMAD-3 (Ser423/425) *SureFire*®

Стадия A. Получение буферов

1X буфер для лизиса. 1 мл 5X буфера для лизиса разбавляли 4 мл стерильной воды. После разбавления лишний 1X буфер для лизиса можно замораживать и размораживать до 5 раз без потери активности.

Буфер для активации. Буфер медленно нагревали до 37°C и осторожно смешивали для повторного суспендирования. Буфер для активации можно хранить при комнатной температуре без потери активности.

Реакционный буфер. Буфер держали при 4°C до применения.

Набор AlphaScreen® Protein A IgG. Набор хранили при 4°C в темноте.

Реакционный буфер + буфер для активации + акцепторные гранулы AlphaScreen®. Реакционный буфер (40 частей), буфер для активации (10 частей) и акцепторные гранулы (1 часть) смешивали, смесь хранили при комнатной температуре и использовали в тот же день. Смесь добавляли в 384-луночные планшеты; избыток смеси отбрасывали.

Буфер для разведения + донорные гранулы AlphaScreen®. Буфер для разведения (20 частей) и донорные гранулы (1 часть) смешивали, смесь хранили при комнатной температуре и использовали в тот же день. Избыток смеси отбрасывали.

Контрольные образцы анализа. После восстановления в 250 мкл воды лизаты находились при -20°C в аликвотах для однократного применения.

Стадия B. Получение образцов и клеток

Протокол анализа в 96-луночном планшете для адгерентных клеток 293FT и RMS13 может быть выполнен вручную или с высокой пропускной способностью с помощью автоматов для обработки жидкости.

Клетки (80 мкл клеток для 96-луночных планшетов) высевали в покрытые

коллагеном планшеты для культуры тканей в среде RPMI или FreeStyle (Invitrogen) и инкубировали в течение ночи. Для проводимого вручную анализа использовали 6 планшетов для GDF8, 6 планшетов для TGF-β и необязательно 6 планшетов для Alk5ca (конститутивно активного ALK5).

Планшеты с разбавлением соединения получали следующим образом. 12 мкл DMSO вносили в первую колонку 96-луночного планшета и 16 мкл DMSO вносили в колонки 2-12 96-луночного планшета. 12 мкл раствора соединения вносили в первую колонку содержащего DMSO 96-луночного планшета. Выполняли трехкратное разбавление для колонки 10 содержащего DMSO 96-луночного планшета.

Стадия C. Обработка и анализ

Планшет, содержащий клетки, обрабатывали соединениями в течение приблизительно 10 минут, а затем добавляли лиганд. Добавляли GDF8 или TGFb в планшеты для стимуляции. Клетки 293FL стимулировали в течение 90 минут при 37°C; а клетки RMS13 стимулировали в течение 60 минут при 37°C. Затем среду удаляли из клеток, добавляли 1X буфер для лизиса (приблизительно 25 мкл) и планшет осторожно встряхивали на встряхивателе для планшетов в течение 5-10 минут.

Затем лизат (5 мкл) помещали в 384-луночные планшеты с лунками уменьшенного объема, избегая образования пузырьков. Туда добавляли смесь реакционный буфер + буфер для активации + акцепторные гранулы AlphaScreen® (5 мкл). Планшет закрывали липким покрытием, защищали от света (например, металлической фольгой) и встряхивали на встряхивателе для планшетов в течение 2 часов при комнатной температуре.

Затем добавляли буфер для разбавления + донорные гранулы AlphaScreen® (2 мкл) и планшет инкубировали на встряхивателе для планшетов еще в течение 1½ часа. После завершения планшет считывали на устройстве для считывания планшетов Synergy-4 или Enspire с использованием установок AlphaScreen® pSMAD3®.

Типичные результаты ингибирования сигнализации GDF8 (данные = GDF pSMAD (MPC11) (мкМ)) и TGF-β (данные = TGF-β pSMAD (MPC-11) (мкМ)) представлены в следующих таблицах:

№	GDF8	TGF-β
1	0,07	0,23

№	GDF8	TGF-β
2	0,06	0,2

№	GDF8	TGF-β
3	0,01	0,01

№	GDF8	TGF-β
4	0,01	0,02
5	0,01	0,02
6	0,16	0,62
7	0,04	0,15
8	0,09	0,21
9	0,06	0,33
10	0,01	0,06
11	0,04	0,13
12	0,13	0,27
13	0,12	0,38
14	0,61	1,82
15	0,01	0,06
16	0,02	0,1
17	0,05	0,14
18	0,04	0,15
19	0,15	0,73
20	0,18	0,16
21	0,38	0,74
22	0,02	0,03
23	0,01	0,03
24	0,01	0,01
25	0,04	0,06
26	0,22	0,26
27	0,09	0,12
28	0,05	0,06
29	0,29	-
30	0,27	0,32
31	0,02	0,09
32	0,05	0,14
33	0,06	0,07

№	GDF8	TGF-β
34	0,07	0,14
35	0,3	0,64
36	0,5	1,48
37	0,26	0,92
38	0,93	2,55
39	0,19	0,39
40	0,46	1,22
41	0,02	0,06
42	0,03	0,15
43	0,19	0,53
44	0,18	0,72
45	0,44	1,78
46	0,26	1,68
47	0,18	0,66
48	0,06	0,25
49	0,57	1,21
50	1,02	1,87
51	0,78	2,71
52	0,21	0,91
53	0,78	3,34
54	0,41	3,1
55	0,84	7,76
56	0,73	5,3
57	0,71	9,21
58	0,99	9,64
59	0,69	6,75
60	0,02	0,06
61	0,03	0,15
62	0,05	0,22
63	0,06	0,23

№	GDF8	TGF-β
64	0,09	0,27
65	0,22	1,06
66	0,52	0,98
67	0,58	1,68
68	1,05	2,87
69	0,14	1,77
70	0,7	5,22
71	0,09	0,8
72	0,1	0,97
73	0,1	0,95
74	0,2	1,41
75	0,51	4,39
76	0,19	1,21
77	0,22	1,43
78	0,29	2,47
79	0,11	0,85
80	0,22	1,63
81	0,39	2,62
82	0,48	3,27
83	0,13	1,33
84	0,32	2,9
85	0,18	0,67
86	0,22	1,28
87	0,33	3,46
88	1,02	11,48
89	0,43	4,19
90	0,63	3,56
91	0,39	2,23
92	0,47	2,27
93	0,3	2,34

№	GDF8	TGF-β
94	0,58	2,91
95	0,3	1,88
96	0,44	2,43
97	0,1	0,54
98	0,05	0,19
99	0,04	0,24
100	0,17	1,37
101	0,14	0,5
102	0,06	0,44
103	0,13	0,69
104	0,08	0,51
105	0,27	2,04
106	0,15	0,92
107	0,34	1,85
108	0,08	0,4
109	0,15	0,87
110	0,25	1,05
111	0,79	4,48
112	0,28	1,37
113	0,46	3,11
114	0,18	1,13
115	0,16	0,75
116	0,28	1,52
117	0,33	2,18
118	0,23	1,39
119	0,41	4,74
120	0,47	8,16
121	0,46	2,07
122	0,58	4,53
123	0,74	9,37

№	GDF8	TGF-β
124	0,54	1,34
125	0,05	0,12
126	0,09	0,34
127	0,19	0,57
128	0,46	1,48
129	0,29	1,34
130	0,65	2,32
131	0,92	3,91
132	0,55	1,39
133	0,36	2,21
134	0,87	2,54
135	0,77	3,42
136	0,75	2,3
137	0,57	2,54
138	0,73	3,26
139	0,65	2,03
140	0,62	2,22
141	0,66	2,91
142	0,67	4,39
143	0,45	3,14
144	0,31	1,53
145	0,53	2,95
146	1	5,96
147	0,55	2,21
148	0,73	2,84
149	0,72	3,22
150	0,35	0,85
151	0,59	1,4
152	0,19	0,38
153	0,0113	0,2073

№	GDF8	TGF-β
154	0,0145	0,1161
155	0,0229	0,0724
156	0,0253	0,1335
157	0,0256	0,1595
158	0,036	0,2278
159	0,0367	0,1709
160	0,0385	0,0998
161	0,0468	0,4273
162	0,0523	0,1274
163	0,054	0,1685
164	0,0663	0,2183
165	0,0696	0,2621
166	0,0702	0,2204
167	0,078	0,215
168	0,08	0,3379
169	0,0951	0,2358
170	0,0986	0,6559
171	0,1088	0,4229
172	0,121	0,9089
173	0,1237	0,8982
174	0,1444	0,4309
175	0,1545	0,9379
176	0,1582	0,5998
177	0,2345	1,035
178	0,2516	1,1
179	0,2681	1,277
180	0,3011	0,6209
181	0,3363	4,552
182	0,3516	1,122
183	0,3646	1,485

№	GDF8	TGF-β
184	0,4024	1,165
185	0,4252	2,357

№	GDF8	TGF-β
186	0,4775	1,11
187	0,481	3,098

№	GDF8	TGF-β
188	0,7845	0,3647

Для получения значений времени удерживания согласно аналитической LC-MS/HPLC, приведенные для каждого примера и промежуточного продукта, использовали одни из следующих общих условий аналитической LC-MS/HPLC:

Способ A: Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы 1,7 мкм; Подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; Подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; Температура: 50°C; Градиент: 0-100% B в течение 3 мин, затем удерживание в течение 0,75 мин при 100% B; Скорость потока: 1,0 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм.

Способ B: Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы 1,7 мкм; Подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ NH_4OAc; Подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ NH_4OAc; Температура: 50°C; Градиент: 0-100% B в течение 3 мин, затем удерживание в течение 0,75 мин при 100% B; Скорость потока: 1,0 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм.

Способ C: Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы 1,7 мкм; Подвижная фаза A: ацетонитрил с 0,05% TFA; Подвижная фаза B: вода с 0,05% TFA; Температура: 50°C; Градиент: 2-98% B в течение 1,5 мин, затем удерживание в течение 0,1 мин при 100% B; Скорость потока: 0,8 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм.

Способ D: Колонка: Phenomenex LUNA C18, 30×2, частицы 3 мкм; Подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ NH_4OAc; Подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ NH_4OAc; Температура: 50°C; Градиент: 0-100% B в течение 3 мин, затем удерживание в течение 0,75 мин при 100% B; Скорость потока: 1,0 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм.

Способ E: Колонка: Phenomenex Luna 2,0×50 мм, частицы 3 мкм; Подвижная фаза A: 10:90 метанол:вода с 0,1% TFA; Подвижная фаза B: 90:10 метанол:вода с 0,1% TFA; Температура: 50°C; Градиент: 0-100% B в течение 4 мин, затем удерживание в течение 1,0 мин при 100% B; Скорость потока: 0,8 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм.

Способ F: Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2,1×50 мм), частицы 1,7 мкм; Подвижная фаза A: 0,1% TFA в воде; Подвижная фаза B: 0,1% TFA в ацетонитриле;

Градиент = 20-90% B в течение 1,1 мин, затем удерживание в течение 0,6 мин при 90% B; Температура: 50°C; Скорость потока: 0,7 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм.

Способ G: Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2,1×50 мм) частицы 1,7 мкм, Подвижная фаза A: 10 мМ NH_4OAc в воде:ацетонитрил (95:5); Подвижная фаза B: 10 мМ NH_4OAc в воде:ацетонитрил (5:95), Градиент = 20-90% B в течение 1,1 мин, затем удерживание в течение 0,6 мин при 90% B; Температура: 50°C; Скорость потока: 0,7 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм

Способ H: Колонка: Ascentis Express C18 (2,1×50 мм), частицы 2,7 мкм; Подвижная фаза A: 10 мМ NH_4OAc в воде:ацетонитрил (95:5), Подвижная фаза B: 10 мМ NH_4OAc в воде:ацетонитрил (5:95), Градиент = 0-100% B в течение 3 мин; Температура: 50°C; Скорость потока: 1,1 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм.

Способ I: Колонка: Ascentis Express C18 (50×2,1) мм, частицы 2,7 мкм; Подвижная фаза A: 0,1% TFA в воде:ацетонитрил (95:5), Подвижная фаза B: 0,1% TFA в воде:ацетонитрил (5:95), Градиент = 0-100% B в течение 3 мин; Температура: 50°C; Скорость потока: 1,1 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм.

Способ J: Колонка: Kinetex XB-C18 (75×3 мм) частицы 2,6 мкм; Подвижная фаза A: 10 мМ HCO_2NH_4 в воде:ацетонитрил (98:2), Подвижная фаза B: 10 мМ HCO_2NH_4 в воде:ацетонитрил (2:98), Градиент = 20-100% B в течение 4 мин, затем удерживание в течение 0,6 мин при 100% B; Температура: 27°C; Скорость потока: 1,0 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм.

Способ K: Колонка: ZORBAX- SBC18 (50×4,6 мм), частицы 5 мкм; Подвижная фаза A: 10 мМ HCO_2NH_4 в воде:ацетонитрил (98:2), Подвижная фаза B: 10 мМ HCO_2NH_4 в воде:ацетонитрил (2:98), Градиент = 20-100% B в течение 4 мин, затем удерживание в течение 0,6 мин при 100% B; Температура: 27°C; Скорость потока: 1,5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм

Способ L: Колонка: Waters X-Bridge C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; Подвижная фаза A: 0,1% TFA в воде; Подвижная фаза B: ацетонитрил; Градиент: 10-100% B в течение 25 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; Скорость потока: 15 мл/мин.

Способ M: Колонка: Inertsil ODS, вн. диам. 250×20 мм, частицы 5 мкм; Подвижная фаза A: 10 мМ NH_4OAc в воде; Подвижная фаза B: метанол; Градиент: 10-100% B в течение 25 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; Скорость потока: 17 мл/мин.

Способ N: Колонка: Inertsil ODS, 150×4,6 мм, частицы 5 мкм; Подвижная фаза A: 10 мМ NH_4OAc в воде; Подвижная фаза B: ацетонитрил; Градиент: 0-100% B в течение 18 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; Скорость потока: 17 мл/мин.

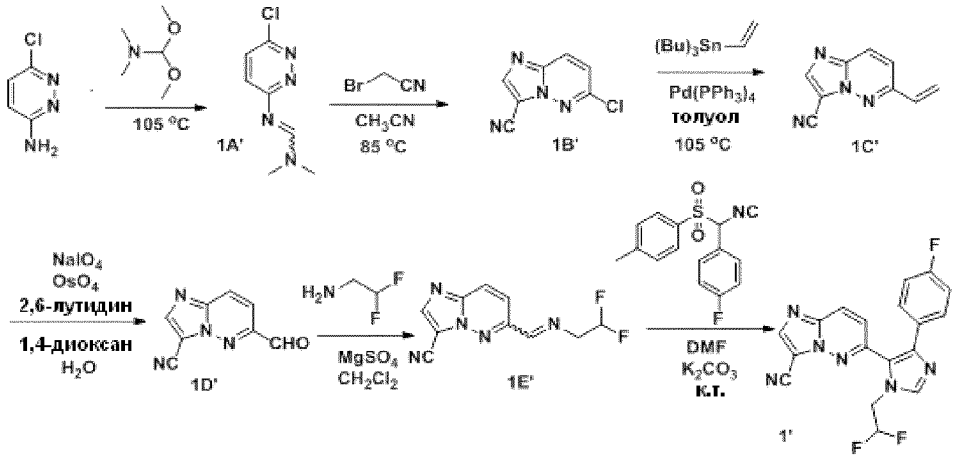
Способ O: Колонка: Sunfire C18, вн. диам. 150×19 мм, частицы 5 мкм; Подвижная фаза A: 10 мМ NH_4OAc в воде; Подвижная фаза B: ацетонитрил; Градиент: 0-100% B в течение 18 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; Скорость потока: 17 мл/мин.

Способ P: Колонка: Waters X-Bridge C18, 19×150 мм, частицы 5 мкм; Подвижная фаза A: 10 мМ NH_4OAc в воде; Подвижная фаза B: ацетонитрил; Градиент: 0-100% B в течение 18 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; Скорость потока: 17 мл/мин.

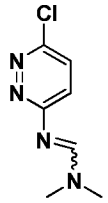
Способ Q: Колонка: Inertsil ODS, вн. диам 250×20 мм., частицы 5 мкм; Подвижная фаза A: 0,1% TFA в воде; Подвижная фаза B: ацетонитрил; Градиент: 10-100% B в течение 25 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; Скорость потока: 17 мл/мин.

Способ R: Колонка: Symmetry C8, вн. диам 300×19 мм., частицы 5 мкм; Подвижная фаза A: 10 мМ NH_4OAc в воде; Подвижная фаза B: ацетонитрил; Градиент: 0-100% B в течение 18 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% B; Скорость потока: 17 мл/мин.

Схема 1

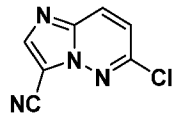


Промежуточный продукт 1A′: *N*′-(6-хлорпиридазин-3-ил)-*N*,*N*-диметилформимидамид



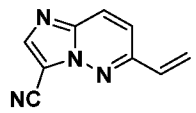
Суспензию 6-хлорпиридазин-3-амина (7,3 г, 56 ммоль) в 1,1-диметокси-*N*,*N*-диметилметанамине (7,9 г, 62 ммоль) нагревали при 105°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали с получением **1A′** (10,3 г, 100%) в виде рыжеватого твердого вещества. MS (ES): *m/z* = 185/187 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,38 мин (Способ HPLC C).

Промежуточный продукт 1B′: 6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил



К суспензии **1A′** (10,3 г, 56 ммоль) в ацетонитриле (75 мл) добавляли бромацетонитрил (10,2 г, 80,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 6 ч. Суспензия становилась раствором, а затем снова суспензией (соль HBr). Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали в условиях вакуума. Остаток разбавляли DCM, обрабатывали основанием Хунига (19,64 мл, 112 ммоль), полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч и концентрировали. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 220 г, элюирование градиентом 0-55% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **1B′** (10,2 г, выход 50,8%) в виде рыжеватого порошка. MS (ES): *m/z* = 179/181 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,63 мин (Способ HPLC C).

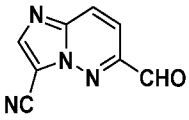
Промежуточный продукт 1C′: 6-винилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил



В толстостенную бутыль добавляли трибутил(винил)станнан (11,63 г, 36,7 ммоль), **1B′** (2,2 г, 12,22 ммоль) и толуол (15 мл). Раствор продували азотом в течение 2 мин, и добавляли $Pd(Ph_3P)_4$ (1,41 г, 1,222 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 105°C в течение ночи, охлаждали до к.т. и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 80 г, элюирование градиентом 0-85% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **1C′** (1,34 г, выход

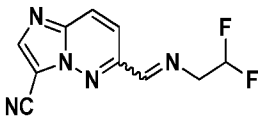
64,4%) в виде рыжеватого порошка. MS (ES): *m/z* = 171 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,66 мин (Способ HPLC C); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,23 (с, 1H), 8,05 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,54 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=17,8, 11,0 Гц, 1H), 6,28 (д, J=17,8 Гц, 1H), 5,85 (д, J=11,0 Гц, 1H).

Промежуточный продукт 1D′: 6-формилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил



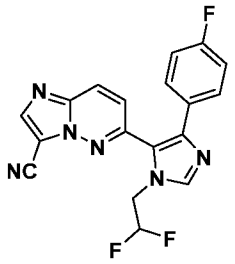
К раствору промежуточного продукта **1C′** (290 мг, 1,704 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (4 мл) добавляли 2,6-лутидин (0,397 мл, 3,41 ммоль), натрия перйодат (1458 мг, 6,82 ммоль) и 4% водн. раствор тетроксида осмия (0,401 мл, 0,051 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч и разбавляли водой и DCM. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и очищали остаток методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 80 г, элюирование градиентом 15-65% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **1D′** (210 мг, выход 71,6%). MS (ES): *m/z* = 357,2; Время удерживания согласно HPLC 2,711 (Способ HPLC E); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 10,18 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,27 (дд, J=9,4, 0,9 Гц, 1H), 7,92 (д, J=9,3 Гц, 1H).

Промежуточный продукт 1E′: 6-(((2,2-дифторэтил)имино)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил



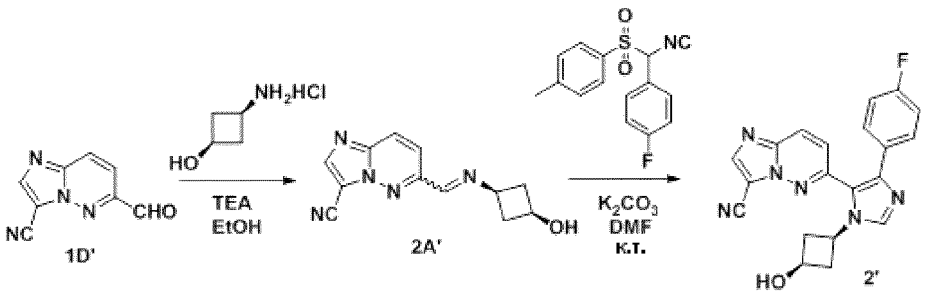
К раствору промежуточного продукта **1D′** (210 мг, 1,22 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли безводный сульфат магния (1175 мг, 9,76 ммоль) и 2,2-дифторэтанамин (109 мг, 1,342 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и использовали неочищенный продукт на следующей стадии без очистки. MS (ES): *m/z* = 236 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,43 мин (Способ HPLC D); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,55 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,18-8,02 (м, 2H), 6,19 (т, J=4,3 Гц, 1H), 4,13 (ддд, J=14,9, 4,3, 1,5 Гц, 2H).

Пример 1′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

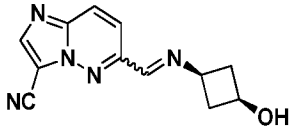


К раствору промежуточного продукта **1E′** (26 мг, 0,111 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли 1-фтор-4-(изоциано(тозил)метил)бензол (32 мг, 0,111 ммоль) и карбонат калия (20 мг, 1,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, и разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли, и экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали фильтрат. Неочищенный продукт растворяли в смеси DMF и метанола, и очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили в условиях вакуума с получением Примера **1′** (18,1 мг, выход 44%). MS (ES): *m/z* = 369 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,322 и 1,532 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,29 (с, 1H), 7,93 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,56-7,47 (м, 2H), 7,18-7,04 (м, 3H), 6,38 (т, J=3,8 Гц, 1H), 4,71 (дд, J=13,9, 3,6 Гц, 2H).

Схема 2



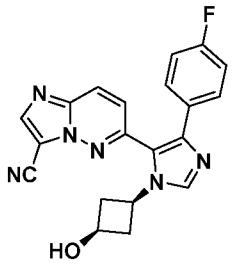
Промежуточный продукт 2A′: 6-(((*цис*-3-гидроксициклобутил)имино)метил)-имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил



К раствору промежуточного продукта **1D′** (280 мг, 1,627 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли *цис*-3-аминоциклобутанола гидрохлорид (220 мг, 1,780 ммоль) и TEA (340 мкл, 2,440 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Спустя 2 ч,

смесь становилась суспензией. Реакционную смесь концентрировали с получением остатка, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ES): *m/z* = 242 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,20 мин (Способ HPLC D); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,38 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,16-8,02 (м, 2H), 4,29 (т, J=7,3 Гц, 1H), 4,00-3,84 (м, 1H), 2,96-2,78 (м, 2H), 2,28-2,14 (м, 2H).

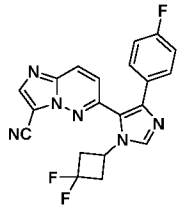
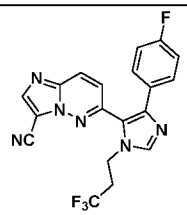
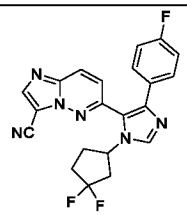
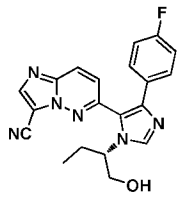
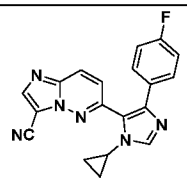
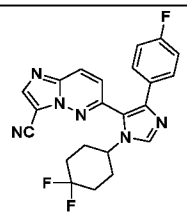
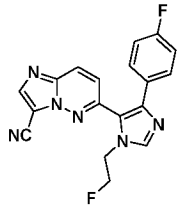
Пример 2′: 6-(4-(4-фторфенил)-1-*цис*-3-гидроксициклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

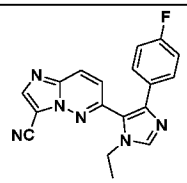
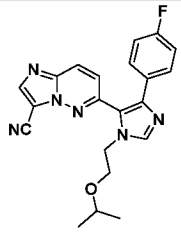
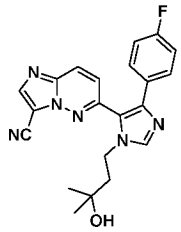
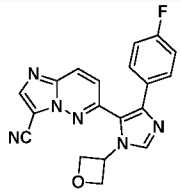
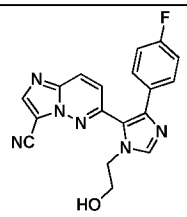
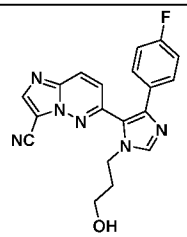
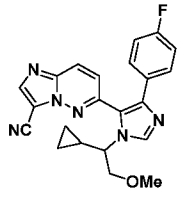


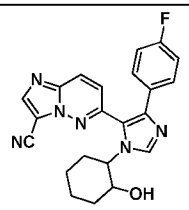
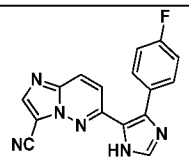
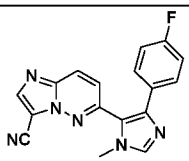
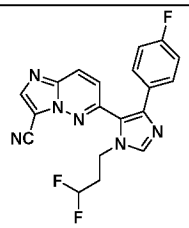
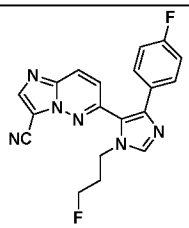
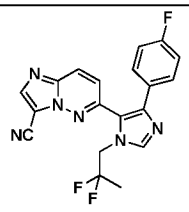
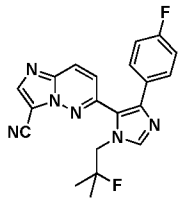
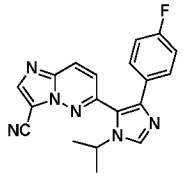
К раствору промежуточного продукта **2A′** (200 мг, 0,829 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли 1-фтор-4-(изоциано(тозил)метил)бензол (240 мг, 0,829 ммоль) и карбонат калия (115 мг, 0,829 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, и разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли, и экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и очищали неочищенный продукт методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили в условиях вакуума с получением Примера **2′** (152 мг, выход 49%). MS (ES): *m/z* = 375,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,997 и 1,218 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,64 (с, 1H), 8,32 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,52 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,30 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,14 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,30 (т, J=7,7 Гц, 1H), 3,90 (д, J=5,9 Гц, 1H), 2,85-2,73 (м, 2H), 2,38-2,18 (м, 3H).

Соединения, представленные в **Таблице 1**, были получены способом, сходным с описанным для Примера **1′**, если амин представляет собой свободное основание, или способом, сходным с описанным для Примера **2′**, если амин представляет собой гидрохлорид, с использованием промежуточного продукта **1D′** и 1-фтор-4-(изоциано(тозил)метил)бензола.

Таблица 1

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
3′		6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	395,0	1,307 1,619	A B
4′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	400,9	1,389 1,668	A B
5′		6-(1-(3,3-дифторциклопентил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	409,0	1,363 1,679	A B
6′		(*S*)-6-(4-(4-фторфенил)-1-(1-гидроксибутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	377,1	1,222 1,423	A B
7′		6-(1-циклопропил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	345,0	1,175 1,606	A B
8′		6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	423,0	1,355 1,731	A B
9′		6-(1-(2-фторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	351,0	1,287 1,423	A B

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
10′		6-(1-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	333,1	1,195 1,571	A B
11′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-изопропоксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	391,1	1,412 1,651	A B
12′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	391,1	1,150 1,540	A B
13′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	361,0	1,056 1,263	A B
14′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	349,1	1,135 1,212	A B
15′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	363,1	1,054 1,274	A B
16′		6-(1-(1-циклопропил-2-метоксиэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	403,1	1,274 1,727	A B

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
17′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксициклогексил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	403,4	1,274 1,670	A B
18′		6-(4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	305,1	1,151 1,323	A B
19′		6-(4-(4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	319,2	0,87 1,21	A B
20′		6-(1-(3,3-дифторпропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	383,3	1,22 1,54	A B
*21′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-фторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	365,3	1,165 1,50	A B
22′		6-(1-(2,2-дифторпропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	383,3	1,35 1,56	A B
23′		6-(1-(2-фтор-2-метилпропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	379,3	1,289 1,627	A B
24′		6-(4-(4-фторфенил)-1-изопропил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	347,2	2,129	J

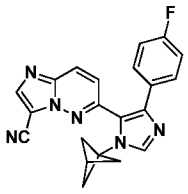
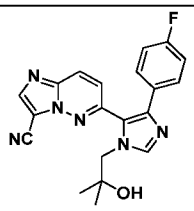
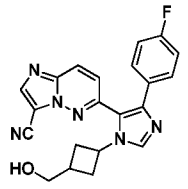
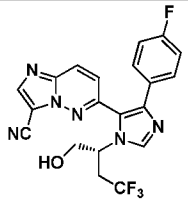
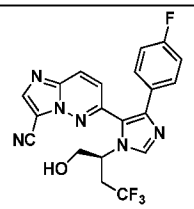
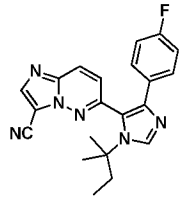
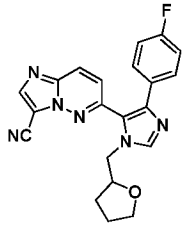
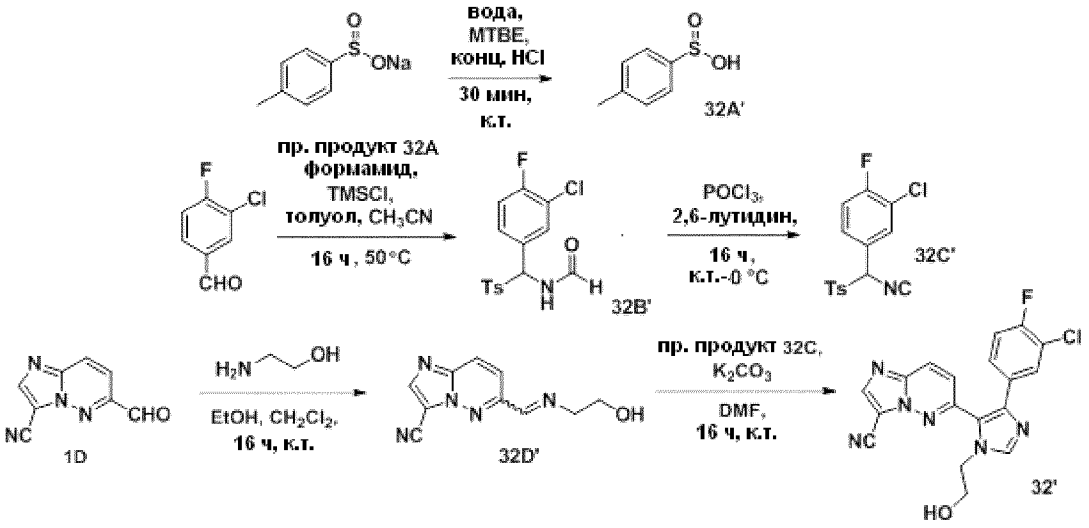
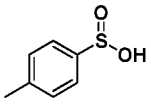
Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
25′		6-(1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	371,2	1,182 1,60	A B
26′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	377,3	1,123 1,36	A B
27′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)циклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	389,3	1,09 1,352	A B
28′		(*R*)-6-(4-(4-фторфенил)-1-(4,4,4-трифтор-1-гидроксибутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	431,3	1,274 1,46	A B
29′		(*S*)-6-(4-(4-фторфенил)-1-(4,4,4-трифтор-1-гидроксибутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	431,3	1,274 1,46	A B
30′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(*трет*-пентил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	375,0	1,30	I
31′		6-(4-(4-фторфенил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	389,0	1,633 1,265	H I

Схема 3

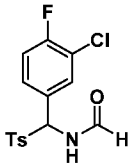


Промежуточный продукт 32A′: 4-метилбензолсульфиновая кислота



Натрия 4-метилбензолсульфинат (25 г, 140 ммоль) растворяли в воде (175 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Раствор разбавляли MTBE (15 мл) и обрабатывали конц. HCl (11,69 мл, 140 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин, и разделяли два слоя. К органическому слою добавляли толуол (~150 мл), и концентрировали органический слой до удаления большей части растворителя (температура водяной бани < 35°C). Затем, к остатку добавляли гептан (~100 мл) для осаждения белого твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывали, осадок на фильтре промывали еще некоторым количеством гептана и сушили в условиях высокого вакуума с получением промежуточного продукта **32A′** (12,9 г, выход 58,9%) в виде белого твердого вещества. ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 12,38 (ушир. с, 1H), 7,63-7,51 (м, 2H), 7,45-7,32 (м, J=7,8 Гц, 2H), 2,38 (с, 3H).

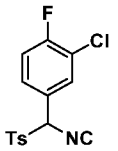
Промежуточный продукт 32B′: *N*-((3-хлор-4-фторфенил)(тозил)метил)-формамид



К раствору 3-хлор-4-фторбензальдегида (7,0 мл, 59,6 ммоль) в толуоле (27,4 мл) и ацетонитриле (27,4 мл) добавляли формамид (5,93 мл, 149 ммоль), TMS-Cl (8,38 мл, 65,6 ммоль) и промежуточный продукт **32A′** (12,66 г, 81 ммоль). Реакционную смесь

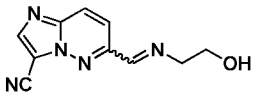
нагревали на масляной бане при 50°C в течение 16 ч, охлаждали до к.т. и гасили добавлением воды (~20 мл) с формированием осадка. Затем, к смеси добавляли MTBE (~15 мл), и перемешивали смесь в течение нескольких минут, после чего отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали водой, а затем сушили на воздухе. Осадок очищали методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 220 г, элюирование градиентом 5-90% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **32B′** (12,9 г, выход 63,3%) в виде белого твердого вещества. MS (ES): *m/z* = 341,9 $[M+H]^+$; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,75 (д, J=10,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,91-7,81 (м, 1H), 7,79-7,69 (м, 2H), 7,67-7,58 (м, 1H), 7,53-7,41 (м, 3H), 6,55 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,46-2,39 (м, 3H).

Промежуточный продукт 32C′: 2-хлор-1-фтор-4-(изоциано(тозил)метил)бензол



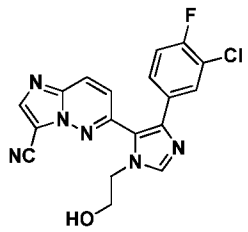
К раствору промежуточного продукта **32B′** (12,58 г, 36,8 ммоль) в THF (184 мл) при к.т. добавляли $POCl_3$ (8,58 мл, 92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, охлаждали до 0°C и обрабатывали 2,6-лутидином (27,9 мл, 239 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, а затем при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь вливали в ледяной водн. раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (3×125 мл). Объединенные органические слои промывали 1н водн. HCl, а затем нас. водн. $NaHCO_3$, водой и солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением твердого вещества, которое очищали методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 120 г, элюирование градиентом 0-25% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **32C′** (8,5 г, выход 71,3%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ES): *m/z* = 322,2 $[M-H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 2,67 мин (Способ HPLC D); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 7,71 (д, J=8,3 Гц, 3H), 7,66-7,55 (м, 3H), 7,51 (дд, J=6,9, 2,1 Гц, 1H), 7,40 (дт, J=4,3, 2,0 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H).

Промежуточный продукт 32D′: 6-(((2-гидроксиэтил)имино)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил



К раствору 2-аминоэтанола (0,257 мл, 4,25 ммоль) в этаноле (19,3 мл) и DCM (19,3 мл) добавляли промежуточный продукт **1D′** (0,665 г, 3,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч и концентрировали досуха в условиях пониженного давления (температура водяной бани <25°C) с получением промежуточного продукта **32D′** (0,84 г, неочищ.). MS (ES): *m/z* = 216,04 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,46 мин (Способ HPLC D). Промежуточный продукт был достаточно чист для непосредственного использования на следующей стадии без очистки.

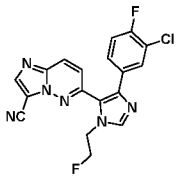
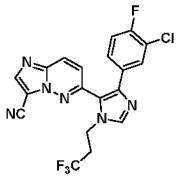
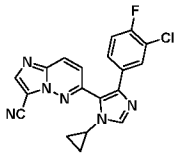
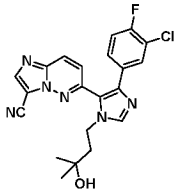
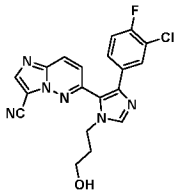
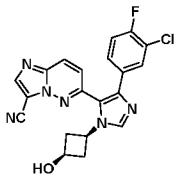
Пример 32′: 6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

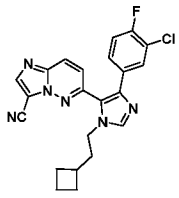
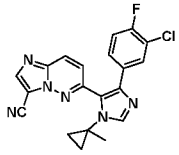
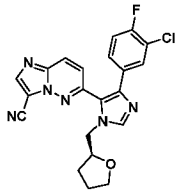
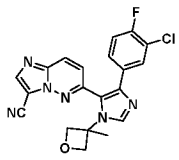
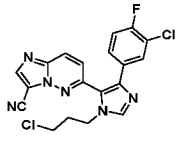
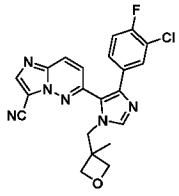
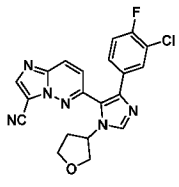


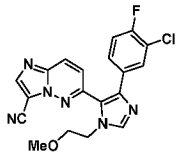
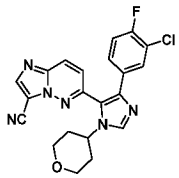
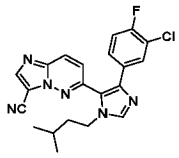
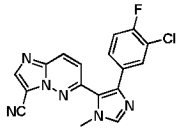
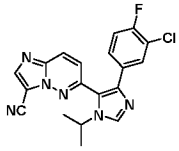
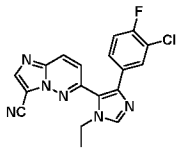
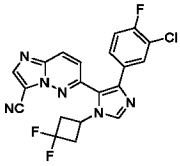
К промежуточному продукту **32D′** (0,84 г, неочищ.) добавляли карбонат калия (0,694 г, 5,02 ммоль) и раствор промежуточного продукта **32C′** (1,25 г, 3,86 ммоль) в DMF (~10 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Полученный осадок затем отфильтровывали, и промывали осадок на фильтре DCM. Объединенные фильтраты концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного сиропа, который очищали методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 120 г, элюирование градиентом 1-5% MeOH в EtOAc). Фракции, содержащие целевой продукт, упаривали с получением Примера **32′** (1,4 г, выход 94%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ES): *m/z* = 383,2 $[M+H]^+$; Значения времени удерживания согласно HPLC 1,27 мин и 1,36 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,65 (с, 1H), 8,33 (д, J=9,3 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,75 (дд, J=7,3, 2,3 Гц, 1H), 7,46-7,28 (м, 3H), 4,84 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,40-4,15 (м, 3H), 3,45 (дд, J=7,0, 5,3 Гц, 1H).

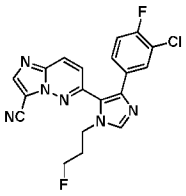
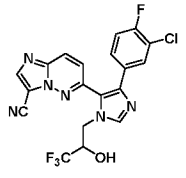
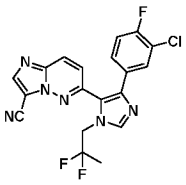
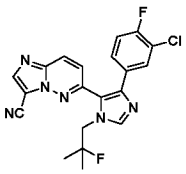
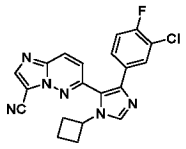
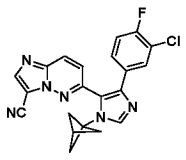
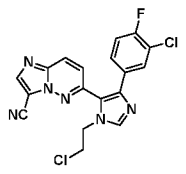
Соединения, представленные в **Таблице 2**, получали способом, сходным с описанным для Примера **1′**, если амин представляет собой свободное основание, или способом, сходным с описанным для Примера **2′**, если амин представляет собой гидрохлорид, с использованием промежуточных продуктов **1D′** и **32C′**.

Таблица 2

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
33′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	403,0	1,544 1,658	A B
34′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-фторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	385,0	1,511 1,603	A B
35′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	435,2	1,501 1,676	A B
36′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	379,0	1,308 1,612	A B
37′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	425,1	1,383 1,623	A B
38′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	397,1	1,166 1,530	A B
39′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((*цис*)-3-гидроксициклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	427,0	1,031 1,252	A B

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
40′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-циклобутилэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	421,3	1,612 1,916	A B
41′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-метилциклопропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	393	1,453 1,776	A B
42′		(*S*)-6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	423,1	1,41 1,687	A B
43′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-метилоксетан-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	409,0	1,389 1,448	A B
44′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-хлорпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	415,0	1,48 1,787	A B
45′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	423,1	1,379 1,568	A B
46′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	409,0	1,307 1,449	A B

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
47′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	397,0	1,344 1,620	A B
48′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	423,0	1,62 2,194	A B
49′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопентил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	409,1	1,603 1,994	A B
50′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	353,1	1,55 1,49	A B
51′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопропил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	381,3	1,36 1,74	A B
52′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	367,2	1,15 1,51	A B
53′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	429,05	1. 68 1. 75	A B

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
54′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-фторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	399,2	1,50 1,63	A B
55′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	451,2	1,47 1,64	A B
56′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	417,2	1,62 1,77	A B
57′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-фтор-2-метилпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	413,3	1,56 1,81	A B
58′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклобутил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	393,3	1,38 1,66	A B
59′		6-(1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(3-хлор-4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	405,2	1,55 1,85	A B
60′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-хлорэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	401,1	1,49 1,73	A B

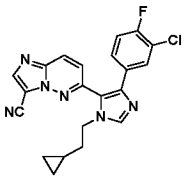
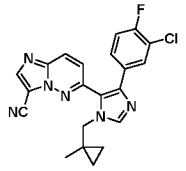
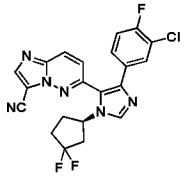
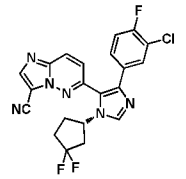
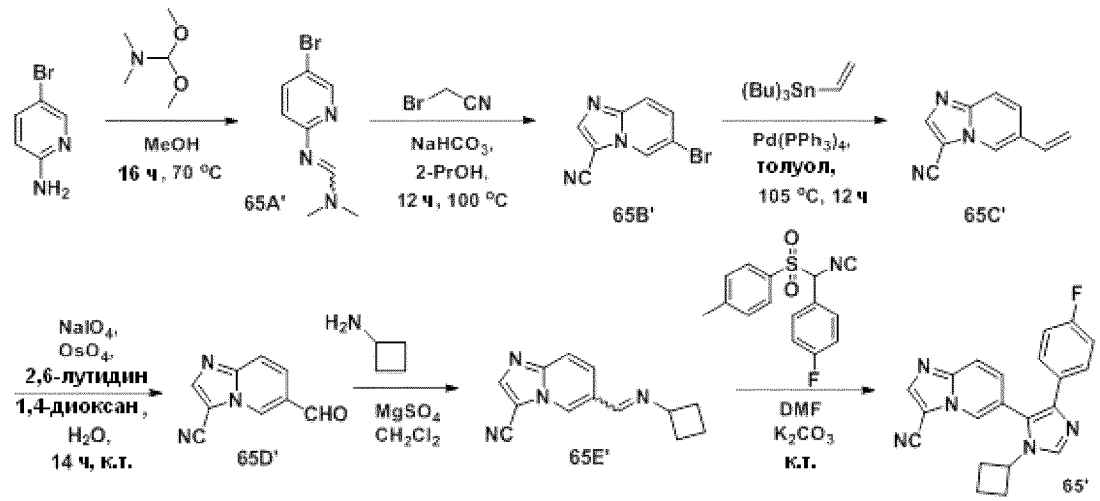
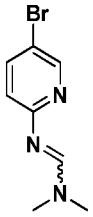
Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
61′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-циклопропилэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	407,3	1,53 1,89	A B
62′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метилциклопропил)-метил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	407,3	1,40 1,75	A B
63′		(*R*)-6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	443,0	1,580 1,848	A B
64′		(*S*)-6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	443,0	1,576 1,847	A B

Схема 4

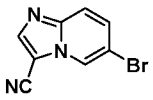


Промежуточный продукт 65A′: *N*′-(5-бромпиридин-2-ил)-*N*,*N*-диметилформимидамид



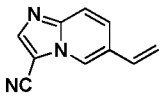
Раствор 5-бромпиридин-2-амина (12 г, 69,4 ммоль) и 1,1-диметокси-*N*,*N*-диметилметанамина (12,84 мл, 90 ммоль) в MeOH (72,2 мл) нагревали на масляной бане при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления почти досуха с получением масла. Масло растворяли в гексанах, раствор упаривали досуха с получением промежуточного продукта **65A′** (15,66 г, выход >99%) в виде твердого вещества. MS (ES): *m*/*z* = 228/230,0 $[M+H]^+$. Твердое вещество использовали непосредственно на стадии циклизации без дополнительной очистки.

Промежуточный продукт 65B′: 6-бромимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил



К суспензии промежуточного продукта **65A′** (12,0 г, 52,6 ммоль) и бикарбоната натрия (13,26 г, 158 ммоль) в 2-пропаноле (133 мл) добавляли 2-бромацетонитрил (9,46 мл, 132 ммоль). Реакционную смесь нагревали на масляной бане при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь затем вливали в воду (~250 мл), и перемешивали смесь при к.т. в течение 1 ч. Твердое вещество отфильтровывали, и промывали осадок на фильтре водой до получения светло-желтого фильтрата. Твердое вещество сушили в условиях высокого вакуума с получением промежуточного продукта **65B′** (8,0 г, выход 68,5%) в виде темного твердого вещества. MS (ES): *m*/*z* = 222/224,0 $[M+H]^+$.

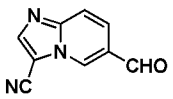
Промежуточный продукт 65C′: 6-винилимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил



Промежуточный продукт **65C′** синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного продукта **1C′**, путем сочетания промежуточного продукта **65B′** и трибутил(винил)станнана. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 120 г, элюирование градиентом 10-60% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **65C′** (1,625 г, выход 82%). MS (ES): *m*/*z* = 170,1 $[M+H]^+$; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,74 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,93 (дд, J=9,4, 1,6

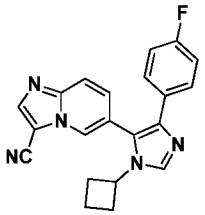
Гц, 1H), 7,84 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=17,8, 11,0 Гц, 1H), 6,05 (д, J=17,6 Гц, 1H), 5,45 (д, J=11,0 Гц, 1H).

Промежуточный продукт 65D′: 6-формилимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил



Промежуточный продукт **65D′** синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного продукта **1D′**, путем обработки промежуточного продукта **65C′** $OsO_4/NaIO_4$. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 40 г, элюирование градиентом 40-60% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **65D′** (0,24 г, выход 95%). MS (ES): *m/z* = 172,1 $[M+H]^+$; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 10,14 (д, J=0,8 Гц, 1H), 9,52 (дд, J=1,6, 0,9 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,01-7,92 (м, 1H), 7,91-7,82 (м, 1H).

Пример 65′: 6-(1-циклобутил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

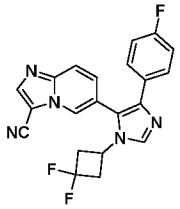
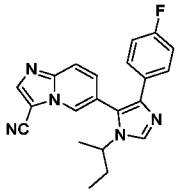
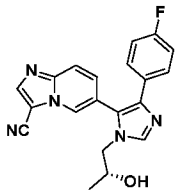
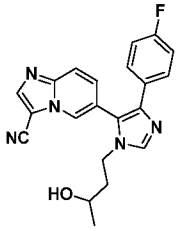
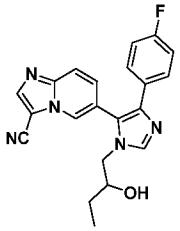
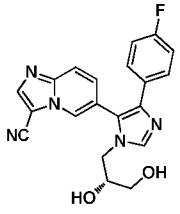


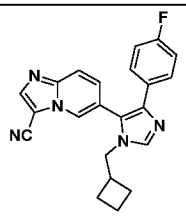
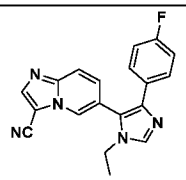
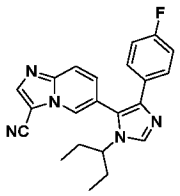
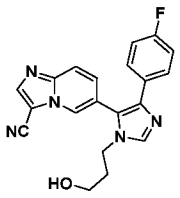
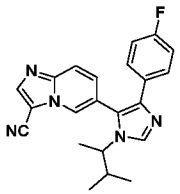
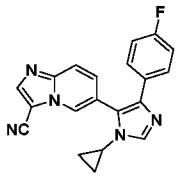
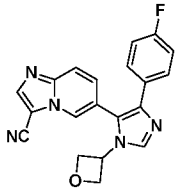
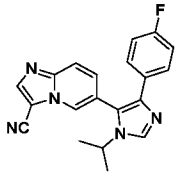
Пример **65′** синтезировали способом, аналогичным описанному для Примера **1′** (**Схема 1**) путем обработки промежуточного продукта **65D′** циклобутанамином для первоначального получения промежуточного продукта-имина **65E′**, с последующим осуществлением взаимодействия промежуточного продукта **65E′** с 1-фтор-4-(изоциано(тозил)метил)бензолом. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **65′** (56,2 мг, выход 63,15%). MS (ES): *m/z* = 358,1 $[M+H]^+$; Значения времени удерживания согласно HPLC 1,099 мин и 1,666 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,18 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,98 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,57-7,41 (м, 3H), 7,31-7,12 (м, 2H), 4,69 (т, J=8,3 Гц, 1H), 2,46 (д, J=9,9 Гц, 2H), 2,26-2,12 (м, 2H), 1,82-1,65 (м, 2H).

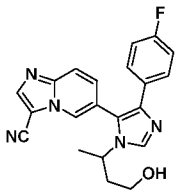
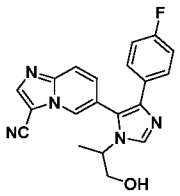
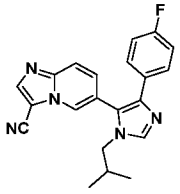
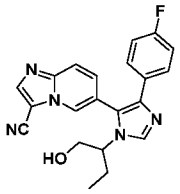
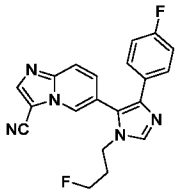
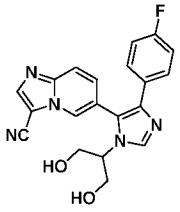
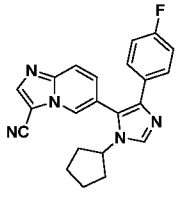
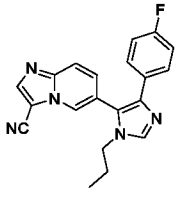
Соединения, представленные в **Таблице 3**, получали способом, сходным с описанным для Примера **1′**, если амин представляет собой свободное основание, или

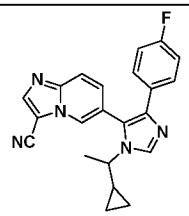
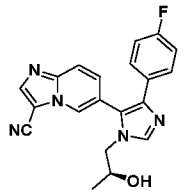
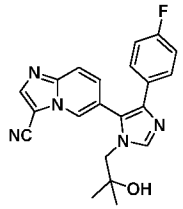
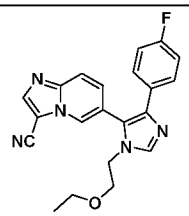
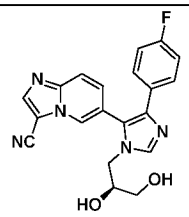
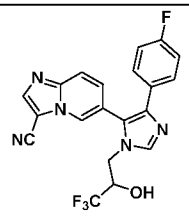
способом, сходным с описанным для Примера **2′**, если амин представляет собой гидрохлорид, с использованием промежуточного продукта-альдегида **65D′** и 1-фтор-4-(изоциано(тозил)метил)бензола.

Таблица 3

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
66′		6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	394,0	1,186 1,464	A B
67′		6-(1-(*втор*-бутил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	360,1	1,128 1,664	A B
68′		(*R*)-6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	362,0	1,086 1,225	A B
69′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксибутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	376,1	1,065 1,247	A B
70′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксибутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	376,0	1,137 1,288	A B
71′		(*R*)-6-(1-(2,3-дигидроксипропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	378,1	0,962 1,175	A B

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
72′		6-(1-(циклобутилметил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	372,1	1,198 1,680	A B
73′		6-(1-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	332,1	1,019 1,487	A B
74′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(пентан-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	374,1	1,210 1,711	A B
75′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	362,1	0,963 1,33	A B
76′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-метилбутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	374,1	1,364 1,72	A B
77′		6-(1-циклопропил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	344,1	1,043 1,556	A B
78′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	360,1	1,004 1,323	A B
79′		6-(4-(4-фторфенил)-1-изопропил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	346,2	1,078 1,578	A B

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
80′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(4-гидроксибутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	376,1	0,96 1,303	A B
81′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(1-гидроксипропан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	362,1	0,879 1,355	A B
82′		6-(4-(4-фторфенил)-1-изобутил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	360,1	1,152 1,683	A B
83′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(1-гидроксибутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	376,0	1,119 1,293	A B
84′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-фторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	364,2	1,129 1,357	A B
85′		6-(1-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	378,1	1,031 1,095	A B
86′		6-(1-циклопентил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	372,1	1,156 1,748	A B
87′		6-(4-(4-фторфенил)-1-пропил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	346,1	1,086 1,586	A B

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
88′		6-(1-(1-циклопропилэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	372,1	1,164 1,695	A B
89′		(*S*)-6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	362,0	1,095 1,224	A B
90′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	376,1	1,245 1,304	A B
91′		6-(1-(2-этоксиэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	376,0	1,209 1,432	A B
92′		(*S*)-6-(1-(2,3-дигидроксипропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	378,1	0,955 1,247	A B
93′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	416,0	1,157 1,369	A B

Соединения, представленные в **Таблице 4**, получали способом, сходным с описанным для Примера **1′**, если амин представляет собой свободное основание, или способом, сходным с описанным для Примера **2′**, если амин представляет собой гидрохлорид, с использованием промежуточного продукта-альдегида **65D′** и промежуточного продукта **32C′**.

Таблица 4

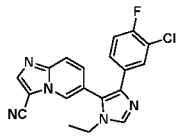
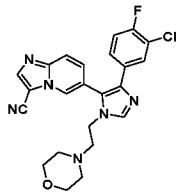
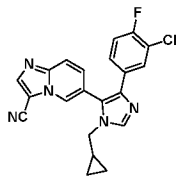
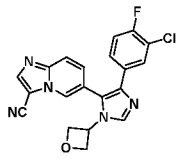
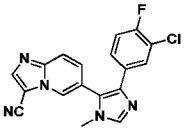
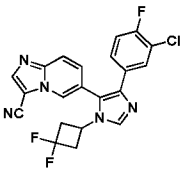
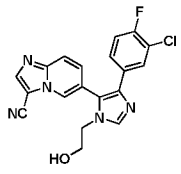
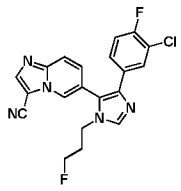
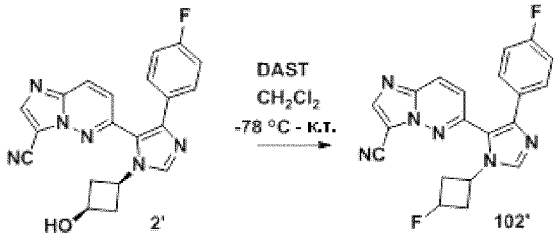
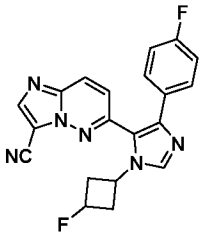
Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
94′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	366,0	1,211 1,561	A B
95′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	451,3	1,139 1,501	A B
96′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	392,0	1,277 1,686	A B
97′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	394,0	1,167 1,467	A B
98′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	352,08	1,232 1,567	A B
99′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	428,12	1,400 1,803	A B
100′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	382,2	1,131 1,342	A B
101′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-фторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	398,2	1,279 1,532	A B

Схема 5



Пример 102′: 6-(1-(3-фторциклобутил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил



К раствору Примера **2′** (144 мг, 0,385 ммоль) в DCM (10 мл) при -78°C в атмосфере азота добавляли DAST (0,203 мл, 1,539 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до к.т. в течение ночи и медленно гасили добавлением нас. водн. раствора $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали, неочищенный продукт растворяли в смеси DMF и метанола, и очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили в условиях вакуума с получением Примера **102′** (31,5 мг, выход 21%). MS (ES): *m/z* = 377,1 $[M+H]^+$; Значения времени удерживания согласно HPLC 1,186 мин и 1,524 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,64 (с, 1H), 8,40-8,22 (м, 2H), 7,53 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,26 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,16 (т, J=8,8 Гц, 2H), 5,52-5,29 (м, 1H), 5,16 (т, J=7,7 Гц, 1H), 3,03-2,84 (м, 2H), 2,84-2,68 (м, 2H).

Соединения, представленные в **Таблице 5,** получали способом, сходным с описанным для Примера **102′**, с использованием DAST. Пример **103′** синтезировали из Примера **6′**, и Пример **104′** синтезировали из Примера **39′**.

Таблица 5

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC

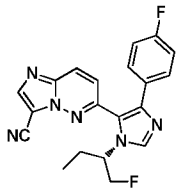
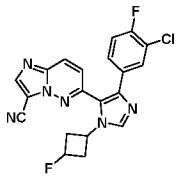
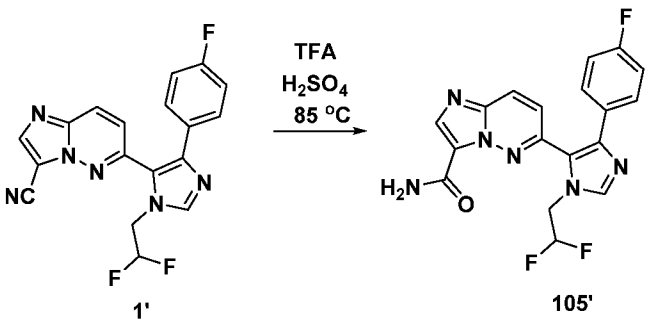
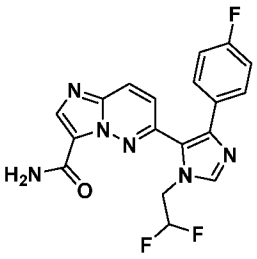
103′		(*S*)-6-(1-(1-фторбутан-2-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	379,1	1,236 1,676	A B
104′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-фторциклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	411,0	1,392 1,715	A B

Схема 6



Пример 105′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

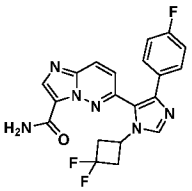
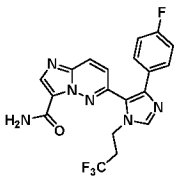
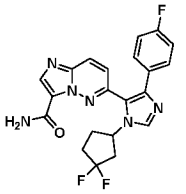
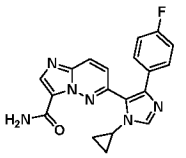
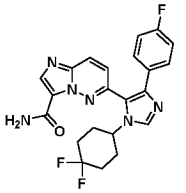


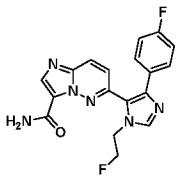
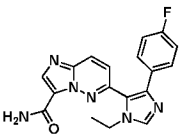
Во флакон добавляли TFA (0,063 мл, 0,815 ммоль) и конц. серную кислоту (0,014 мл, 0,272 ммоль). Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение 5 мин, после чего добавляли раствор Примера **1′** (25 мг, 0,068 ммоль) в TFA (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали. Остаток нейтрализовали добавлением нас. водн. раствора $NaHCO_3$ и разбавляли DCM. Слои разделяли, и экстрагировали водный слой DCM. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали фильтрат. Неочищенный продукт растворяли в смеси DMF и метанола, и очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали до получения Примера **105′** (9 мг, выход 34%). MS (ES): *m/z* =

387,0 $[M+H]^+$; Значения времени удерживания согласно HPLC 1,679 мин и 1,763 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,58 (с, 1H), 8,06 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,56–7,42 (м, 2H), 7,18–6,89 (м, 3H), 6,07 (т, J=3,0 Гц, 1H), 5,93 (т, J=3,0 Гц, 1H), 4,61 (дд, J=14,8, 3,0 Гц, 2H).

Соединения, представленные в **Таблице 6,** получали способом, сходным с описанным для Примера **105′**, путем нагревания соответствующих цианосоединений с TFA и серной кислотой.

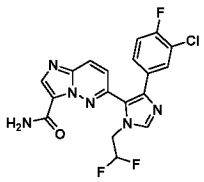
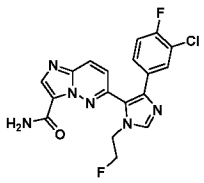
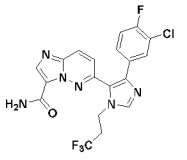
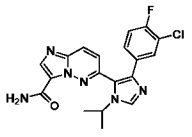
Таблица 6

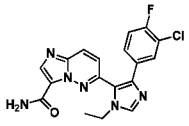
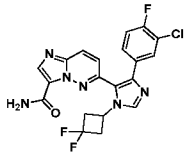
Прим.	**Структура**	**Название**	**$[M+H]^+$**	**Время удерж. (мин)**	**Способ HPLC**
106′		6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	412,9	1,019 1,280	A B
107′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	419,0	1,087 1,298	A B
108′		6-(1-(3,3-дифторциклопентил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	427,0	1,036 1,335	A B
109′		6-(1-циклопропил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	363,0	0,954 1,270	A B
110′		6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	441,1	1,087 1,487	A B

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
111′		6-(1-(2-фторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	369,0	1,047 1,118	A B
112′		6-(1-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	351,1	0,85 1,191	A B

Соединения, представленные в **Таблице 7,** получали способом, сходным с описанным для Примера **105′**, путем нагревания соответствующих цианосоединений с TFA и серной кислотой.

Таблица 7

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
113′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	421,0	1,207 1,346	A B
114′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-фторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	403,1	1,092 1,308	A B
115′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	452,9	1,308 1,612	A B
116′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопропил-1H-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	399,1	1,156 1,484	A B

Прим.	Структура	Название	[M+H]$^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
117′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	385,0	1,098 1,271	A B
118′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	447,0	1,296 1,531	A B

Соединения, представленные в **Таблице 8**, получали способом, сходным с описанным для Примера **105′**, путем нагревания соответствующих цианосоединений с TFA и серной кислотой.

Таблица 8

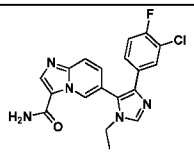
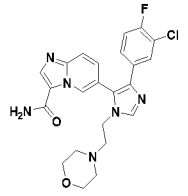
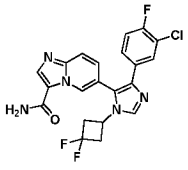
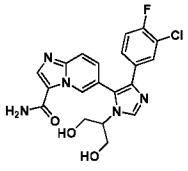
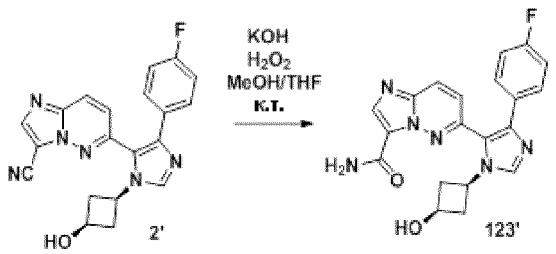
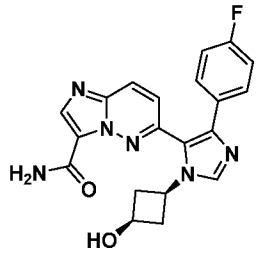
Прим.	Структура	Название	[M+H]$^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
119′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	384,0	1,091 1,396	A B
120′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	469,0	1,111 1,359	A B
121′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	446,1	1,139 1,570	A B
122′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	430,1	0,996 1,236	A B

Схема 7



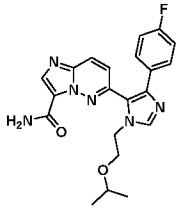
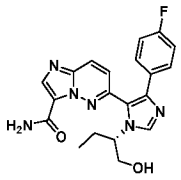
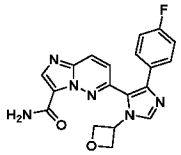
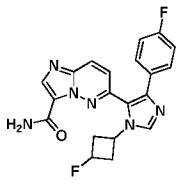
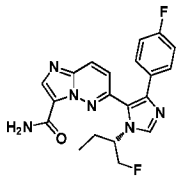
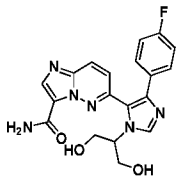
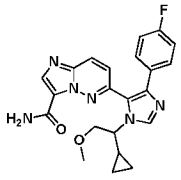
Пример 123′: 6-(4-(4-фторфенил)-1-*цис*-3-гидроксициклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

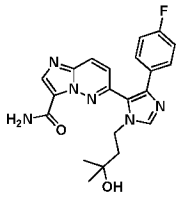
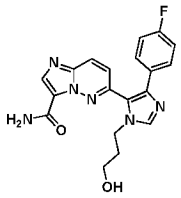
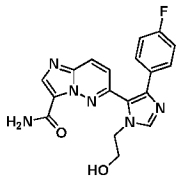
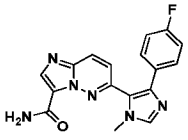
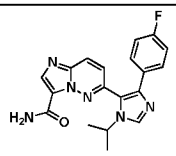
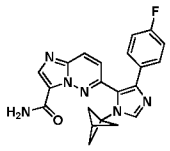
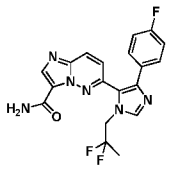


К раствору Примера **2′** (50 мг, 0,134 ммоль) в MeOH (1 мл) и THF (1 мл) по каплям добавляли две капли 4M раствора KOH и 30% водн. раствор H_2O_2 (0,041 мл, 1,336 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, нейтрализовали добавлением 1н раствора HCl и разбавляли DCM. Слои разделяли, и экстрагировали водный слой DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали фильтрат. Неочищенный продукт растворяли в смеси DMF и метанола, и очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **123′** (12,5 мг, выход 24%). MS (ES): *m/z* = 393,1 $[M+H]^+$; Значения времени удерживания согласно HPLC 0,954 мин и 1,096 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,35 (с, 1H), 8,30 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,85 (с, 2H), 7,49 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,25 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,13 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,30-4,19 (м, 2H), 1,72-1,52 (м, 2H), 0,96 (с, 6H).

Соединения, представленные в **Таблице 9**, получали способом, сходным с описанным для Примера **123′**, с использованием гидроксида калия, пероксида водорода и соответствующих цианосоединений.

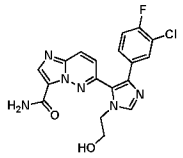
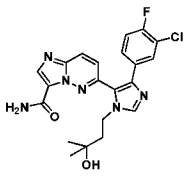
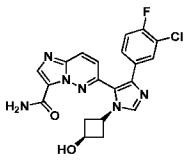
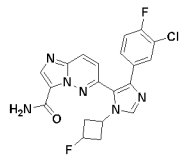
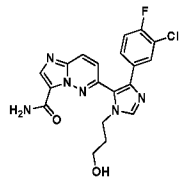
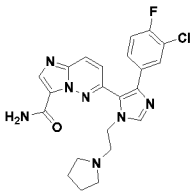
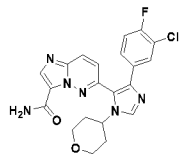
Таблица 9

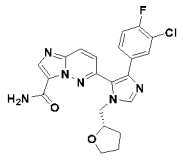
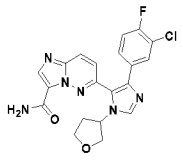
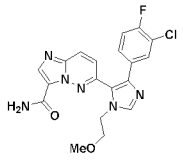
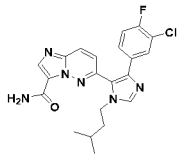
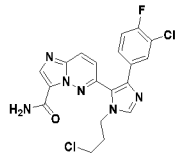
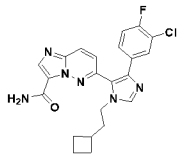
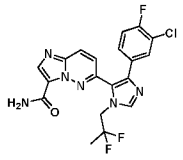
Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
124′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-изопропоксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	409,1	1,048 1,415	A B
125′		(*S*)-6-(4-(4-фторфенил)-1-(1-гидроксибутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид	395,1	0,896 1,055	A B
126′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	379,1	0,884 1,071	A B
127′		6-(1-(3-фторциклобутил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	395,1	1,038 1,218	A B
128′		(*S*)-6-(1-(1-фторбутан-2-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	397,1	1,094 1,29	A B
129′		6-(1-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	397,1	0,824 1,076	A B
130′		6-(1-(1-циклопропил-2-метоксиэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	421,1	1,0 1,416	A B

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
131′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	409,1	0,906 1,215	A B
132′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	363,1	1,054 1,274	A B
133′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	349,1	1,135 1,212	A B
134′		6-(4-(4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	337,0	0,903 1,075	A B
135′		6-(4-(4-фторфенил)-1-изопропил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	365,1	0,966 1,227	A B
136′		6-(1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	389,1	1,015 1,29	A B
137′		6-(1-(2,2-дифторпропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	401,0	1,082 1,275	A B

Соединения, представленные в **Таблице 10**, получали способом, сходным с описанным для Примера **123′**, с использованием гидроксида калия, пероксида водорода и соответствующих цианосоединений.

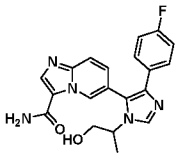
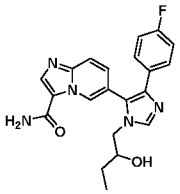
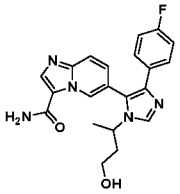
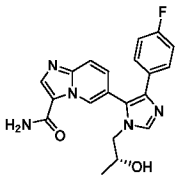
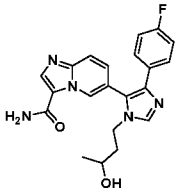
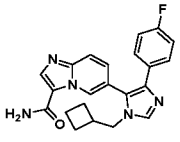
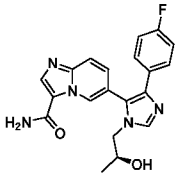
Таблица 10

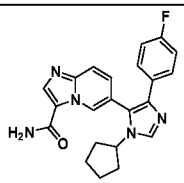
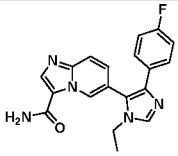
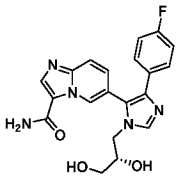
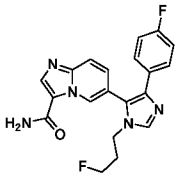
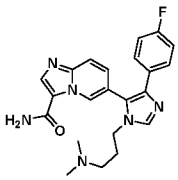
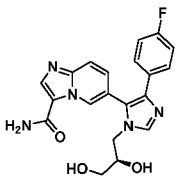
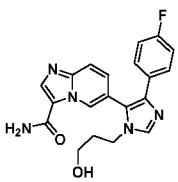
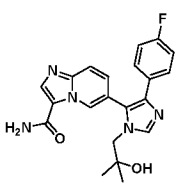
Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
138′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	401,05	0,7 0,91	A B
139′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	443,4	1,000 1,310	A B
140′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((*1s,3s*)-3-гидроксициклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	427,1	1,013 1,252	A B
141′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-фторциклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	429,0	1,088 1,358	A B
142′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	397,1	1,166 1,53	A B
143′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	454,1	0,84 1,01	A B
144′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	441,2	0,85 1,18	A B

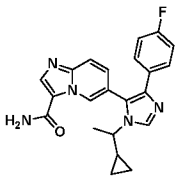
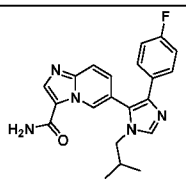
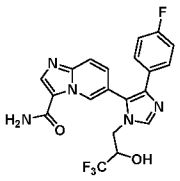
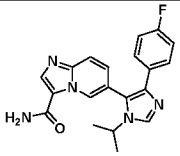
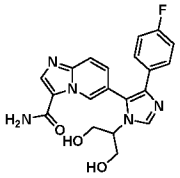
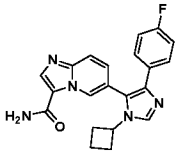
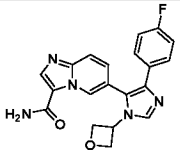
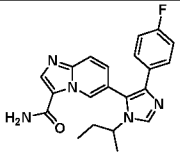
Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
145′		(*S*)-6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	441,1	0,89 1,22	A B
146′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	427,1	0,83 1,14	A B
147′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	415,1	0,86 1,16	A B
148′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопентил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	425,2	1,04 1,46	A B
149′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-хлорпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	433,1	0,94 1,29	A B
150′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-циклобутилэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	439,2	1,09 1,5	A B
151′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	435,1	1,368 1,526	A B

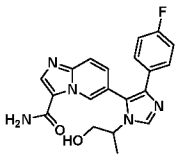
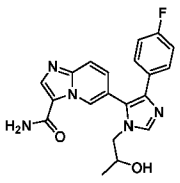
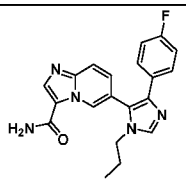
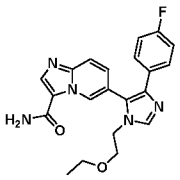
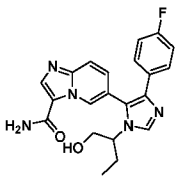
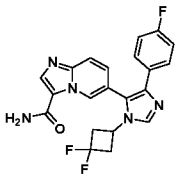
Соединения, представленные в **Таблице 11**, получали способом, сходным с описанным для Примера **123′**, с использованием гидроксида калия, пероксида водорода и соответствующих цианосоединений.

Таблица 11

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
152′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(1-гидроксипропан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	380,1	0,812 1,062	A B
153′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксибутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	394,1	0,844 1,108	A B
154′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(4-гидроксибутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	394,1	0,827 1,086	A B
155′		(*R*)-6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	380,1	0,784 1,067	A B
156′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксибутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	394,1	0,846 1,098	A B
157′		6-(1-(циклобутилметил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	390,0	1,065 1,284	A B
158′		(*S*)-6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	380,1	0,819 1,046	A B

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
159′		6-(1-циклопентил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	390,1	0,928 1,352	A B
160′		6-(1-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	350,1	0,831 1,144	A B
161′		(*S*)-6-(1-(2,3-дигидроксипропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	396,1	0,686 0,996	A B
162′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-фторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	382,1	0,844 1,168	A B
163′		6-(1-(3-(диметиламино)пропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	407,1	0,676 1,006	A B
164′		(*R*)-6-(1-(2,3-дигидроксипропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	396,1	0,782 0,982	A B
165′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	380,1	0,907 1,048	A B
166′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	394,1	0,84 1,074	A B

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
167′		6-(1-(1-циклопропилэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	390,0	1,059 1,228	A B
168′		6-(4-(4-фторфенил)-1-изобутил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	378,1	0,912 1,316	A B
169′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	434,0	0,875 1,164	A B
170′		6-(4-(4-фторфенил)-1-изопропил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	364,1	0,859 1,214	A B
171′		6-(1-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	396,1	0,787 0,978	A B
172′		6-(1-циклобутил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	376,1	0,878 1,278	A B
173′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	378,1	0,82 1,079	A B
174′		6-(1-(*втор*-бутил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	378,1	0,91 1,288	A B

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
175′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(1-гидроксипропан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	380,1	0,816 1,063	A B
176′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	360,1	0,598 1,056	A B
177′		6-(4-(4-фторфенил)-1-пропил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	364,1	0,874 1,231	A B
178′		6-(1-(2-этоксиэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	394,1	0,899 1,21	A B
179′		6-(4-(4-фторфенил)-1-(1-гидроксибутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	394,1	0,855 1,126	A B
180′		6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	412	1,047 1,199	A B

Соединения, представленные в **Таблице 12**, получали способом, сходным с описанным для Примера **1′**, если амин представляет собой свободное основание, или способом, сходным с описанным для Примера **2′**, если амин представляет собой гидрохлорид, с использованием имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-карбальдегида и промежуточного продукта **32C′**.

Таблица 12

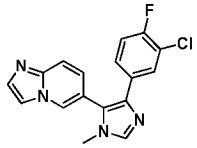
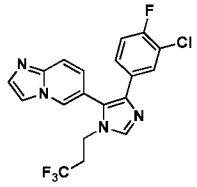
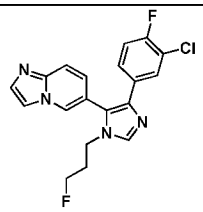
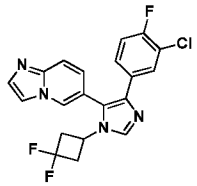
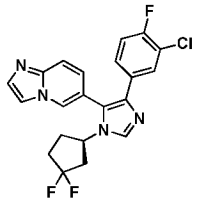
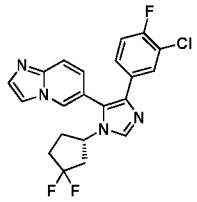
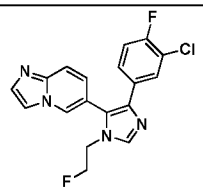
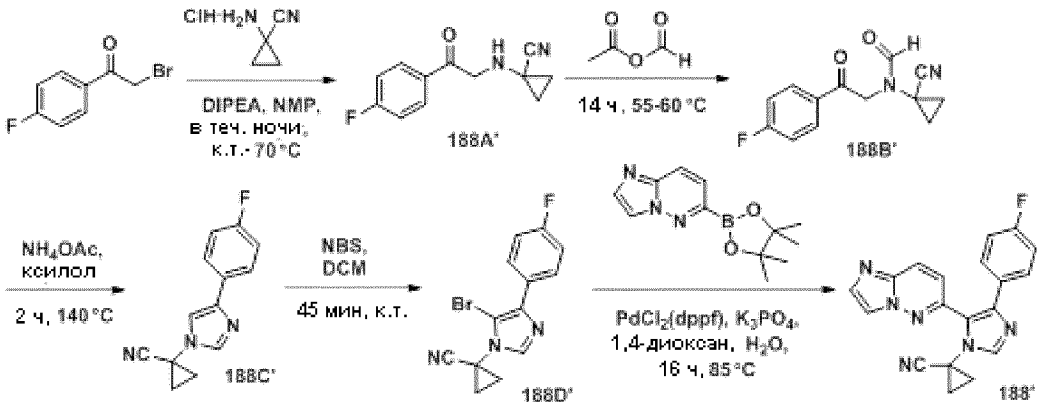
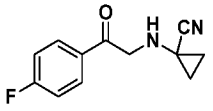
Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж (мин)	Способ HPLC
181′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин	327,1	1,494 0,911	A B
182′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин	409,2	1,636 1,058	A B
183′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-фторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин	373,2	1,603 0,955	A B
184′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин	403,2	1,634 1,039	A B
185′		(*R*)-6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин	417,3	1,782 0,960	A B
186′		(*S*)-6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин	417,0	1,784 1,066	A B
187′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-фторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин	359,2	0,952 1,548	A B

Схема 8

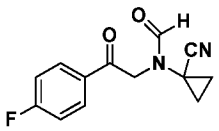


Промежуточный продукт 188A′: 1-((2-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)амино)циклопропанкарбонитрил



К раствору 2-бром-1-(4-фторфенил)этанона (3,0 г, 13,82 ммоль) и DIPEA (7,24 мл, 41,5 ммоль) в NMP (55,3 мл) добавляли 1-аминоциклопропанкарбонитрил·HCl (1,859 г, 15,20 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при к.т. Поскольку исходное вещество израсходовалось не полностью, смесь нагревали на масляной бане при 70°C в течение 1 ч, охлаждали до к.т., разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления (температура водяной бани ~25°C), и очищали остаток методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 40 г, элюирование 30% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **188A′** (1,66 г, выход 54,97%) в виде масла. MS (ES): *m/z* = 219,15 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC мин 2,903 (Способ HPLC E).

Промежуточный продукт 188B′: *N*-(1-цианоциклопропил)-*N*-(2-(4-фторфенил)-2-оксоэтил)формамид

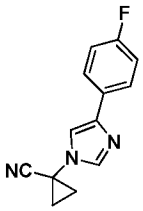


Ацетомуравьиный ангидрид (ссылка: *Journal of Organic Chemistry*, **2007**, *72(16)*, 6135-6142): Уксусный ангидрид (37,0 мл) и муравьиную кислоту (18,07 мл) нагревали на масляной бане (температура бани 55°C) в течение 2 ч с формированием

ацетомуравьиного ангидрида, который использовали в реакции без какой-либо очистки или анализа.

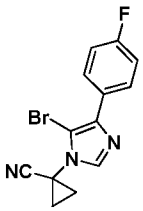
Полученный ацетомуравьиный ангидрид добавляли к промежуточному продукту **188A′** (1,66 г, 7,61 ммоль), и продолжали нагревать полученную реакционную смесь при 55-60°C в течение 14 ч. Смесь затем охлаждали на бане со льдом, очень осторожно подщелачивали до pH~8 добавлением нас. водн. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением промежуточного продукта **188B′** (1,787 г, выход 95%, неочищ.) в виде полутвердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. MS (ES): *m/z* = 269,1 $[M+Na]^+$; Время удерживания согласно HPLC 2,575 мин (Способ HPLC E).

Промежуточный продукт 188C′: 1-(4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-1-ил)циклопропанкарбонитрил



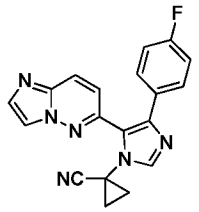
Раствор промежуточного продукта **188B′** (1,787 г, 7,26 ммоль) и NH_4OAc (5,65 г, 72,6 ммоль) в ксилоле (72,6 мл) нагревали в герметизированной пробирке на масляной бане при 140°C в течение 2 ч. Растворитель концентрировали до половины объема, и очищали концентрированную реакционную смесь методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 40 г, элюирование 40% EtOAc в DCM). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **188C′** (0,97 г, выход 58,8%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ES): *m/z* = 228,12 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 2,503 мин (Способ HPLC E).

Промежуточный продукт 188D′: 1-(5-бром-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-1-ил)циклопропанкарбонитрил



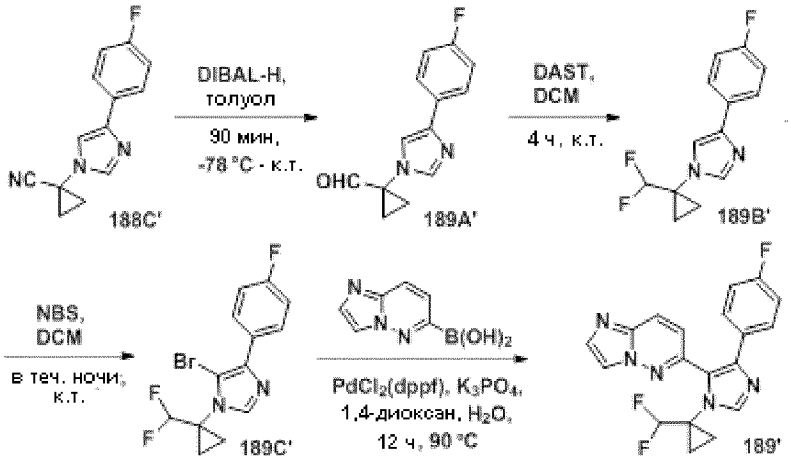
К раствору промежуточного продукта **188C′** (0,125 г, 0,550 ммоль) в DCM (5,50 мл) добавляли NBS (0,109 г, 0,605 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 45 мин. Растворитель выпаривали, и очищали остаток методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 40 г, элюирование 20% EtOAc в DCM) с получением промежуточного продукта **188D′** (0,146 г, выход 87%) в виде твердого вещества. MS (ES): *m/z* = 306/308 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 3,445 мин (Способ HPLC E).

Пример 188′: 1-(4-(4-фторфенил)-5-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1*H*-имидазол-1-ил)циклопропанкарбонитрил

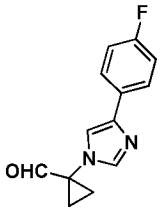


К дегазированной суспензии промежуточного продукта **188D′** (0,03 г, 0,098 ммоль) и 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-илимидазо[1,2-*b*]пиридазина (ссылка: US 2015/0038506 A1) (0,048 г, 0,196 ммоль) в 2M водн. растворе K_3PO_4 (0,147 мл, 0,294 ммоль) и 1,4-диоксане (1,0 мл) добавляли $PdCl_2$(dppf) (7,17 мг, 9,80 мкмоль). Смесь снова дегазировали в течение 2 мин, а затем нагревали на масляной бане при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха в условиях пониженного давления, и экстрагировали остаток DCM (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали неочищенный остаток методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **188′** (0,026 г, выход 64,4%). MS (ES): *m/z* = 345,0 $[M+H]^+$; Значения времени удерживания согласно HPLC 1,01 мин и 1,374 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,40 (ушир. с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,20 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,95 (ушир. с, 1H), 7,51 (дд, J=8,6, 5,7 Гц, 2H), 7,18 (т, J=9,0 Гц, 2H), 7,10 (д, J=7,7 Гц, 1H), 1,85-1,70 (м, 4H).

Схема 9

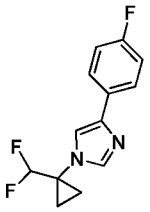


Промежуточный продукт 189A′: 1-(4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-1-ил)циклопропанкарбальдегид·2 TFA



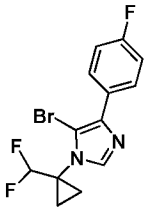
К раствору промежуточного продукта **188C′** (0,65 г, 2,86 ммоль) в толуоле (22,88 мл) -78°C по каплям добавляли DIBAL-H (5,72 мл, 5,72 ммоль, 1M раствор в THF). Реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 30 мин, а затем при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH и нас. водн. Na_2SO_4. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, и отфильтровывали неорганические вещества. Осадок на фильтре промывали EtOAc. Объединенные фильтраты переносили на делительную воронку, и разделяли два слоя. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **189A′** (0,368 г, выход 28,1%) в виде бис-трифторацетата. MS (ES): *m/z* = 231,0 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 3,053 мин (Способ HPLC D).

Промежуточный продукт 189B′: 1-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол



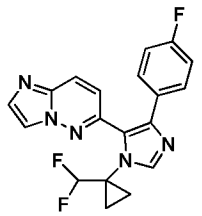
К раствору промежуточного продукта **189A′** (0,343 г, 0,748 ммоль) в DCM (7,5 мл) добавляли DAST (0,3 мл, 2,245 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 4 ч. Смесь гасили добавлением некоторого количества воды со льдом. Два слоя разделяли, и экстрагировали водный слой DCM. Объединенные органические слои промывали нас. водн. раствором $NaHCO_3$ (2×10 мл) и солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 24 г, элюирование градиентом 30-50% EtOAc в DCM). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **189B′** (0,15 г, выход 79%) в виде бесцветного масла. MS (ES): *m/z* = 253,09 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 2,548 мин (Способ HPLC E).

Промежуточный продукт 189C′: 5-бром-1-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол



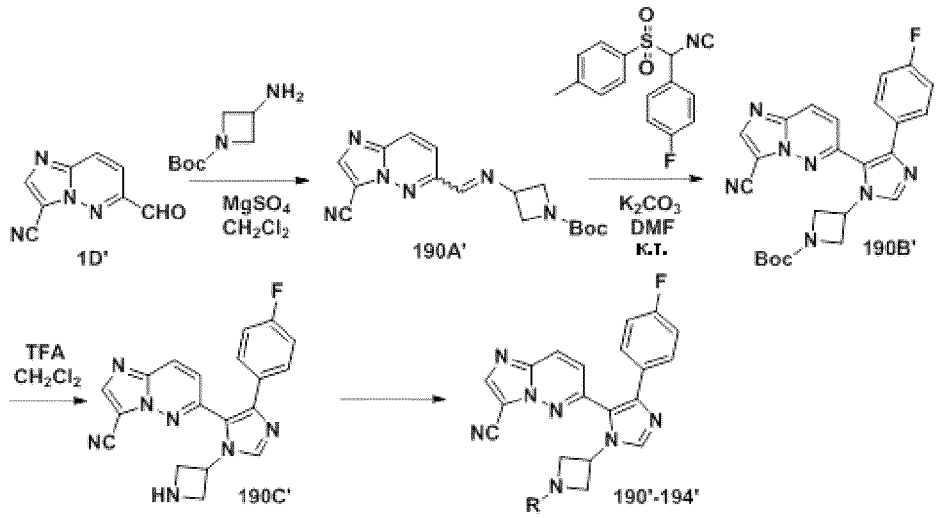
К раствору промежуточного продукта **189B′** (0,15 г, 0,595 ммоль) в DCM (5,95 мл) добавляли NBS (0,118 г, 0,654 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при к.т. Реакционную смесь сразу очищали методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 40 г, элюирование 25% EtOAc в DCM). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **189C′** (0,158 г, выход 80%) в виде бесцветного масла. MS (ES): *m/z* = 331/333 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,97 мин (Способ HPLC C).

Пример 189′: 6-(1-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин

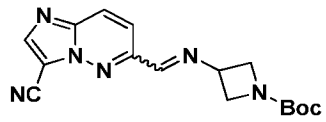


Пример **189′** синтезировали способом, аналогичным описанному для Примера **188′**, посредством сочетания по Сузуки промежуточного продукта **189C′** и 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-илимидазо[1,2-*b*]пиридазина. Остаток очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **189′** (0,007 г, выход 16,91%). MS (ES): *m/z* = 370,2 $[M+H]^+$; Значения времени удерживания согласно HPLC 1,116 мин и 1,551 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,41 (с, 1H), 8,15 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,88 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,15 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,07 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 1,39 (ушир. с, 2H), 1,30-1,21 (м, 2H).

Схема 10



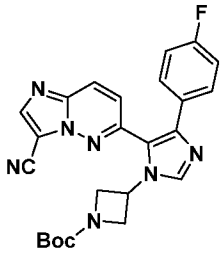
Промежуточный продукт 190A′: *трет*-бутил-3-(((3-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)метилен)амино)азетидин-1-карбоксилат



К раствору промежуточного продукта **1D′** (0,81 г, 4,71 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли сульфат магния (5,66 г, 47,1 ммоль) и *трет*-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилат (0,851 г, 4,94 ммоль). Суспензию перемешивали при к.т. в течение ночи, фильтровали и промывали DCM. Объединенные фильтраты концентрировали, и использовали неочищенный продукт непосредственно на следующей стадии без

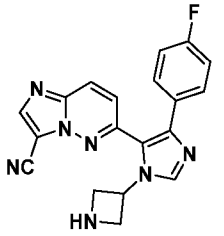
очистки. MS (ES): *m/z* = 325,2 $[M-H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,573 мин (Способ HPLC D).

Промежуточный продукт 190B′: *трет*-бутил-3-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



К раствору промежуточного продукта **190A′** (1,52 г, 4,7 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли карбонат калия (0,780 г, 5,65 ммоль) и 1-фтор-4-(изоциано(тозил)метил)-бензол (1,361 г, 4,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли, и экстрагировали водный слой EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали неочищенный продукт методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 80 г, элюирование градиентом 10-100% B в DCM, B: 10% MeOH в DCM). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **190B′** (1,1 г, выход 51%). MS (ES): *m/z* = 460,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,78 мин (Способ HPLC C); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,30 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,92 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,53-7,43 (м, 2H), 7,20-7,03 (м, 3H), 5,40 (ддд, J=7,8, 5,1, 2,6 Гц, 1H), 4,56 (т, J=8,7 Гц, 2H), 4,25 (дд, J=9,8, 5,0 Гц, 2H), 1,50 (с, 9H).

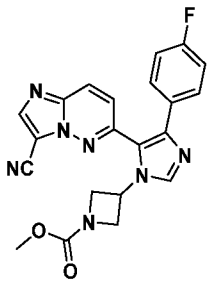
Промежуточный продукт 190C′: 6-(1-(азетидин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил



К раствору промежуточного продукта **190B′** (500 мг, 1,008 ммоль) в DCM добавляли TFA (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и концентрировали. Остаток разбавляли DCM и нас. водн. раствором $NaHCO_3$. Слои разделяли, и дважды экстрагировали водный слой DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат

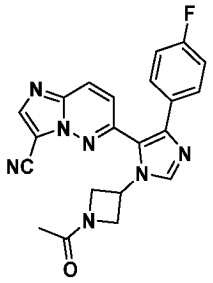
концентрировали и использовали неочищенный продукт на следующей стадии. Небольшое количество неочищенного вещества очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили в условиях вакуума с получением Примера **190C′**. MS (ES): *m/z* = 360,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,076 мин и 1,092 мин (Способы HPLC A и B, соответственно).

Пример 190′: метил-3-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



К раствору Примера **190C′** (45 мг, 0,114 ммоль) и основания Хунига (0,060 мл, 0,341 ммоль) в THF (4 мл) добавляли метилкарбонохлоридат (12,89 мг, 0,136 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и концентрировали. Остаток растворяли в смеси DMF и метанола, и очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили в условиях вакуума с получением Примера **190′** (15,8 мг, выход 33%). MS (ES): *m/z* = 418,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,26 мин и 1,404 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,64 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,32 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,27 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,16 (т, J=8,8 Гц, 2H), 5,28 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,36 (ушир. с, 4H), 3,59 (с, 3H).

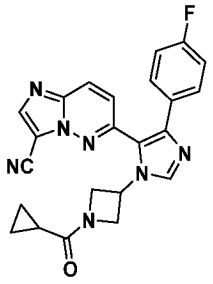
Пример 191′: 6-(1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил



К раствору промежуточного продукта **190C′** (45 мг, 0,064 ммоль) в THF добавляли пиридин (31,1 мкл, 0,385 ммоль) и ацетилхлорид (15,11 мг, 0,192 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, а затем концентрировали. Остаток растворяли в смеси DMF и метанола, и очищали методом препаративной HPLC.

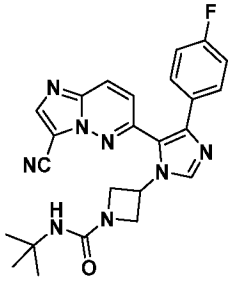
Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили в условиях вакуума с получением Примера **191′** (10,5 мг, выход 39%). MS (ES): *m/z* = 402,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,066 мин и 1,244 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,65 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,32 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,6, 5,7 Гц, 2H), 7,27 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,17 (т, J=8,8 Гц, 2H), 5,27 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,65-4,51 (м, 2H), 4,35-4,24 (м, 2H), 1,81 (с, 3H).

Пример 192′: 6-(1-(1-(циклопропанкарбонил)азетидин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил



К раствору промежуточного продукта **190C′** (45 мг, 0,125 ммоль) в THF (5 мл) добавляли пиридин (0,051 мл, 0,626 ммоль) и циклопропанкарбонилхлорид (13,09 мг, 0,125 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, а затем концентрировали. Остаток растворяли в смеси DMF и метанола, и очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили в условиях вакуума с получением Примера **192′** (10,5 мг, выход 39%). MS (ES): *m/z* = 428,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,186 мин и 1,402 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,65 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,33 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,29 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,17 (т, J=8,8 Гц, 2H), 5,34 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,81-4,70 (м, 1H), 4,66 (ушир. с, 1H), 4,32 (ушир. с, 2H), 1,63-1,47 (м, 1H), 0,81-0,64 (м, 4H).

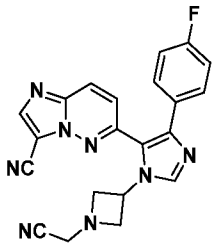
Пример 193′: *N*-(*трет*-бутил)-3-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-1-ил)азетидин-1-карбоксамид



К раствору промежуточного продукта **190C′** (40 мг, 0,101 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли основание Хунига (0,053 мл, 0,303 ммоль) и 2-изоцианато-2-метилпропан

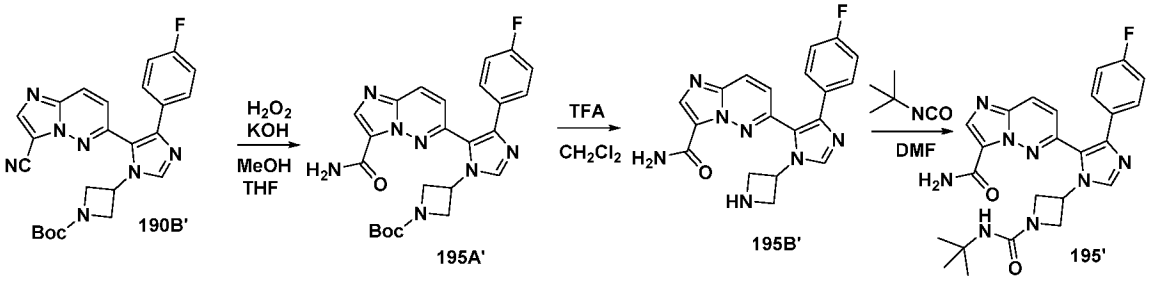
(15,03 мг, 0,152 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Остаток растворяли в смеси DMF и метанола, и очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили в условиях вакуума с получением Примера **193′** (21,4 мг, выход 46%). MS (ES): *m/z* = 459,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,4 мин и 1,576 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,65 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,33 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,28 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,17 (т, J=9,0 Гц, 2H), 5,19 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,23 (т, J=8,4 Гц, 2H), 4,10 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 1,24 (с, 9H).

Пример 194′: 6-(1-(1-(цианометил)азетидин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

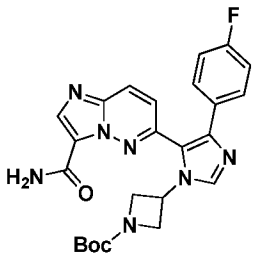


К раствору промежуточного продукта **190C′** (45 мг, 0,125 ммоль) в DMF добавляли 2-бромацетонитрил (45,1 мг, 0,376 ммоль) и карбонат калия (34,6 мг, 0,250 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, фильтровали и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали, остаток растворяли в смеси DMF и метанола, и очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили в условиях вакуума с получением Примера **194′** (25,6 мг, выход 51%). MS (ES): *m/z* = 399,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,12 мин и 1,384 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,64 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,27 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,17 (т, J=8,8 Гц, 2H), 5,03 (т, J=6,6 Гц, 1H), 3,88-3,71 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,71-3,52 (м, 2H).

Схема 11

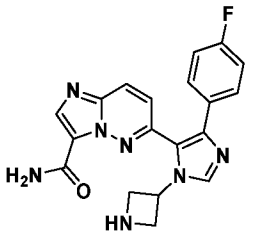


Промежуточный продукт 195A′: *трет*-бутил-3-(5-(3-карбамоилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



К раствору промежуточного продукта **190B′** (300 мг, 0,653 ммоль) в MeOH (10 мл) и THF (10 мл) добавляли 4M раствор гидроксида калия (0,326 мл, 1,306 ммоль) и 30% раствор H_2O_2 (0,667 мл, 6,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и концентрировали. Остаток осторожно нейтрализовывали до pH=7 добавлением 1н HCl, разбавляли DCM и нас. водн. $NaHCO_3$. Слои разделяли, и экстрагировали водный слой DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали, остаток растворяли в смеси DMF и метанола, и очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили в условиях вакуума с получением Примера **195A′** (248 мг, выход 79%). MS (ES): m/z = 478,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,162 мин и 1,387 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,47 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,30 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,83 (ушир. с, 2H), 7,50 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,22 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,27 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,22 (д, J=8,1 Гц, 4H), 1,38 (с, 9H).

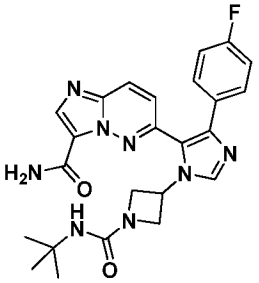
Промежуточный продукт 195B′: 6-(1-(азетидин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид



К раствору промежуточного продукта **195A′** (248 мг, 0,52 ммоль) в DCM (12 мл) добавляли TFA (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и концентрировали. Неочищенное вещество растворяли в смеси DMF и метанола, и очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили в условиях вакуума с получением Примера **195B′** (248 мг, выход 79%). MS (ES): *m/z* = 378,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,825 мин и 0,962

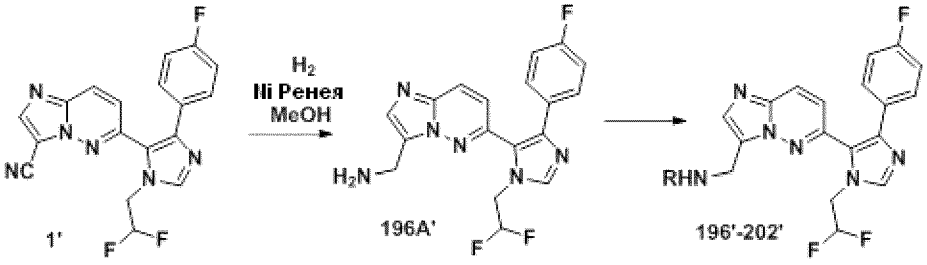
мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,36 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,30 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,88 (ушир. с, 2H, NH_2), 7,81 (ушир. с, 1H, NH), 7,54-7,45 (м, 2H), 7,21 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,18-7,08 (м, 2H), 5,24-5,12 (м, 1H), 3,87-3,76 (м, 2H), 3,76-3,60 (м, 2H).

Пример 195′: 6-(1-(1-(*трет*-бутилкарбамоил)азетидин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

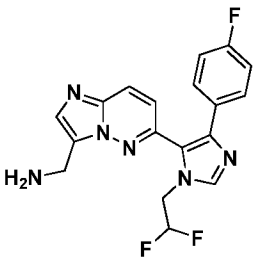


К раствору Примера **195B′** (30 мг, 0,042 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли TEA (5,81 мкл, 0,042 ммоль) и 2-изоцианато-2-метилпропан (4,13 мг, 0,042 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили в условиях вакуума с получением Примера **195′** (15,7 мг, выход 79%). MS (ES): *m/z* = 477,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,058 мин и 1,252 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,36 (д, J=2,2 Гц, 2H), 8,30 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,83 (с, 2H), 7,51 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,23 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,15 (т, J=8,8 Гц, 2H), 5,24 (с, 1H), 4,22-4,07 (м, 2H), 4,02 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 1,28-1,13 (м, 9H).

Схема 12

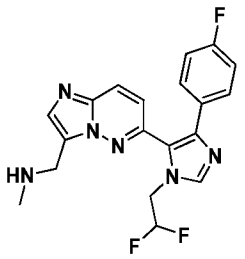


Промежуточный продукт 196A′: (6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метанамин



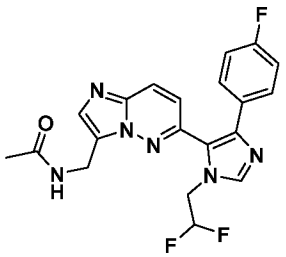
К суспензии Примера **1′** (110 мг, 0,299 ммоль) в MeOH (60 мл) (2M раствор NH_3 в MeOH) в атмосфере азота добавляли никель Ренея. Реакционную смесь подвергали воздействию водорода (50 psi) при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь пропускали через слой Celite® и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали, неочищенное вещество растворяли в MeOH и очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили в условиях вакуума с получением промежуточного продукта **196A′**. MS (ES): m/z = 373,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,926 мин и 1,103 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,13-7,97 (м, 2H), 7,75 (ушир. с, 1H), 7,50 (дд, J=8,4, 5,5 Гц, 2H), 7,18 (т, J=8,8 Гц, 2H), 6,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,41 (т, J=14,7 Гц, 1H), 4,77 (т, J=14,7 Гц, 2H), 4,11 (ушир. с, 2H).

Пример 196′: (6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метанамин



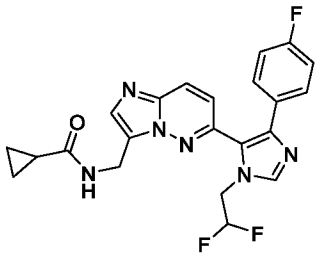
Раствор промежуточного продукта **196A′** (35 мг, 0,072 ммоль) в этилформиате (267 мг, 3,60 ммоль) нагревали при 70°C в течение 6 ч, охлаждали до к.т. и концентрировали. Остаток растворяли в THF (5 мл). Добавляли BH_3-диметилсульфид (0,014 мл, 0,144 ммоль), и нагревали реакционную смесь при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и осторожно гасили добавлением MeOH. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем концентрировали. Неочищенное вещество растворяли в смеси DMF и метанола, и очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили в условиях вакуума с получением Примера **196′** (10,4 мг, выход 37%). MS (ES): *m/z* = 387,2 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,952 мин и 1,063 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,09-7,98 (м, 2H), 7,86-7,72 (м, 1H), 7,49 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,17 (т, J=8,8 Гц, 2H), 6,96 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,41 (м, 1H), 4,85-4,67 (м, 2H), 4,07 (с, 1H), 3,1 (с, 3H).

Пример 197′: *N*-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метил)ацетамид



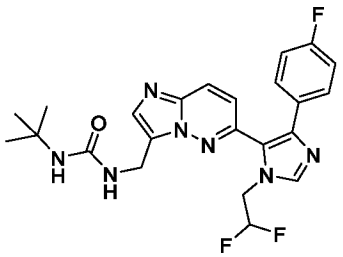
К раствору промежуточного продукта **196A′** (30 мг, 0,081 ммоль) в THF (5 мл) добавляли пиридин (0,014 мл, 0,177 ммоль) и уксусный ангидрид (9,87 мг, 0,097 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, гасили добавлением MeOH и концентрировали. Остаток растворяли в смеси DMF и метанола, и очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили в условиях вакуума с получением Примера **197′** (19,8 мг, выход 59%). MS (ES): *m/z* = 415,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,982 мин и 1,247 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,09 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,56-7,45 (м, 2H), 7,18 (т, J=8,8 Гц, 2H), 6,95 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,39 (м, 1H), 4,90-4,74 (м, 2H), 4,66 (д, J=5,1 Гц, 2H), 1,86 (с, 3H).

Пример 198′: *N*-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метил)циклопропанкарбоксамид



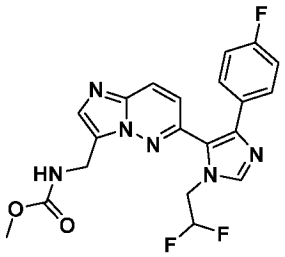
К раствору **196A′** (30 мг, 0,081 ммоль) в THF (5 мл) добавляли пиридин (0,014 мл, 0,177 ммоль) и циклопропанкарбонилхлорид (10,11 мг, 0,097 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, гасили добавлением MeOH и концентрировали. Остаток растворяли в смеси DMF и метанола, и очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили в условиях вакуума с получением Примера **198′** (25 мг, выход 70%). MS (ES): *m/z* = 441,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,066 мин и 1,378 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,09 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,50 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,18 (т, J=8,8 Гц, 2H), 6,96 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,35 (м, 1H), 4,88-4,74 (м, 2H), 4,70 (д, J=5,5 Гц, 2H), 1,65-1,51 (м, 1H), 0,73-0,63 (м, 4H).

Пример 199′: 1-(*трет*-бутил)-3-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метил)мочевина



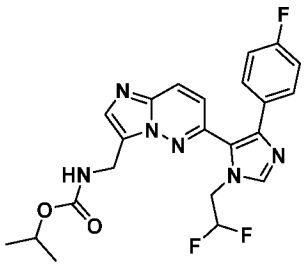
К раствору промежуточного продукта **196A′** (25 мг, 0,067 ммоль) в THF (3 мл) добавляли 2-изоцианато-2-метилпропан (6,66 мг, 0,067 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, гасили добавлением MeOH и концентрировали. Остаток растворяли в смеси DMF и метанола, и очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили в условиях вакуума с получением Примера **199′** (14,4 мг, выход 45%). MS (ES): *m/z* = 472,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,203 мин и 1,515 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,13-7,96 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,50 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,18 (т, J=8,8 Гц, 2H), 6,94 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,39 (м, 1H), 6,18 (т, J=5,9 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 4,89-4,72 (м, 2H), 4,59 (д, J=5,5 Гц, 2H), 1,21 (с, 9H).

Пример 200′: метил-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метил)карбамат



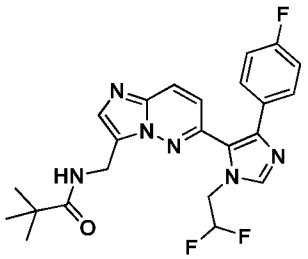
К раствору промежуточного продукта **196A′** (30 мг, 0,081 ммоль) в THF (1 мл) добавляли основание Хунига (0,028 мл, 0,161 ммоль) и метилкарбонохлоридат (11,42 мг, 0,121 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и концентрировали. Остаток растворяли в смеси DMF и метанола, и очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили в условиях вакуума с получением Примера **200′** (21,2 мг, выход 60%). MS (ES): *m/z* = 431,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,046 мин и 1,362 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,14-7,96 (м, 2H), 7,82-7,66 (м, 2H), 7,50 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,18 (т, J=8,8 Гц, 2H), 6,95 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,37 (м, 1H), 4,88-4,72 (м, 2H), 4,62 (д, J=5,5 Гц, 2H), 2,55 (с, 3H).

Пример 201′: изопропил-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метил)карбамат



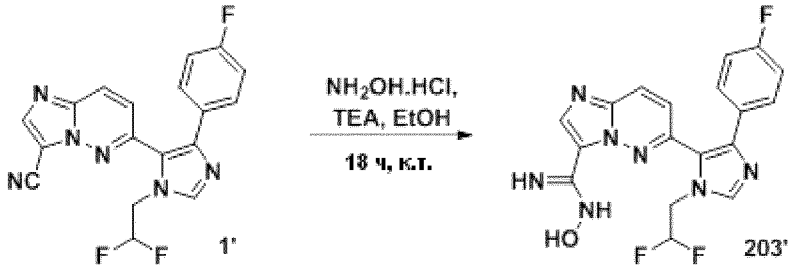
К раствору промежуточного продукта **196A′** (30 мг, 0,081 ммоль) в THF (1 мл) добавляли основание Хунига (0,028 мл, 0,161 ммоль) и изопропилкарбонохлоридат (0,121 мл, 0,121 ммоль, 1M раствор в толуоле). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, гасили добавлением MeOH и концентрировали. Остаток растворяли в смеси DMF и метанола, и очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили в условиях вакуума с получением Примера **201′** (25,6 мг, выход 69%). MS (ES): *m/z* = 459,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,223 мин и 1,568 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,14-7,92 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,60 (ушир. с, 1H), 7,50 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,18 (т, J=9,0 Гц, 2H), 6,95 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,38 (м, 1H), 4,89-4,73 (м, 3H), 4,60 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,39 (д, J=7,0 Гц, 1H), 1,15 (д, J=6,2 Гц, 6H).

Пример 202′: *N*-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метил)пиваламид

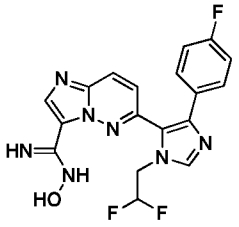


К раствору промежуточного продукта **196A′** (30 мг, 0,081 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли пиридин (0,013 мл, 0,161 ммоль) и пивалоилхлорид (14,57 мг, 0,121 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, гасили добавлением MeOH и концентрировали. Остаток растворяли в смеси DMF и метанола, и очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили в условиях вакуума с получением Примера **202′** (22,5 мг, выход 61%). MS (ES): *m/z* = 457,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,21 мин и 1,579 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,09 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,05-7,96 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,48 (дд, J=8,6, 5,7 Гц, 2H), 7,18 (т, J=9,0 Гц, 2H), 6,95 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,79 (д, J=3,3 Гц, 2H), 4,68 (д, J=5,5 Гц, 2H), 1,11 (с, 9H).

Схема 13

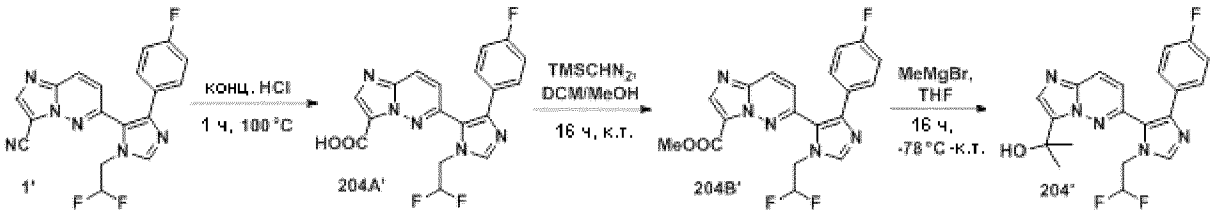


Пример 203′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-*N*-гидроксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксимидамид

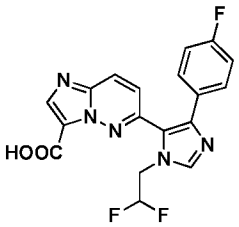


К суспензии Примера **1′** (0,045 г, 0,122 ммоль) в EtOH (1,2 мл) добавляли TEA (0,026 мл, 0,183 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорид (9,34 мг, 0,134 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, а затем очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **203′** (0,043 г, выход 83%). MS (ES): *m/z* = 402,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,943 мин и 1,269 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,13 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,51 (дд, *J* =8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,18 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,00 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 6,02 (с, 2H), 4,76 (т, J=15,2 Гц, 2H).

Схема 14

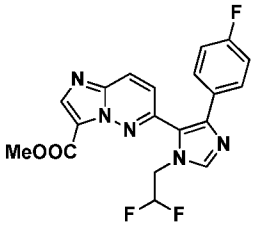


Промежуточный продукт 204A′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоновой кислоты, 3 TFA



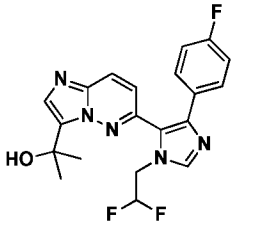
Раствор Примера **1′** (1,145 г, 3,11 ммоль) в конц. HCl (0,77 мл, 9,33 ммоль) нагревали на масляной бане при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к.т., разбавляли водн. ацетонитрилом и очищали методом колоночной хроматографии с обращенной фазой (колонка с обращенной фазой Commodity® 240 г, элюирование градиентом 0-50% ацетонитрил в воде с 0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **204A′** (1,29 г, выход 57%). MS (ES): *m/z* = 388,0 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,032 мин (Способ HPLC A).

Промежуточный продукт 204B′: метил-6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксилат



К суспензии промежуточного продукта **204A′** (0,1 г, 0,258 ммоль) в DCM (1,3 мл) и MeOH (1,3 мл) добавляли TMS-диазометан (0,775 мл, 1,549 ммоль, 2M раствор в гексанах). В процессе добавления, наблюдалось формирование пузырей газа, и реакционная смесь становилась гомогенной. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 12 г, элюирование 96-100% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **204B′** (0,063 г, выход 61%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ES): *m/z* = 402,0 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,72 мин (Способ HPLC C).

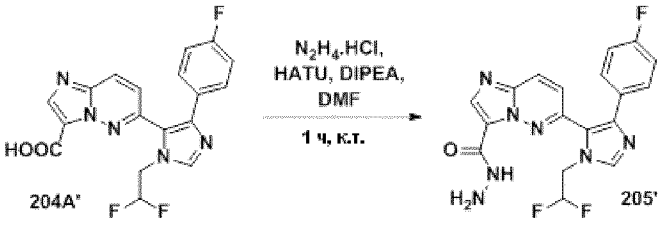
Пример 204′: 2-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пропан-2-ол



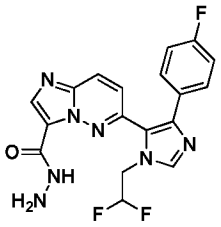
К раствору промежуточного продукта **204B′** (0,045 г, 0,112 ммоль) в THF (1,12 мл) при -78°C по каплям добавляли, метилмагнийбромид (0,187 мл, 0,561 ммоль, 3M раствор в Et_2O). Реакционную смесь оставляли постепенно нагреваться до к.т.,

перемешивали в течение 18 ч, и гасили добавлением нас. водн. раствора NH_4Cl. Полученные два слоя разделяли, и обратно экстрагировали водн. слой EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением масла, которое очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **204′** (0,03 г, выход 71,6%). MS (ES): *m/z* = 402,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,064 мин и 1,386 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,08 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,53-7,43 (м, 2H), 7,17 (т, J=8,8 Гц, 2H), 6,98 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 4,85-4,70 (м, 2H), 1,65 (с, 6H).

Схема 15



Пример 205′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбогидразид



Раствор промежуточного продукта **204A′** (0,045 г, 0,062 ммоль), гидразина гидрохлорида (8,45 мг, 0,123 ммоль), HATU (0,047 г, 0,123 ммоль) и DIPEA (0,065 мл, 0,370 ммоль) в DMF (0,62 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь затем очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **205′** (0,011 г, выход 41,8%). MS (ES): *m/z* = 402,3 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,978 мин и 1,204 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,30 (с, 1H), 8,22 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,52 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,22-7,08 (м, 3H), 4,86-4,68 (м, 2H), 4,04 (с, 2H).

Соединения, представленные в **Таблице 13**, синтезировали по аналогии с Примером **205′**, путем амидного сочетания промежуточного продукта **204A′** и соответствующих аминов.

Таблица 13

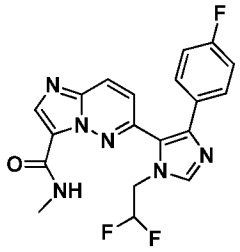
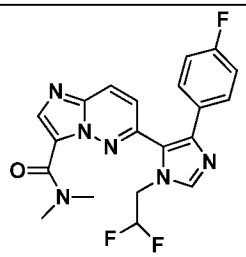
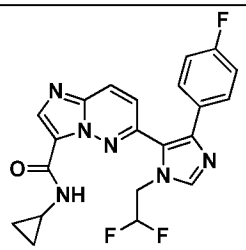
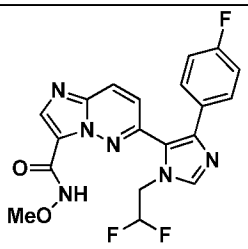
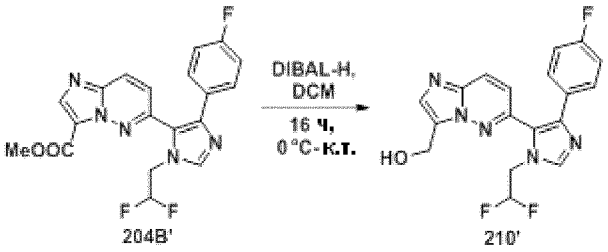
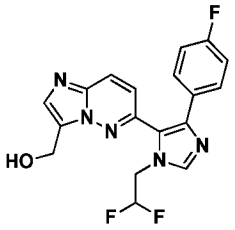
Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
206′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-*N*-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	401,3	1,348, 1,107	A B
207′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-N,N-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	415,2	1,078, 1,30	A B
208′		N-циклопропил-6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	427,05	1,447, 1,195	A B
209′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-*N*-метоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид	417,3	1,342, 1,066	A B

Схема 16

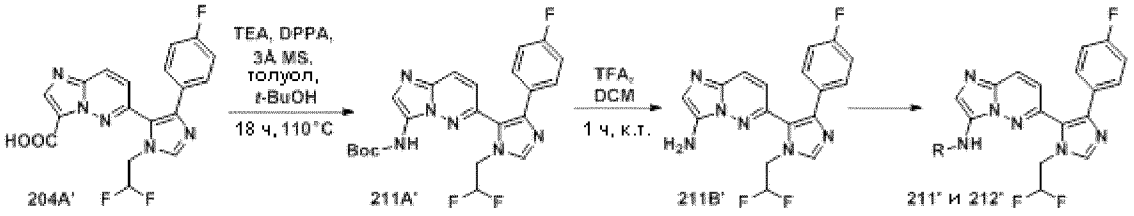


Пример 210′: (6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метанол

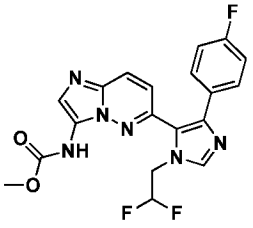


К раствору промежуточного продукта **204B′** (0,133 г, 0,331 ммоль) в DCM (3,31 мл) при 0°C добавляли DIBAL-H (1,16 мл, 1,16 ммоль, 1M раствор в гексанах). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 16 ч, гасили добавлением нас. водн. раствора тартрата калия при к.т. После перемешивания смеси в течение 10 мин, ее экстрагировали DCM (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **210′** (0,018 г, выход 51,4%). MS (ES): *m/z* = 374,0 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,007 мин и 1,340 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,09 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,51 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,18 (т, J=9,0 Гц, 2H), 6,96 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,88 (д, J=3,7 Гц, 2H), 4,83-4,71 (м, 2H).

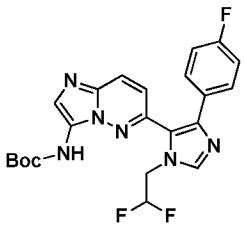
Схема 17



Пример 211′: метил-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)карбамат

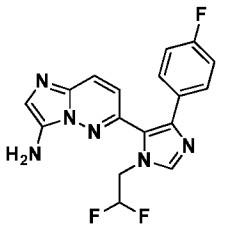


Промежуточный продукт 211A′: *трет*-бутил-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)карбамат



К раствору промежуточного продукта **204A′** (0,37 г, 0,507 ммоль) и TEA (0,32 мл, 2,283 ммоль) в толуоле (3 мл) и *t*-BuOH (3 мл) добавляли 3Å молекулярные сита (0,6 г), а затем DPPA (0,492 мл, 2,283 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником на масляной бане при 110°C в течение 18 ч, охлаждали до к.т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, остаток суспендировали в нас. водн. растворе $NaHCO_3$ и экстрагировали 5% раствором MeOH в DCM (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением масла, которое очищали методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 24 г, элюирование градиентом 80-100% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **211A′** (0,23 г, выход 99%) в виде ярко-желтого твердого вещества. MS (ES): *m/z* = 459,0 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,73 мин (Способ HPLC C).

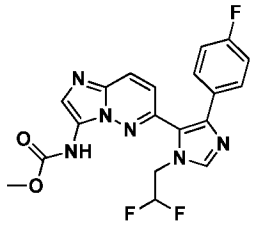
Промежуточный продукт 211B′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-амин



К раствору промежуточного продукта **211A′** (0,03 г, 0,065 ммоль) в DCM (1,3 мл) добавляли TFA (0,050 мл, 0,654 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. Летучие вещества концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка, который подщелачивали добавлением нас. водн. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали 5% раствором MeOH в DCM (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили и концентрировали с получением масла. Масло очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **211B′** (0,023 г, выход 96%) в виде ярко-желтого твердого вещества. MS (ES): *m/z* = 359,0 $[M+H]^+$; Время

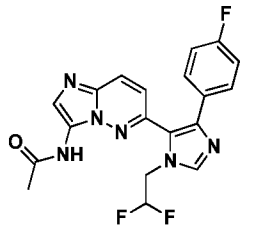
удерживания согласно HPLC 0,966 мин и 1,260 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,00 (с, 1H), 7,85 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,22-7,09 (м, 3H), 6,60 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,82-4,69 (м, 2H).

Пример 211′: метил-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)карбамат



К раствору промежуточного продукта **211B′** (0,03 г, 0,084 ммоль) и DIPEA (0,044 мл, 0,251 ммоль) в DMF (0,8 мл) добавляли метилкарбонохлоридат (0,016 мл, 0,209 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **211′** (0,007 г, выход 17%). MS (ES): *m/z* = 417,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,092 мин и 1,418 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,11-7,97 (м, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,49 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,18 (т, J=9,0 Гц, 2H), 6,93 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,80 (т, J=15,2 Гц, 2H), 3,72 (ушир. с, 1H), 2,55 (с, 3H).

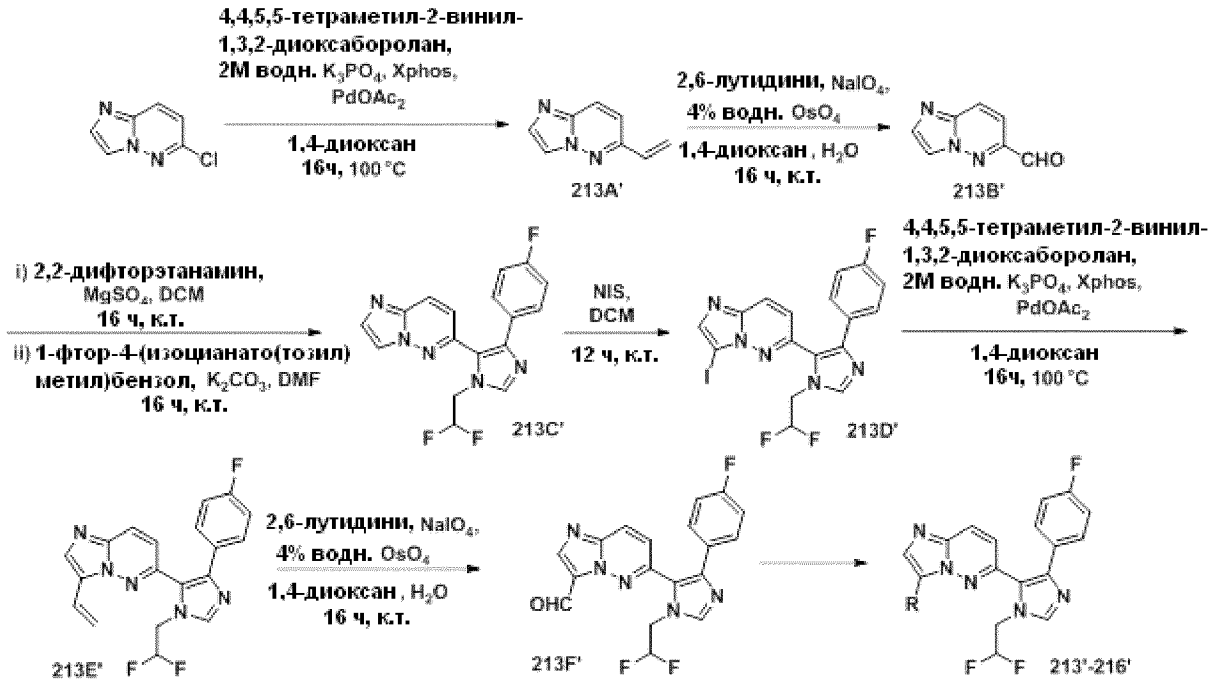
Пример 212′: *N*-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)ацетамид



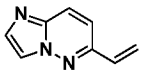
К раствору промежуточного продукта **211B′** (0,03 г, 0,084 ммоль) и DIPEA (0,058 мл, 0,335 ммоль) в DMF (0,84 мл) добавляли ацетилхлорид (0,209 мл, 0,209 ммоль, 1M раствор в DCM). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **212′** (0,007 г, выход 21,8%). MS (ES): *m/z* = 401,3 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,972 мин и 1,290 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 10,45 (с, 1H), 8,13-7,97 (м, 2H), 7,88

(с, 1H), 7,50 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,17 (т, J=8,8 Гц, 2H), 6,91 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 4,86-4,69 (м, 2H), 2,19 (с, 3H).

Схема 18



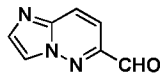
Промежуточный продукт 213A′: 6-винилимидазо[1,2-*b*]пиридазин



К дегазированному раствору 6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина (7,1 г, 45,3 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (16,18 мл, 91 ммоль) и Xphos (6,48 г, 13,59 ммоль) в 2M водн. K_3PO_4 (68,0 мл, 136 ммоль) и 1,4-диоксане (227 мл) добавляли $Pd(OAc)_2$ (1,017 г, 4,53 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали в течение 2 мин, и нагревали герметизированную пробирку на масляной бане при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к.т. и концентрировали в условиях пониженного давления с получением остатка, который суспендировали в воде и экстрагировали 5% раствором MeOH в DCM (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением твердого вещества, которое очищали методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 220 г, элюирование градиентом 10-90% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **213A′** (5,38 г, выход 82%) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ES): *m/z* = 146,1 $[M+H]^+$; ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,28-8,21 (м, 1H), 8,11 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,76 (д, J=1,0 Гц, 1H),

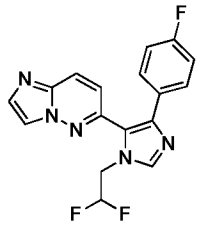
7,60 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=17,8, 11,0 Гц, 1H), 6,32 (д, J=17,8 Гц, 1H), 5,76 (д, J=2,0 Гц, 1H).

Промежуточный продукт 213B′: имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбальдегид



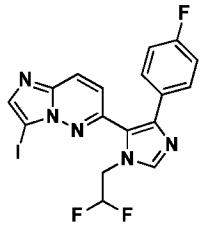
Промежуточный продукт **213B′** синтезировали способом, аналогичным описанному для промежуточного продукта **1D′** (**Схема 1**), путем осуществления взаимодействия промежуточного продукта **213A′** с $NaIO_4/OsO_4$. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 220 г, элюирование градиентом 10-90% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **213B′** (3,85 г, выход 70,6%) в виде желтого твердого вещества. MS (ES): *m/z* = 148,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,972 мин и 1,232 мин (Способ HPLC D); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,99 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,31 (д, J=9,3 Гц, 1H), 8,03 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,62 (д, J=9,5 Гц, 1H).

Промежуточный продукт 213C′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



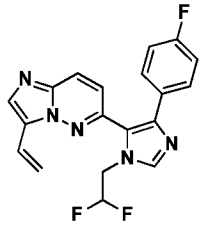
Промежуточный продукт **213C′** синтезировали способом, аналогичным описанному для Примера **1′** (**Схема 1**), путем обработки промежуточного продукта **213B′** 2,2-дифторэтанамином с формированием соответствующего имина, с последующим осуществлением взаимодействия промежуточного имина с коммерчески доступным 1-фтор-4-(изоциано(тозил)метил)бензолом. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 120 г, элюирование градиентом 20-100% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **213C′** (2,98 г, выход 88%) в виде полутвердого вещества. MS (ES): *m/z* = 344,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,56 мин (Способ HPLC C); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,40 (с, 1H), 8,12 (дд, J=9,5, 0,5 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,87 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,55-7,44 (м, 2H), 7,24-7,11 (м, 2H), 6,99 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,38 (т, J=3,4 Гц, 1H), 4,73 (дд, J=15,5, 3,1 Гц, 2H).

Промежуточный продукт 213D′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-3-йодимидазо[1,2-*b*]пиридазин



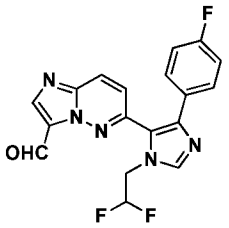
К раствору промежуточного продукта **213C′** (2,4 г, 6,99 ммоль) в DCM (46 мл) и MeOH (23 мл) добавляли NIS (1,651 г, 7,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч, концентрировали досуха, и очищали остаток методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 120 г, элюирование градиентом 60-100% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **213D′** (2,21 г, выход 67,4%) в виде желтого твердого вещества. MS (ES): *m/z* = 469,9 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,77 мин (Способ HPLC C).

Промежуточный продукт 213E′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-3-винилимидазо[1,2-*b*]пиридазин



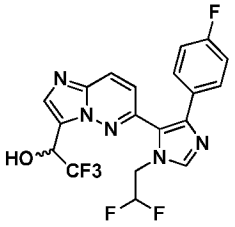
К дегазированному раствору промежуточного продукта **213D′** (2,622 г, 5,59 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (1,954 мл, 11,18 ммоль) и Xphos (0,799 г, 1,676 ммоль) в 2M водн. K_3PO_4 (8,38 мл, 16,76 ммоль) и 1,4-диоксане (27,9 мл) добавляли $Pd(OAc)_2$ (0,125 г, 0,559 ммоль). Смесь снова дегазировали в течение 2 мин, и нагревали герметизированную пробирку на масляной бане при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток суспендировали в воде и экстрагировали 5% раствором MeOH в DCM (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 80 г, элюирование 100% EtOAc). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **213E′** (1,127 г, выход 54,6%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. MS (ES): *m/z* = 370,2 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 2,283 мин (Способ HPLC D).

Промежуточный продукт 213F′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбальдегид



К раствору промежуточного продукта **213E′** (1,126 г, 3,05 ммоль) в 1,4-диоксане (21,8 мл) и воде (7,3 мл) добавляли 2,6-лутидин (0,71 мл, 6,10 ммоль), натрия перйодат (2,61 г, 12,19 ммоль) и 4% водн. раствор OsO_4 (0,72 мл, 0,091 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 80 г, элюирование 100% EtOAc). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **213F′** (0,793 г, выход 70,1%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ES): *m/z* = 372,0 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,68 мин (Способ HPLC C); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 10,22 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,29 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,61-7,49 (м, 2H), 7,27 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,19 (т, J=8,9 Гц, 2H), 6,65 (т, J=3,8 Гц, 1H), 4,82 (дд, J=14,8, 3,5 Гц, 2H).

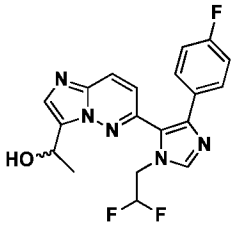
Пример 213′: 1-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-2,2,2-трифторэтанол



К ледяному раствору промежуточного продукта **213F′** (0,04 г, 0,108 ммоль) в THF (1,0 мл) добавляли триметил(трифторметил)силан (0,024 мл, 0,162 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при к.т. в течение 2 ч, растворитель выпаривали, а затем очищали остаток методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **213′** (0,016 г, выход 33,0%) в виде твердого вещества. MS (ES): *m/z* = 442,0 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,211 мин и 1,470 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц,

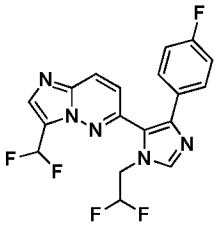
DMSO-d_6) δ м.д. 8,17 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,50 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,18 (т, J=9,0 Гц, 2H), 7,05 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,84 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,86-4,71 (м, 2H).

Пример 214′: 1-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)этанол



К ледяному раствору промежуточного продукта **213F′** (0,05 г, 0,135 ммоль) в THF (1,35 мл) медленно добавляли метилмагнийбромид (0,090 мл, 0,269 ммоль, 3M раствор в Et_2O), Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч., гасили добавлением нас. водн. раствора NH_4Cl и разбавляли EtOAc. Два слоя разделяли, и обратно экстрагировали водн. слой EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **214′** (0,045 г, выход 87%) в виде твердого вещества. MS (ES): *m/z* = 388,0 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,988 мин и 1,298 мин (Способы HPLC A и B, соответственно).

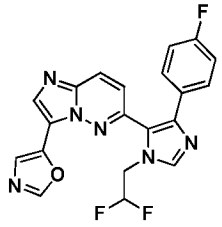
Пример 215′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-3-(дифторметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин



К ледяному раствору промежуточного продукта **213F′** (0,04 г, 0,108 ммоль) в DCM (1,2 мл) добавляли DAST (0,043 мл, 0,323 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч и осторожно гасили добавлением нас. водн. раствора $NaHCO_3$. Два слоя разделяли, и обратно экстрагировали водн. слой 5% раствором MeOH в DCM (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали полученный остаток методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали

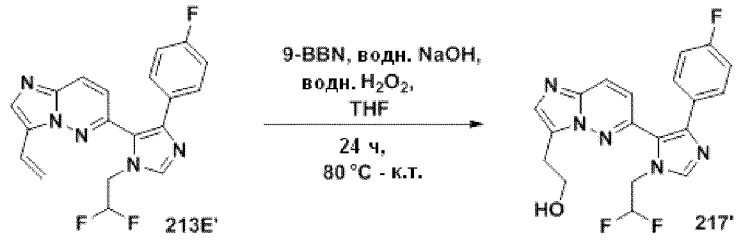
с получением Примера **215′** (0,037 г, выход 88,1%) в виде твердого вещества. MS (ES): *m/z* = 394,05 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,04 мин и 1,081 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,21 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,58-7,45 (м, 2H), 7,19 (т, J=8,8 Гц, 2H), 7,12 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,40 (с, 1H), 4,87-4,71 (м, 2H).

Пример 216′: 5-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)оксазол

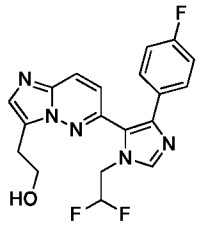


Суспензию промежуточного продукта **213F′** (0,04 г, 0,108 ммоль), TosMIC (0,024 г, 0,124 ммоль) и карбоната калия (0,017 г, 0,124 ммоль) в MeOH (1,08 мл) нагревали с обратным холодильником на масляной бане в течение 4 ч. Метанол выпаривали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **216′** (0,036 г, выход 81,36%). MS (ES): *m/z* = 411,0 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,339 мин (Способ HPLC B); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,60 (с, 1H), 8,32-8,22 (м, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,52 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,26-7,08 (м, 3H), 6,30 (с, 1H), 4,91-4,72 (м, 2H).

Схема 19

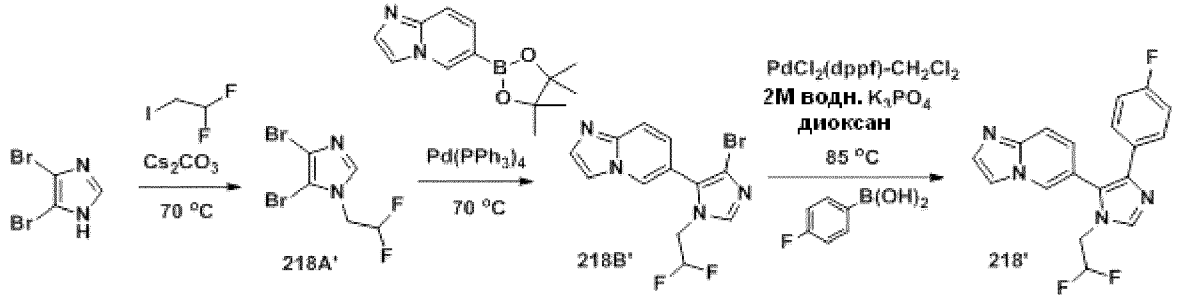


Пример 217′: 2-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)этанол

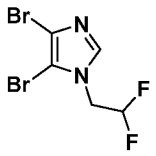


К перемешанному раствору промежуточного продукта **213E′** (20 мг, 0,054 ммоль) в THF (5 мл) добавляли 9-BBN (0,217 мл, 0,108 ммоль, 0,5M раствор в THF). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 14 ч и охлаждали до к.т. После последовательного добавления 3M водн. раствора NaOH (0,108 мл, 0,325 ммоль) и 30% водн. раствора H_2O_2 (0,111 мл, 1,083 ммоль), полученную смесь перемешивали при к.т. дополнительно в течение 14 ч. Летучие вещества упаривали в условиях пониженного давления, полученный остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **217′** (1,2 мг, выход 5,72%) в виде твердого вещества. MS (ES): *m/z* = 388,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,018 мин и 1,336 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,11-7,97 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,49 (дд, J=8,6, 5,7 Гц, 2H), 7,17 (т, J=8,8 Гц, 2H), 6,92 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,92-4,81 (м, 1H), 4,81-4,69 (м, 2H), 3,84-3,74 (м, 2H), 3,15 (т, J=6,6 Гц, 2H).

Схема 20



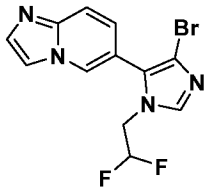
Промежуточный продукт 218A′: 4,5-дибром-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол



К раствору 4,5-дибром-1*H*-имидазола (0,37 г, 1,64 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли 1,1-дифтор-2-йодethane (0,47 г, 2,46 ммоль) и карбонат цезия (0,64 г, 1,97 ммоль). Суспензию нагревали при 70°C в течение ночи, а затем оставляли охлаждаться до к.т. Реакционную смесь пропускали через слой Celite® и промывали EtOAc. Объединенные фильтраты концентрировали, и очищали остаток методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 80 г, элюирование градиентом 10-65% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с

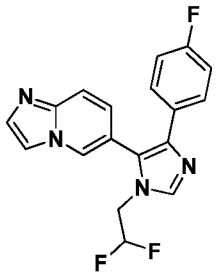
получением промежуточного продукта **218A′** (0,34 г, выход 72%). MS (ES): *m/z* = 288/290 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,68 мин (Способ HPLC C); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 7,61 (с, 1H), 6,00 (т, J=3,9 Гц, 1H), 4,36 (дд, J=13,7, 3,9 Гц, 2H).

Промежуточный продукт 218B′: 6-(4-бром-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиридин



Во флакон добавляли промежуточный продукт **218A′** (104 мг, 0,359 ммоль), имидазо[1,2-a]пиридин-6-илбороновую кислоту (58,1 мг, 0,359 ммоль), карбонат калия (149 мг, 1,076 ммоль), THF (3 мл) и воду (1 мл). Реакционную смесь продували азотом, и добавляли $Pd(Ph_3P)_4$ (41,5 мг, 0,036 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 суток, охлаждали до к.т., разбавляли водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и очищали неочищенный продукт методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 24 г, элюирование градиентом 10-80% B в DCM; B: 10% MeOH в DCM). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **218B′** (65 мг, 0,199 ммоль, выход 55,4%). MS (ES): *m/z* = 327/329 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,34 мин (Способ HPLC C); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,33-8,18 (м, 1H), 7,81-7,66 (м, 3H), 7,63 (с, 1H), 7,07 (дд, J=9,3, 1,8 Гц, 1H), 5,90 (т, J=3,3 Гц, 1H), 4,27 (дд, J=14,7, 3,3 Гц, 2H).

Пример 218′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин



Во флакон добавляли промежуточный продукт **218B′** (25 мг, 0,076 ммоль), (4-фторфенил)бороновую кислоту (16,04 мг, 0,115 ммоль), 2M водн. раствор K_3PO_4 (48,7 мг, 0,229 ммоль) и 1,4-диоксан (2 мл). Реакционную смесь продували азотом, и добавляли аддукт $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (62,4 мг, 0,076 ммоль). После нагревания

реакционной смеси при 85°C в течение 4 ч, темную смесь охлаждали до к.т., пропускали через слой Celite®, и промывали осадок на фильтре DCM. Объединенные фильтраты концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт растворяли в смеси DMF и метанола, и очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **218′** (17,7 мг, выход 67%). MS (ES): *m/z* = 343,0 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,920 мин и 1,342 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,67 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,76-7,63 (м, 2H), 7,46 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,22-7,02 (м, 3H), 6,23 (с, 1H), 4,52-4,31 (м, 2H).

Соединения, представленные в **Таблице 14**, получали способом, сходным с описанным для Примера **218′**, с использованием промежуточного продукта **218B′** и соответствующих бороновых кислот.

Таблица 14

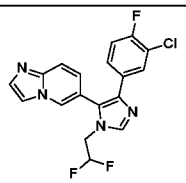
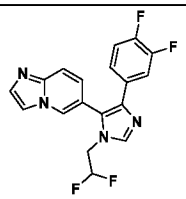
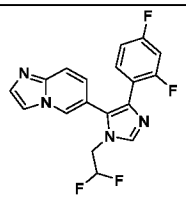
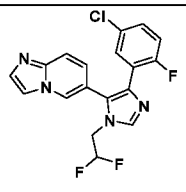
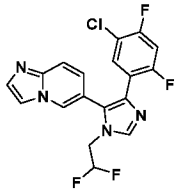
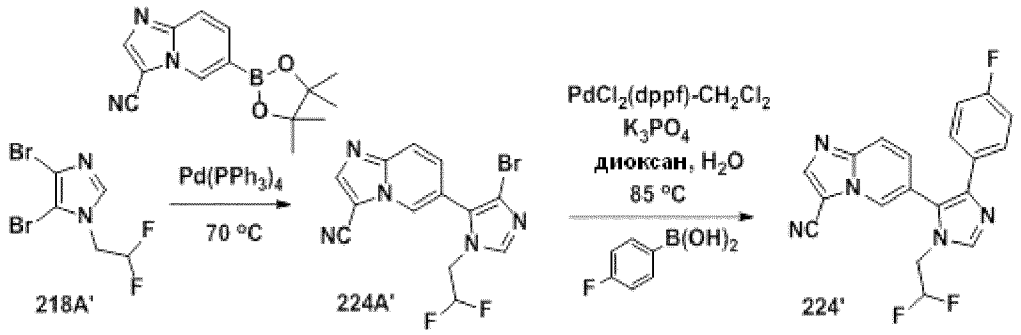
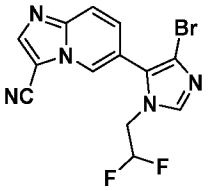
Прим.	**Структура**	**Название**	**$[M+H]^+$**	**Время удерж. (мин)**	**Способ HPLC**
219′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин	376,9	1,978 1,791	A B
220′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин	361,1	0,964 1,499	A B
221′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(2,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин	361,0	0,907 1,353	A B
222′		6-(4-(5-хлор-2-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин	376,9	0,940 1,426	A B
223′		6-(4-(5-хлор-2,4-дифторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин	395,0	1,029 1,444	A B

Схема 21

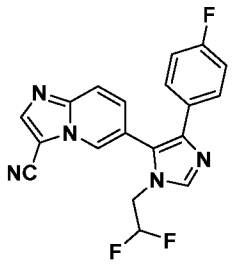


Промежуточный продукт 224A′: 6-(4-бром-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил



В толстостенную бутыль добавляли промежуточный продукт **218A′** (420 мг, 1,449 ммоль), (3-цианоимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)бороновую кислоту (271 мг, 1,449 ммоль), карбонат калия (601 мг, 4,35 ммоль), THF (12 мл) и воду (4 мл). Реакционную смесь продували азотом, и добавляли $Pd(Ph_3P)_4$ (167 мг, 0,145 ммоль). После повторного продувания смеси азотом, смесь нагревали при 70°C в течение 36 ч, охлаждали до к.т., разбавляли DCM и водой. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали неочищенный продукт методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 40 г, элюирование градиентом 40-100% EtOAc в DCM, 50-100% B в DCM, B: 10% MeOH в DCM)). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением **224A′** (220 мг, 0,625 ммоль, выход 43,1%). MS (ES): *m/z* = 353,9 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,68 мин (Способ HPLC C); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,50-8,40 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,97-7,87 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,43 (дд, J=9,3, 1,5 Гц, 1H), 5,95 (т, J=3,0 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=14,8, 3,0 Гц, 2H).

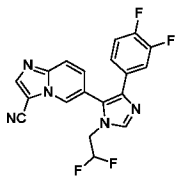
Пример 224′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

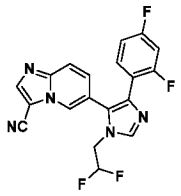
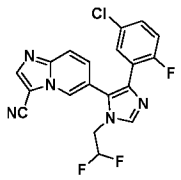
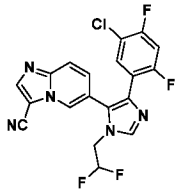


Во флакон добавляли (4-фторфенил)бороновую кислоту (14,9 мг, 0,106 ммоль), промежуточный продукт **224A′** (25 мг, 0,07 ммоль), 2M водн. раствор K_3PO_4 (0,1 мл, 0,213 ммоль) и 1,4-диоксан (1 мл). Реакционную смесь продували азотом в течение 2 мин, и добавляли аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (10,67 мг, 0,013 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 6 ч. Темную реакционную смесь охлаждали до к.т., пропускали через слой Celite®, промывали DCM и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт растворяли в смеси DMF и метанола, и очищали методом препаративной HPLC. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили в условиях вакуума с получением Примера **224′** (44,4 мг, 0,100 ммоль, выход 63%). MS (ES): *m/z* = 368,0 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,233 мин и 1,408 мин (Способы HPLC A и B, соответственно); ^{1}H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,77 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,02-7,83 (м, 2H), 7,47 (дд, J=8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,39 (дд, J=9,2, 1,5 Гц, 1H), 7,08 (т, J=9,0 Гц, 2H), 6,20 (м, 1H), 4,59-4,37 (м, 2H).

Соединения, представленные в **Таблице 15**, получали способом, сходным с описанным для Примера **224′**, с использованием промежуточного продукта **224A′** и соответствующих бороновых кислот.

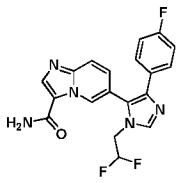
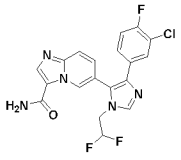
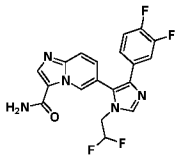
Таблица 15

Прим.	**Структура**	**Название**	**$[M+H]^+$**	**Время удерж. (мин)**	**Способ HPLC**
225′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	376,9	1,791 1,978	A B
226′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	386,1	1,275 1,592	A B

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
227′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(2,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	386,9	1,189 1,483	A B
228′		6-(4-(5-хлор-2-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	401,9	1,307 1,566	A B
229′		6-(4-(5-хлор-2,4-дифторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил	419,9	1,029 1,444	A B

Соединения, представленные в **Таблице 16**, получали способом, сходным с описанным для Примера **105′** (**Схема 6**), путем нагревания соответствующих цианосоединений с TFA и серной кислотой.

Таблица 16

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
230′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид	386,1	0,823 1,187	A B
231′		6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	419,9	1,516 1,876	A B
232′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	404,0	0,994 1,360	A B

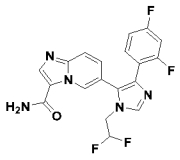
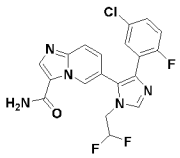
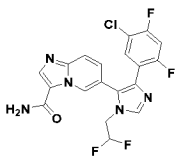
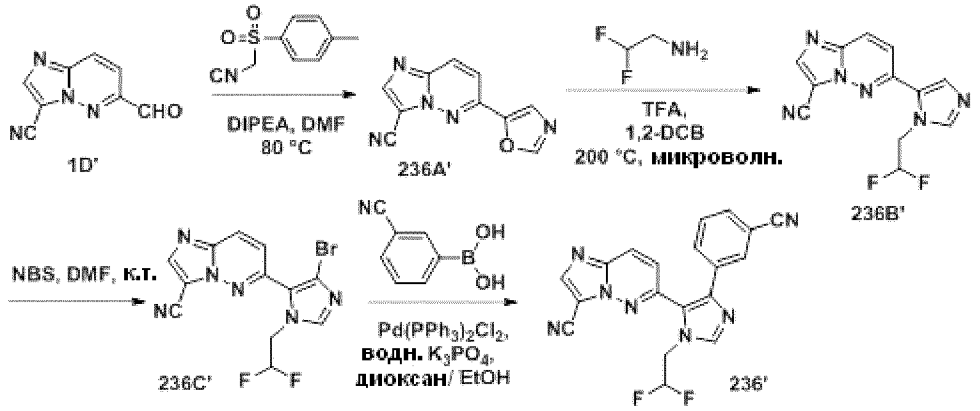
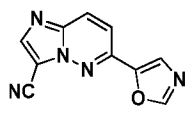
Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
233′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(2,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	404,0	0,923 1,229	A B
234′		6-(4-(5-хлор-2-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	419,9	0,959 1,299	A B
235′		6-(4-(5-хлор-2,4-дифторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	437,9	1,242 1,403	A B

Схема 22



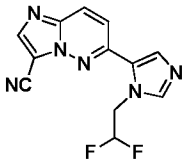
Промежуточный продукт 236A′: 6-(оксазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил



К раствору промежуточного продукта **1D′** (1g, 5,81 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли DIPEA (2,029 мл, 11,62 ммоль) и TosMIC (1,701 г, 8,71 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч, гасили добавлением воды и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного остатка, который очищали методом хроматографии на силикагеле (колонка CombiFlash®

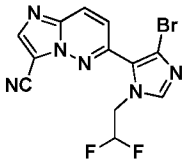
40 г, элюирование градиентом 40-100% EtOAc в петролейном эфире) с получением промежуточного продукта **236A′** (0,6 г, выход 30,8%). LCMS: *m/z* = 212,0 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,67 мин (Способ HPLC F).

Промежуточный продукт 236B′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил



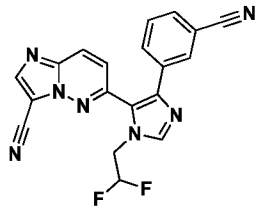
К раствору промежуточного продукта **236A′** (400 мг, 1,894 ммоль) в 1,2-дихлорбензоле (3 мл) добавляли 2,2-дифторэтанамин (0,267 мл, 3,79 ммоль) и TFA (432 мг, 3,79 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 200°C в течение 2 ч в микроволновом реакторе CEM. Реакционную смесь гасили добавлением 10% водного раствора NaOH и экстрагировали 10% раствором метанола в DCM. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением неочищенного остатка, который очищали методом хроматографии на силикагеле (колонка CombiFlash® 120 г, элюирование градиентом 0-20% MeOH в DCM) с получением промежуточного продукта **236B′** (180 мг, выход 32,9%). LCMS: *m/z* = 275,0 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,75 мин (Способ HPLC G).

Промежуточный продукт 236C′: 6-(4-бром-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил



К раствору промежуточного продукта **236B′** (250 мг, 0,912 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NBS (195 мг, 1,094 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч и распределяли между водой и этилацетатом. Водный слой обратно экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением промежуточного продукта **236C′** (280 мг, выход 34,8%). LCMS: *m/z* = 352,9 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,75 мин (Способ HPLC F).

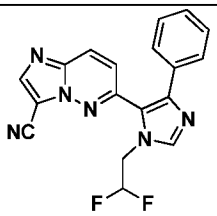
Пример 236′: 6-(4-(3-цианофенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

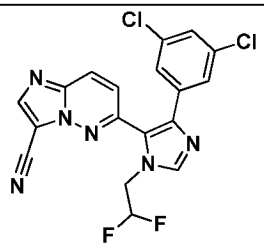
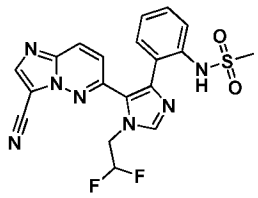
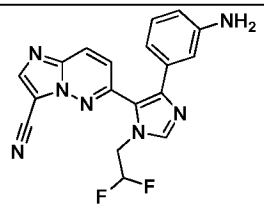
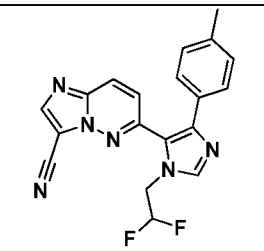
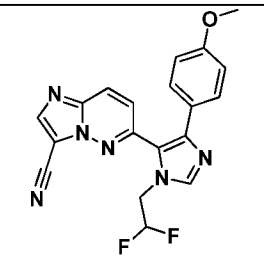
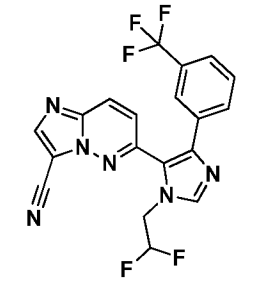


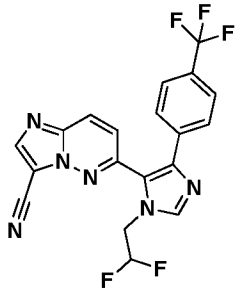
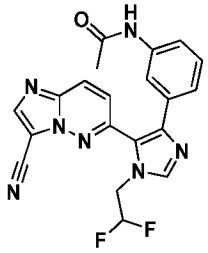
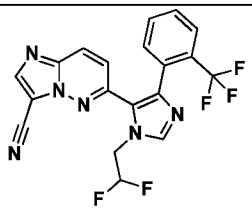
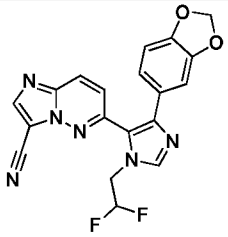
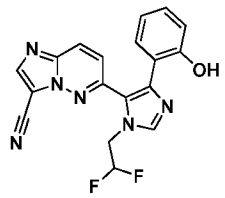
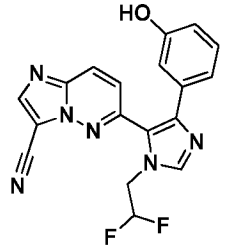
К раствору промежуточного продукта **236C′** (30 мг, 0,085 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл), этаноле (0,5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли 3-цианофенилбороновую кислоту (18 мг, 0,127 ммоль) и K_3PO_4 (54,1 мг, 0,255 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 5 мин, и добавляли [1,1′-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II) (6,22 мг, 8,50 мкмоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, и распределяли остаток между водой и этилацетатом. Водный слой обратно экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением неочищенного остатка, который очищали методом препаративной HPLC (Способ P). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **236′** (8,5 мг, выход 26,65%). LCMS: *m/z* = 376,2 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,329 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,66 (с, 1H), 8,35 (д, J=9,54 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,98 (т, J=1,51 Гц, 1H), 7,81 (ддд, J=1,13, 7,91, 19,95 Гц, 2H), 7,54 (т, J=7,78 Гц, 1H), 7,32 (д, J=9,54 Гц, 1H), 6,27-6,59 (м, 1H), 4,80 (дт, J=3,51, 15,31 Гц, 2H).

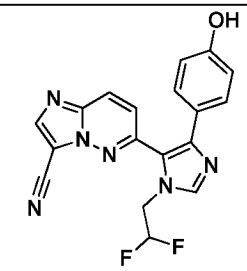
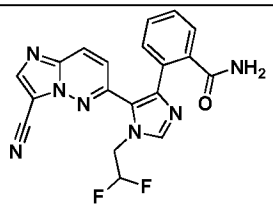
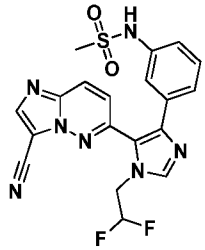
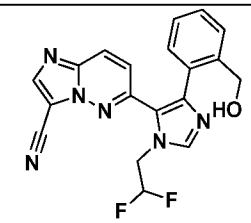
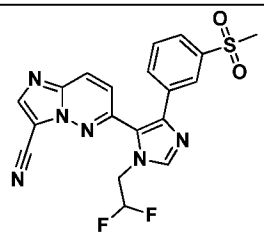
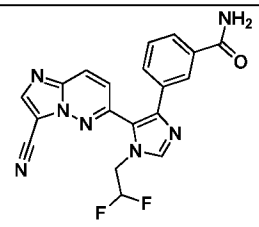
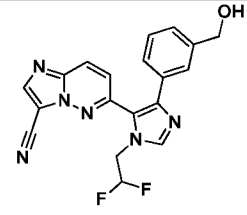
Соединения, представленные в **Таблице 17**, получали способом, сходным с описанным для Примера **236′**, посредством сочетания по Сузуки промежуточного продукта **236C′** и различных арилбороновых кислот/эфиров.

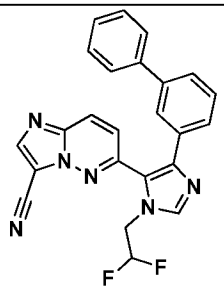
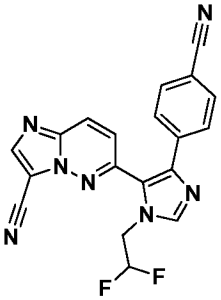
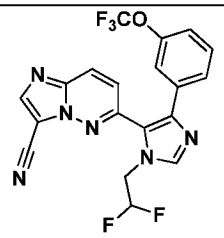
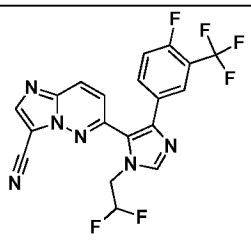
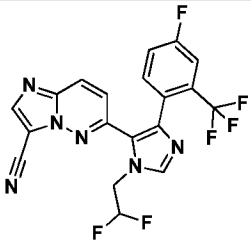
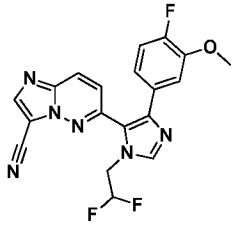
Таблица 17

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
237′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-фенил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	351,2	1,359 1,137	H I

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
238′		6-(4-(3,5-дихлорфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	419,1	1,808 1,800	H I
239′		*N*-(2-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)фенил)метансульфонамид	444,2	1,378 1,171	H I
240′		6-(4-(3-аминофенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	366,2	1,113 0,847	H I
241′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(*n*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	365,2	1,515 1,252	H I
242′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-метоксифенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	381,2	1,389 1,133	H I
243′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3-(трифторметил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	419,2	1,708 1,627	H I

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
244′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-(трифторметил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	419,1	1,931 1,820	H I
245′		*N*-(3-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)фенил)ацетамид	408,2	1,312 1,136	H I
246′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(2-(трифторметил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	419,2	1,528 1,415	H I
247′		6-(4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	395,2	1,330 1,090	H I
248′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(2-гидроксифенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	367,2	1,422 1,014	H I
249′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3-гидроксифенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	367,1	1,336 1,124	H I

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
250′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-гидроксифенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	367,2	1,134 0,902	H I
251′		2-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)бензамид	394,1	1,153 0,988	H I
252′		*N*-(3-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)фенил)метансульфонамид	444,1	1,351 1,197	H I
253′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(2-(гидроксиметил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	381,2	1,226 0,994	H I
254′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	429,2	1,179 1,102	H I
255′		3-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)бензамид	394,2	0,971 0,848	H I
256′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3-(гидроксиметил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	381,2	1,105 0,939	H I

Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
257′		6-(4-([1,1′-бифенил]-3-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	427,2	1,799 1,625	H I
258′		6-(4-(4-цианофенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	376,2	1,318 1,263	H I
259′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3-(трифторметокси)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	435,2	1,732 1,659	H I
260′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	437,2	1,739 1,674	H I
261′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	437,2	1,556 1,491	H I
262′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фтор-3-метоксифенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	399,2	1,435 1,275	H I

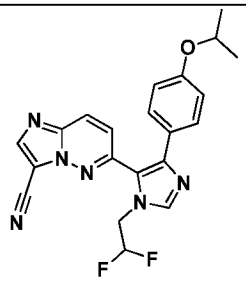
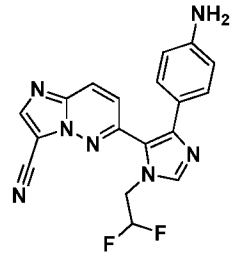
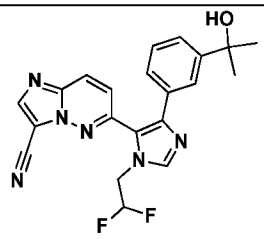
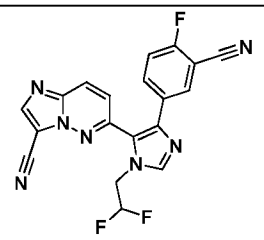
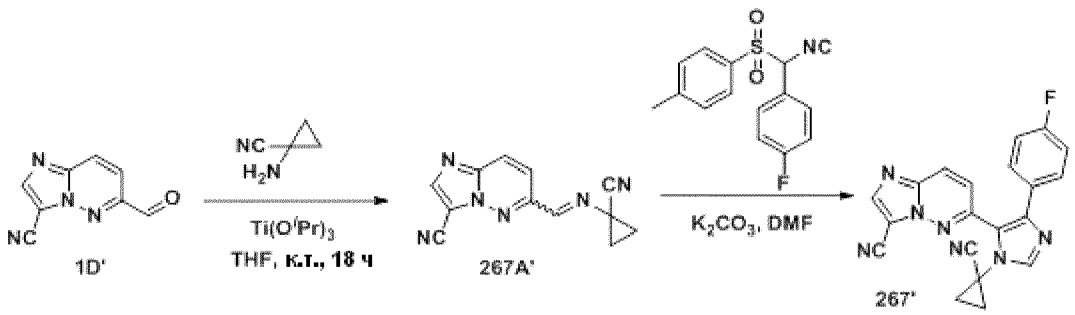
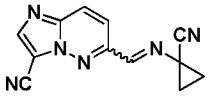
Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
263′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-изопропоксифенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	409,3	1,648 1,377	H I
264′		6-(4-(4-аминофенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	366,2	1,070 0,761	H I
265′		6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	409,3	1,253 1,052	H I
266′		6-(4-(3-циано-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	394,2	1,394 1,335	H I

Схема 23

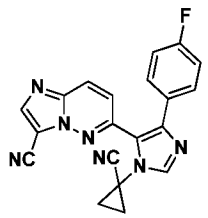


Промежуточный продукт 267A′: 6-(((1-цианоциклопропил)имино)метил)-имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил



К раствору промежуточного продукта **1D′** (100 мг, 0,581 ммоль) в THF (10 мл) при к.т. добавляли 1-аминоциклопропанкарбонитрила гидрохлорид (83 мг, 0,697 ммоль) и изопропоксид титана (IV) (0,187 мл, 0,639 ммоль), и перемешивали смесь в течение 2 ч. К реакционной смеси затем добавляли воду, и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили over Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали фильтрат с получением промежуточного продукта **267A′** (60 мг, выход 39,4%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки LCMS: *m/z* = 237,3 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,96 мин (Способ HPLC G); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,68 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,43 (д, J=9,54 Гц, 1H), 7,89 (д, J=9,54 Гц, 1H), 1,96-2,03 (м, 2H), 1,73-1,81 (м, 2H) .

Пример 267′: 6-(1-(1-цианоциклопропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрила трифторацетат



К суспензии промежуточного продукта **267A′** (200 мг, 0,847 ммоль) в DMF (5 мл) при к.т. добавляли карбонат калия (176 мг, 1,270 ммоль) и 1-фтор-4-(изоциано-(тозил)метил)бензол (294 мг, 1,016 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 ч, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и очищали неочищенный продукт методом препаративной HPLC (Способ P) с получением Примера **267′** (1,2 мг, выход 0,290%) в виде трифторацетата. LCMS: *m/z* = 370,0 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,53 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,68 (с, 1H), 8,32-8,42 (м, 2H), 7,58 (дд, J=5,50, 8,44 Гц, 2H), 7,31 (д, J=9,54 Гц, 1H), 7,19 (т, J=8,80 Гц, 2H), 1,84 (д, J=7,83 Гц, 4H).

Соединения, представленные в **Таблице 18**, получали способом, сходным с описанным для Примера **267′**, с использованием промежуточного продукта **1D′**, различных аминов и 1-фтор-4-(изоциано(тозил)метил)бензола.

Таблица 18

Прим.	**Структура**	**Название**	**$[M+H]^+$**	**Время удерж. (мин)**	**Способ HPLC**

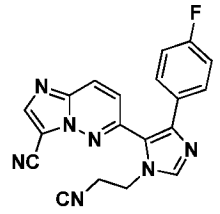
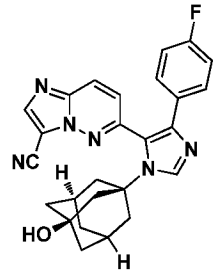
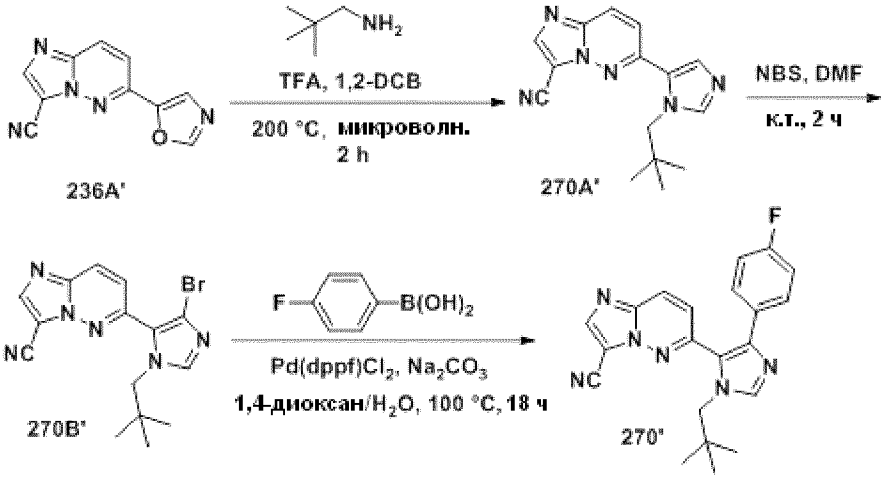
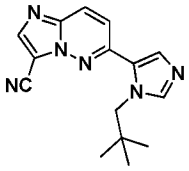
268′		6-(1-(2-цианоэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	358,0	1,441 1,208	H I
269′		6-(4-(4-фторфенил)-1-((*1r,3s,5R,7S*)-3-гидроксиадамантан-1-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил	455,3	1,398 1,084	H I

Схема 24

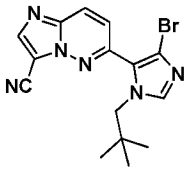


Промежуточный продукт 270A′: 6-(1-неопентил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил



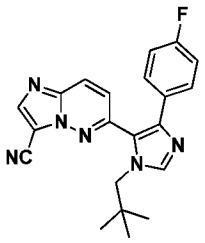
Промежуточный продукт **270A′** синтезировали путем обработки промежуточного продукта **236A′** 2,2-диметилпропан-1-амином, и путем проведения экспериментальной методики, описанной для промежуточного продукта **236B′** на **Схеме 22**. Неочищенное соединение очищали методом хроматографии на силикагеле (колонка CombiFlash® 24 г, элюирование 5% MeOH в $CHCl_3$). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **270A′** (160 мг, выход 60,3%). LCMS: *m/z* = 281,0 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 2,11 мин (Способ HPLC J).

Промежуточный продукт 270B′: 6-(4-бром-1-неопентил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил



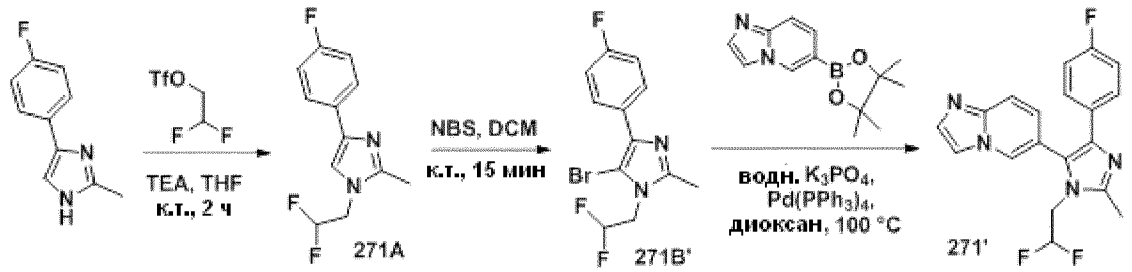
Промежуточный продукт **270B′** синтезировали путем обработки промежуточного продукта **270A′** NBS, и путем проведения экспериментальной методики, описанной для промежуточного продукта **236C′** на **Схеме 21**. Промежуточный продукт **270B′** (195 мг). LCMS: *m/z* = 361,2 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,28 мин (Способ HPLC G).

Пример 270′: 6-(4-(4-фторфенил)-1-неопентил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

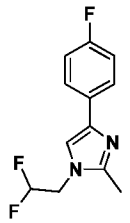


К раствору промежуточного продукта **270B′** (100 мг, 0,278 ммоль) и (4-фторфенил)бороновой кислоты (58,4 мг, 0,418 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и H_2O (0,2 мл) добавляли карбонат натрия (73,8 мг, 0,696 ммоль), смесь дегазировали в течение 5 мин, а затем добавляли аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (22,73 мг, 0,028 ммоль). Реакционную смесь снова дегазировали и нагревали при 100°C в течение 12 ч. Летучие вещества удаляли в условиях пониженного давления. Неочищенное твердое вещество растворяли в этилацетате и промывали H_2O. Водный слой обратно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением коричневого твердого вещества (250 мг). Неочищенное соединение очищали методом препаративной HPLC (Способ P) с получением Примера **270′** (11,7 мг, 0,030 ммоль, выход 21,8%). LCMS: *m/z* = 375,3 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,69 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,65 (с, 1H), 8,31 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,50-7,53 (м, 2H), 7,30 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,12-7,16 (м, 2H), 4,17 (с, 2H), 0,73 (с, 9H) м.д..

Схема 25

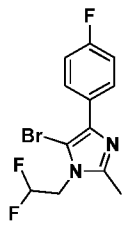


Промежуточный продукт 271A′: 1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол



К раствору 4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазола (ссылка: WO 2014100533 A1) (0,35 г, 1,986 ммоль) в THF (5 мл) добавляли TEA (0,554 мл, 3,97 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и по каплям добавляли 2,2-дифторэтил-трифторметансульфонат (0,4 мл, 2,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, концентрировали в условиях пониженного давления, и распределяли полученный остаток между водой и этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного остатка, который очищали методом хроматографии на силикагеле (колонка CombiFlash® 24 г, элюирование градиентом 4% MeOH в $CHCl_3$). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **271A′** (0,3 г, выход 62,9%) в виде желтого твердого вещества. LCMS *m/z* = 241,2 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,731 мин (Способ HPLC J).

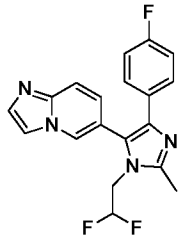
Промежуточный продукт 271B′: 5-бром-1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол



К раствору промежуточного продукта **271A′** (0,27 г, 1,124 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C порциями добавляли NBS (0,220 г, 1,236 ммоль). Реакционную смесь

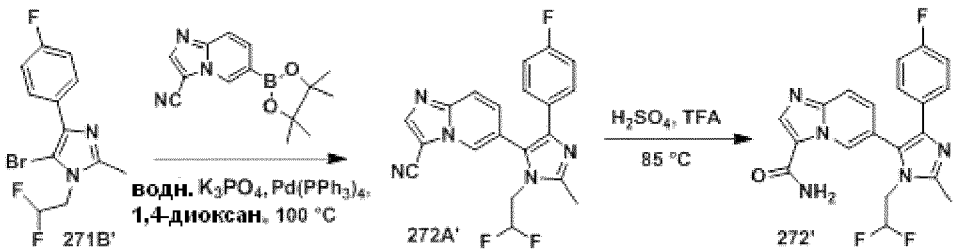
перемешивали при к.т. в течение 15 мин, разбавляли водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением промежуточного продукта **271B′** (0,3 г, выход 84%) в виде белого твердого вещества. LCMS: *m/z* = 321,0 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,19 мин (Способ HPLC G).

Пример 271′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин

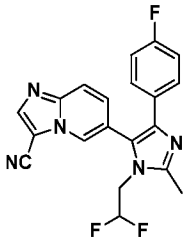


К раствору промежуточного продукта **271B′** (0,16 г, 0,501 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-илбороновую кислоту (ссылка: CN 103275112 A) (0,162 г, 1,003 ммоль) и K_3PO_4 (0,752 мл, 1,504 ммоль), и дегазировали смесь аргоном в течение 5 мин. Затем, $Pd(Ph_3P)_4$ (0,058 г, 0,050 ммоль) добавляли, и нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного соединения, которое очищали методом препаративной HPLC (Способ N). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **271′** (19 мг, выход 11%). LCMS *m/z* = 357,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,387 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,26 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,69-7,65 (м, 2H), 7,41 (кв, J=16,00 Гц, 2H), 7,13-7,03 (м, 3H), 6,32-6,05 (м, 1H), 4,36-4,29 (м, 2H), 2,45-2,4 (м, 3H).

Схема 26

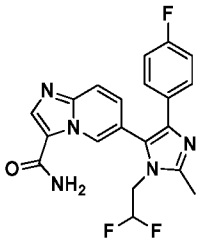


Промежуточный продукт 272A′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил



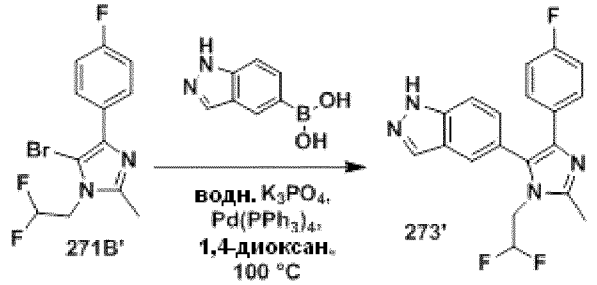
Промежуточный продукт **272A′** синтезировали путем осуществления взаимодействия промежуточного продукта **271B′** и 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрила (ссылка: WO 2014/055955 A1), и путем проведения экспериментальной методики, описанной для Примера **271′** на **Схеме 25**. Неочищенное соединение очищали методом препаративной HPLC (Способ P). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **272A′** (150 мг, выход 78%). LCMS: *m/z* = 382,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,52 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,71 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,92-7,89 (м, 1H), 7,44-7,39 (м, 3H), 7,06-7,01 (м, 2H), 6,28-6,01 (м, 1H), 4,44-4,37 (м, 2H), 2,46(м, 3H).

Пример 272′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

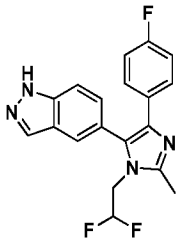


Раствор промежуточного продукта **272A′** (0,1 г, 0,262 ммоль) в H_2SO_4 (0,063 мл, 1,180 ммоль) и TFA (0,263 мл, 3,41 ммоль) нагревали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали DCM. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением неочищенного соединения, которое очищали методом препаративной HPLC (Способ P). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **272′** (2 мг, выход 2%). LCMS: *m/z* = 400,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,35 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,44 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,0(ушир. с, 1H), 7,84 (д, J=12,00 Гц, 1H), 7,41-7,36 (м, 4H), 7,06-7,01 (м, 2H), 6,31-6,04 (м, 1H), 4,38-4,25 (м, 2H) 2,45(м, 3H).

Схема 27

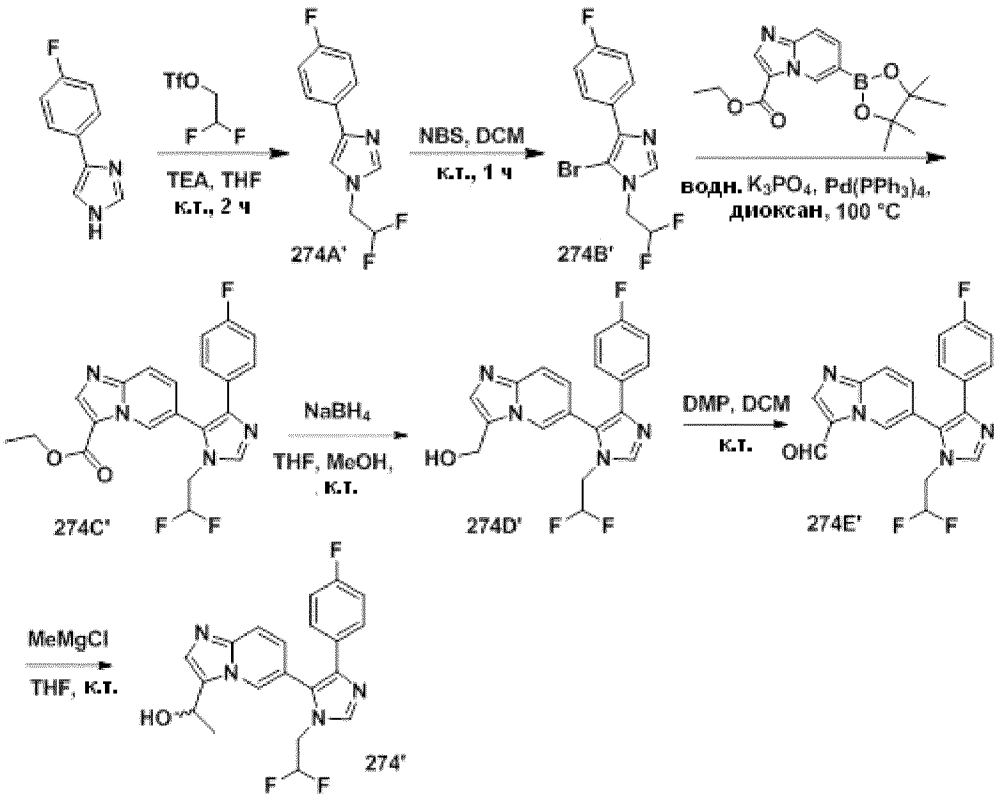


Пример 273′: 5-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-индазол

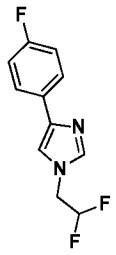


Пример **273′** синтезировали путем осуществления взаимодействия промежуточного продукта **271B′** и (1*H*-индазол-5-ил)бороновой кислоты (ссылка: WO 2012/078777 A1), и путем проведения экспериментальной методики, описанной для Примера **271′** на **Схеме 25**. Неочищенное соединение очищали методом препаративной HPLC (Способ P). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **273′** (5,1 мг, выход 5%). LCMS: *m/z* = 357,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,533 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР 400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 13,27 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,71-7,60 (м, 1H), 7,33-7,23 (м, 3H), 6,99-6,95 (м, 2H), 6,25-5,97 (м, 1H), 4,26-4,10 (м, 2H), 2,45 (с, 3H).

Схема 28

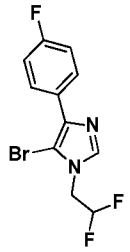


Промежуточный продукт 274A′: 1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол



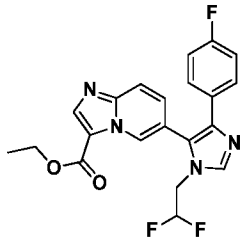
Промежуточный продукт **274A′** синтезировали путем осуществления взаимодействия 4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазола и 2,2-дифторэтилтрифторметансульфоната, и путем проведения экспериментальной методики, описанной для промежуточного продукта **271A′** на **Схеме 25**. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (колонка CombiFlash® 40 г, элюирование градиентом 3% MeOH в $CHCl_3$). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **274A′** (3,0 г, выход 71,7%) в виде коричневого масла. LCMS: *m/z* = 227,0 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,89 мин (Способ HPLC J).

Промежуточный продукт 274B′: 5-бром-1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол



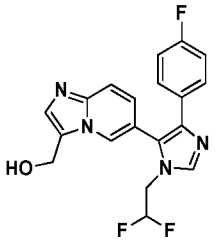
Промежуточный продукт **274B′** синтезировали путем осуществления взаимодействия промежуточного продукта **274A′** и NBS, и путем проведения экспериментальной методики, описанной для промежуточного продукта **271B′** на **Схеме 25**. Промежуточный продукт **274B′** (3,5 г, выход 86%) в виде коричневого масла. LCMS: *m/z* = 307,0 [M+H[+]; Время удерживания согласно HPLC 2,395 мин (Способ HPLC J).

Промежуточный продукт 274C′: этил-6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксилат



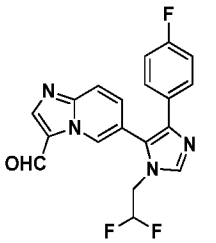
К раствору 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксилата (ссылка: WO 2013033203 A1) (1,554 г, 4,92 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли промежуточный продукт **274B′** (1 г, 3,28 ммоль) и K_2CO_3 (4,92 мл, 9,83 ммоль). Смесь дегазировали аргоном в течение 5 мин, и добавляли аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,268 г, 0,328 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч, разбавляли водой и экстрагировали DCM. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного соединения, которое очищали методом препаративной HPLC (Способ P). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **274C′** (815 мг, выход 60%). LCMS: *m/z* = 415,1 [M+H]+; Время удерживания согласно HPLC 1,72 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,21-9,15 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,98-7,90 (м, 2H), 7,51-7,41 (м, 3H), 7,12-7,02 (м, 2H), 6,40-6,07 (м, 1H), 4,48-4,29 (м, 4H), 1,30 (с, 3H).

Промежуточный продукт 274D′: (6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)метанол



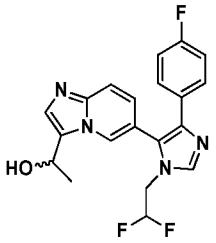
К раствору промежуточного продукта **274C′** (0,1 г, 0,241 ммоль) в MeOH (1,5 мл) и THF (2,5 мл) при 0°C добавляли $NaBH_4$ (10,96 мг, 0,290 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением неочищенного соединения, которое очищали методом препаративной HPLC (Способ P). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **274D′** (6,4 мг, выход 7,12%). LCMS: *m/z* = 373,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,19 мин (Способ HPLC H). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,52-8,49 (м, 1H), 7,95-7,93 (м, 1H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,51-7,44 (м, 2H), 7,16-7,04 (м, 3H), 6,37-6,05 (м, 1H), 5,23-5,16 (м, 1H), 4,82-4,77 (м, 2H), 4,47-4,34 (м, 2H).

Промежуточный продукт 274E′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбальдегид



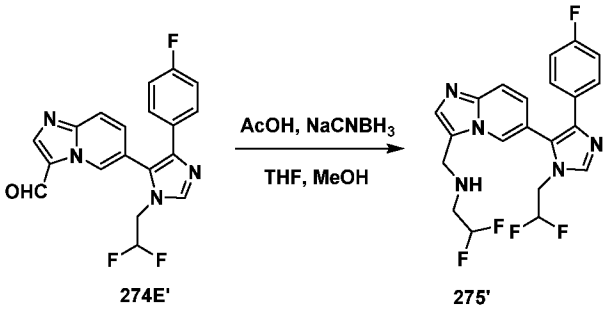
К раствору промежуточного продукта **274D′** (0,2 г, 0,537 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C добавляли DMP (0,342 г, 0,806 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, разбавляли водой и экстрагировали DCM. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением промежуточного продукта **274E′** (0,2 г, неочищ.). LCMS: *m/z* = 371,4 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,97 мин (Способ HPLC G).

Пример 274′: 1-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)этанол

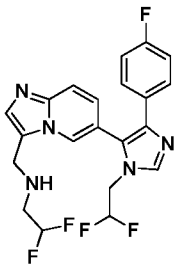


К раствору промежуточного продукта **274E′** (0,1 г, 0,270 ммоль) в THF (2 мл) при 0°C добавляли метилмагнийхлорид (0,900 мл, 2,70 ммоль, 3M раствор в THF). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, гасили добавлением водного раствора NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта, который очищали методом препаративной HPLC (Способ P). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **274′** (5,2 мг, выход 4,98%). LCMS: *m/z* = 387,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,33 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,52-1,59 (м, 3H) 4,33-4,46 (м, 2H) 5,08-5,16 (м, 1H) 5,32-5,37 (м, 1H) 6,05-6,38 (м, 1H) 7,03-7,19 (м, 3H) 7,43-7,50 (м, 2H) 7,56-7,63 (м, 1H) 7,67-7,72 (м, 1H) 7,92-7,96 (м, 1H) 8,51-8,56 (м, 1H).

Схема 29



Пример 275′: *N*-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)метил)-2,2-дифторэтанамин



К раствору промежуточного продукта **274E′** (0,1 г, 0,270 ммоль) в THF (1 мл) и MeOH (1 мл) добавляли 2,2-дифторэтанамин (0,024 г, 0,297 ммоль) и уксусную кислоту (0,015 мл, 0,270 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. После

охлаждения реакционной смеси до 0°C, добавляли $NaCNBH_3$ (0,051 г, 0,810 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением водн. $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта, который очищали методом препаративной HPLC (Способ P). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **275′** (6,0 мг, выход 5,10%). LCMS: *m/z* = 436,2 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,59 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 2,8-2,9 (м, 2H) 4,18 (с, 2H) 4,38-4,46 (м, 2H) 5,77-6,36 (м, 2H) 7,08 (т, J=8,83 Гц, 2H) 7,17 (д, J=9,17 Гц, 1H) 7,49 (дд, J=8,56, 5,75 Гц, 2H) 7,65 (с, 1H) 7,71 (д, J=9,23 Гц, 1H) 7,96 (с, 1H) 8,65 (с, 1H).

Соединение, представленное в **Таблице 19**, получали способом, сходным с описанным для Примера **275′**, с использованием промежуточного продукта **274E′**, амина и $NaCNBH_3$.

Таблица 19

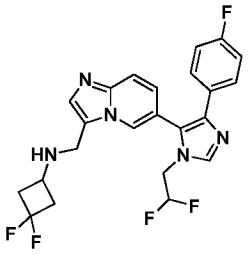
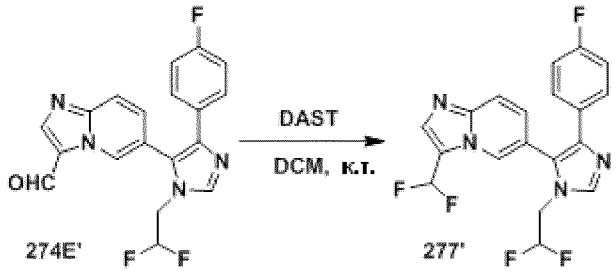
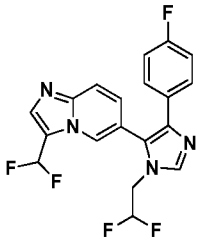
Прим.	**Структура**	**Название**	**$[M+H]^+$**	**Время удерж. (мин)**	**Способ HPLC**
276′		*N*-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)метил)-3,3-дифторcyclobutanамин	462,1	1,716 0,935	H I

Схема 30

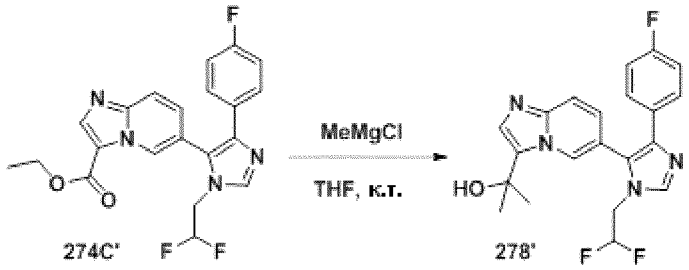


Пример 277′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-3-(дифторметил)имидазо[1,2-*a*]пиридин

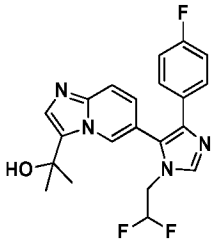


К раствору промежуточного продукта **274E′** (0,1 г, 0,270 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C добавляли DAST (0,071 мл, 0,540 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, гасили добавлением водного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали DCM. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта, который очищали методом препаративной HPLC (Способ L). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **277′** (0,026 г, выход 24,54%). LCMS *m/z* = 393,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,65 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,64-8,68 (м, 1H) 8,04-8,11 (м, 2H) 7,83-7,88 (м, 1H) 7,39-7,49 (м, 2H) 6,92-7,23 (м, 4H) 6,07-6,39 (м, 1H) 4,36-4,50 (м, 2H).

Схема 31



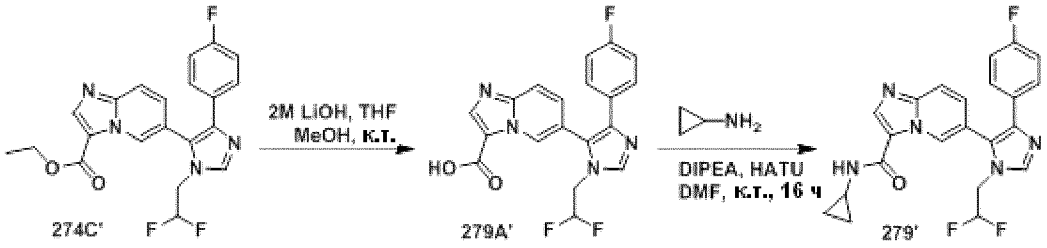
Пример 278′: 1-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)этанол



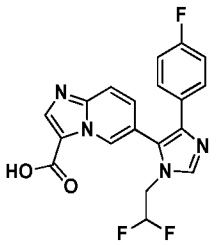
К раствору промежуточного продукта **274C′** (0,1 г, 0,241 ммоль) в THF (2 мл) при 0°C добавляли метилмагнийхлорид (0,804 мл, 2,413 ммоль; 3M раствор в THF). Реакционную смесь нагревали до к.т., перемешивали в течение 2 ч, гасили добавлением водного раствора NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали фильтрат в

условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта, который очищали методом препаративной HPLC (Способ N). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **278′** (4,2 мг, выход 4,35%). LCMS: *m/z* = 401,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,35 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,07-9,01 (м, 1H), 8,10-7,99 (м, 3H), 7,79-7,72 (м, 1H), 7,51-7,42 (м, 2H), 7,14-7,04 (м, 2H), 6,43-6,09 (м, 1H), 5,7 (с, 1H), 4,50-4,36 (м, 2H), 1,64-1,59 (м, 6H).

Схема 32

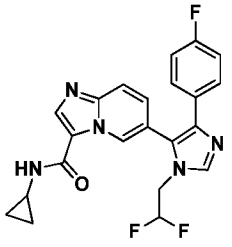


Промежуточный продукт 279A′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоновая кислота



К раствору промежуточного продукта **274C′** (0,2 г, 0,483 ммоль) в THF (4 мл) и MeOH (2 мл) добавляли 2M водн. раствор LiOH (0,724 мл, 1,448 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, концентрировали досуха, полученный остаток суспендировали в воде и подкисляли добавлением 1,5н водн. HCl. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и сушили с получением промежуточного продукта **279A′** (0,15 г, выход 80%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS: *m/z* = 387,2 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,87 мин (Способ HPLC J).

Пример 279′: *N*-циклопропил-6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид



К раствору промежуточного продукта **279A′** (0,05 г, 0,129 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли циклопропанамин (0,011 г, 0,194 ммоль), DIPEA (0,068 мл, 0,388 ммоль) и HATU (0,098 г, 0,259 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта, который очищали методом препаративной HPLC (Способ L). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **279′** (0,015 г, выход 27,2%). LCMS: *m/z* = 426,2 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,29 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,53 (д, J=0,79 Гц, 1H) 8,6-8,61 (м, 1H) 8,41 (с, 1H) 8,29 (с, 1H) 7,86-7,91 (м, 1H) 7,42-7,48 (м, 3H) 7,08-7,15 (м, 2H) 6,09-6,41 (м, 1H) 4,39-4,52 (м, 2H) 2,76-2,87 (м, 1H) 0,71-0,77 (м, 2H) 0,53-0,60 (м, 2H).

Соединение, представленное в **Таблице 20**, получали способом, сходным с описанным для Примера **279′**, путем амидного сочетания промежуточного продукта **279A′** и амина.

Таблица 20

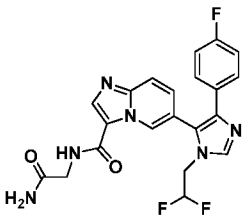
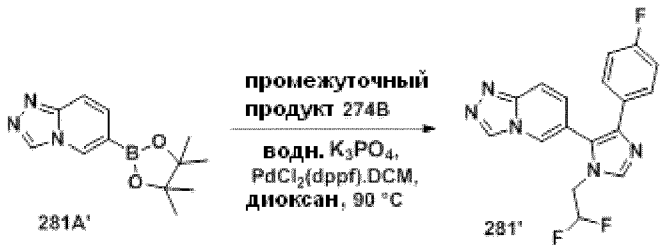
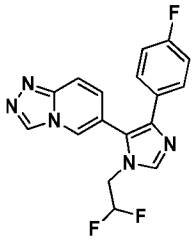
Прим.	Структура	Название	$[M+H]^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
280′		*N*-(2-амино-2-оксоэтил)-6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	443,2	0,989 0,597	H I

Схема 33

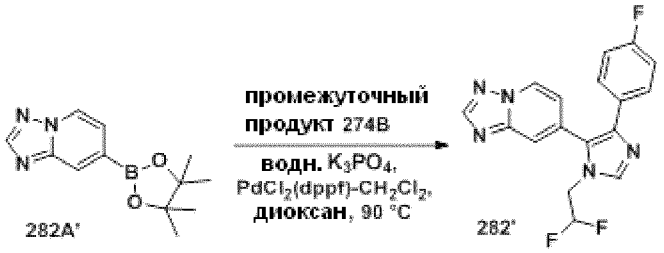


Пример 281′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин

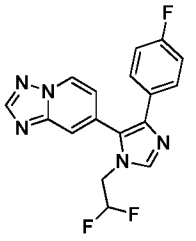


Пример **281′** синтезировали путем осуществления взаимодействия промежуточного продукта **281A′** (ссылка: WO2013086397 A1) и промежуточного продукта **274B′**, и путем проведения экспериментальной методики, описанной для Примера **271′** на **Схеме 25**. Неочищенное соединение очищали методом препаративной HPLC (Способ O). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **281′** (0,02 г, 0,058 ммоль, выход 17,77%). LCMS *m/z* = 344,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,13 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,26 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,52-7,43 (м, 2H), 7,26-7,18 (м, 1H), 7,09 (с, 2H), 6,38-6,05 (м, 1H), 4,51-4,37 (м, 2H).

Схема 34



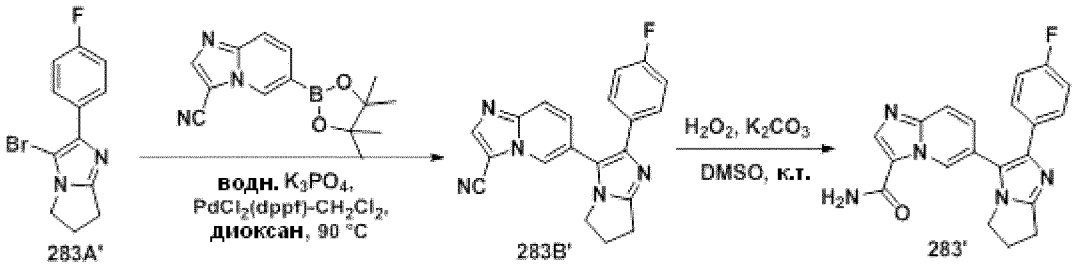
Пример 282′: 7-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин



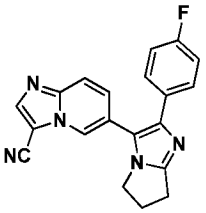
Пример **282′** синтезировали путем осуществления взаимодействия промежуточного продукта **282A′** (ссылка: WO 2013086397 A1) и промежуточного продукта **274B′**, и путем проведения экспериментальной методики, описанной для Примера **271′** на **Схеме 25**. Неочищенное соединение очищали методом препаративной HPLC (Способ O). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **282′** (0,023 г, выход 20,44%). LCMS: *m/z* = 344,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,31 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6)

δ м.д. 9,04 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,97 (с, 2H), 7,43 (дд, J=8,8, 5,6 Гц, 2H), 7,09 (т, J=8,9 Гц, 3H), 6,38-6,05 (м, 1H), 4,54-4,41 (м, 2H).

Схема 35

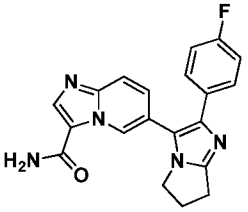


Промежуточный продукт 283B′: 6-(2-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-3-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил



Соединение **283′** синтезировали путем осуществления взаимодействия 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрила (ссылка: WO 2014/055955 A1) и промежуточного продукта **283A′** (ссылка: WO 2014100533 A1) и проведения экспериментальной проведения экспериментальной методики, описанной на **Схеме 25** для Примера **271′**. Неочищенное соединение очищали методом препаративной HPLC (Способ P). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **283B′** (156 мг, выход 64,57%). LCMS *m/z* = 344,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,139 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР 400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,72 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,87-7,89 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 2H), 7,43-7,45 (м, 1H), 7,10 (т, J=16,00 Гц, 2H), 4,03 (т, J=12,00 Гц, 2H), 2,88 (т, J=16,00 Гц, 2H), 2,55-2,61 (м, 2H).

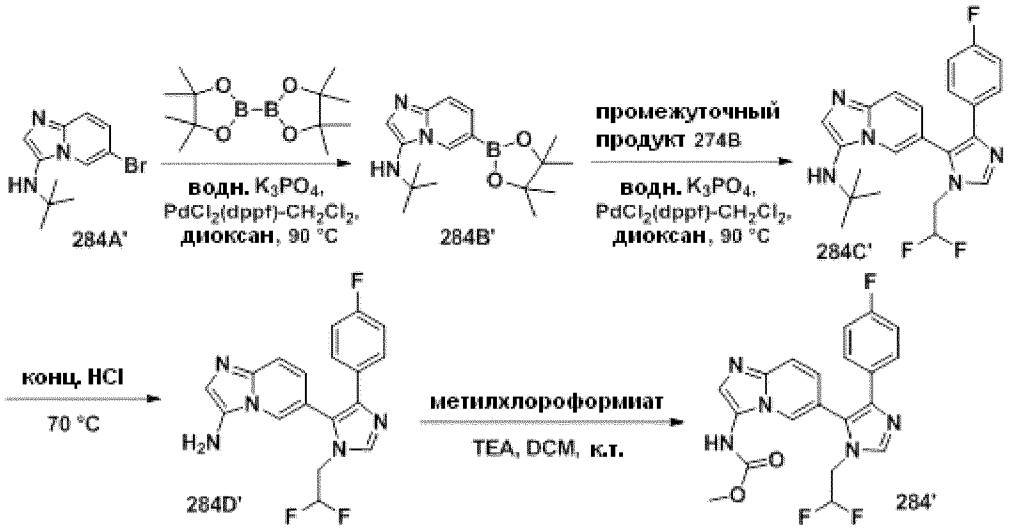
Соединение 283′: 6-(2-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-3-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид



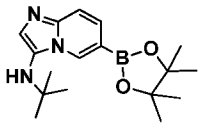
К раствору промежуточного продукта **283B′** (0,2 г, 0,582 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли K_2CO_3 (0,282 г, 2,039 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C, и добавляли 30% водн.

раствор H_2O_2 (0,535 мл, 17,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем, смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта, который очищали методом препаративной HPLC (Способ N). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **283′** (9 мг, выход 4,28%). LCMS: *m/z* = 362,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,256 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,53-9,57 (м, 1H) 8,35-8,39 (м, 1H) 8,0 (ушир. с, 1H) 7,73-7,80 (м, 1H) 7,45-7,52 (м, 2H) 7,36-7,41 (м, 2H) 7,04-7,12 (м, 2H) 3,92-3,99 (м, 2H) 2,82-2,91 (м, 2H) 2,54-2,60 (м, 2H).

Схема 36



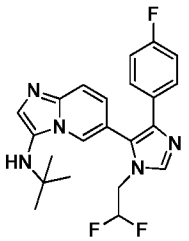
Промежуточный продукт 284B′: *N*-(*трет*-бутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-амин



К раствору промежуточного продукта **284A′** (ссылка: WO2013/64984 A1) (1,2 г, 4,48 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли 4,4,4′,4′,5,5,5′,5-октаметил-2,2′-би(1,3-диоксолан) (1,136 г, 4,48 ммоль), K_3PO_4 (1,318 г, 13,43 ммоль) и аддукт $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (0,110 г, 0,134 ммоль). После дегазирования аргоном, реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®, и промывали слой DCM (500 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в условиях пониженного давления с получением **284B′** в виде темно-коричневого масла,

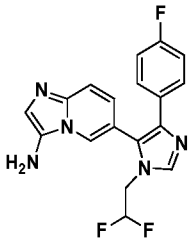
которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS: *m/z* = 316,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,82 мин (Способ HPLC G).

Промежуточный продукт 284C′: *N*-(*трет*-бутил)-6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-амин



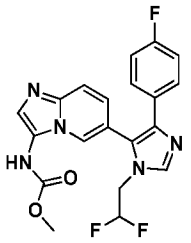
Промежуточный продукт **284C′** синтезировали путем осуществления взаимодействия промежуточного продукта **284B′** и промежуточного продукта **274B′**, и путем проведения экспериментальной методики, описанной для Примера **271′** на **Схеме 25**. Неочищенное соединение очищали методом препаративной HPLC (Способ P). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **284C′** (305 мг, выход 45%). LCMS: *m/z* = 414,3 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,60 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,35-8,41 (м, 1H) 7,90-7,97 (м, 1H) 7,59-7,66 (м, 1H) 7,40-7,47 (м, 2H) 7,27-7,32 (м, 1H) 7,02-7,16 (м, 3H) 6,05-6,37 (м, 1H) 4,57-4,60 (м, 1H) 4,31-4,44 (м, 2H) 1,06-1,10 (м, 9H).

Промежуточный продукт 284D′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-амин



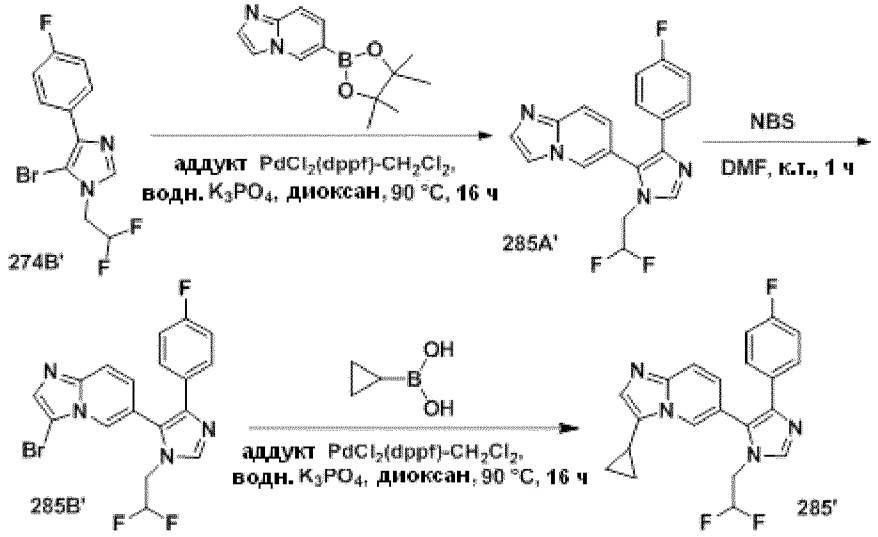
Раствор Примера **284C′** (0,2 г, 0,484 ммоль) в конц. водном HCl (1,2 мл, 4,84 ммоль) перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь подщелачивали добавлением 10% раствора NaOH и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением промежуточного продукта **284D′** (0,1 г, выход 57,9%) в виде красного масла. LCMS: *m/z* = 358,3 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,87 мин (Способ HPLC G).

Пример 284′: метил-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)карбамат

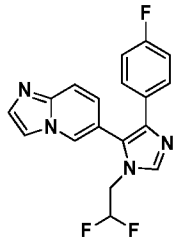


К раствору промежуточного продукта **284D′** в DCM (1 мл) добавляли TEA (0,047 мл, 0,336 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и добавляли метилхлороформиат (8,67 мкл, 0,112 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, гасили добавлением водн. раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением неочищенного соединения, которое очищали методом препаративной HPLC (Способ P). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **284′** (6,0 мг, выход 13%). LCMS: *m/z* = 416,3 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,26 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,6 (ушир. с, 1H), 8,31-8,36 (м, 1H) 7,94 (с, 1H) 7,65-7,70 (м, 1H) 7,52 (с, 3H) 7,06-7,14 (м, 3H) 6,06-6,39 (м, 1H) 4,32-4,45 (м, 2H) 3,64-3,70 (м, 3H).

Схема 37

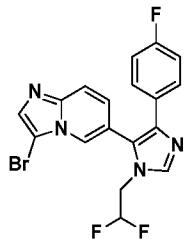


Промежуточный продукт 285A′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин



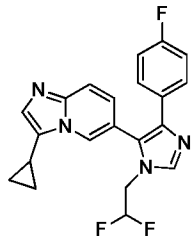
Промежуточный продукт **285A′** синтезировали путем осуществления взаимодействия 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридина (ссылка: CN 103275112 A) и промежуточного продукта **274B′**, и путем проведения экспериментальной методики, описанной для Примера **271′** на **Схеме 25**. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле (колонка CombiFlash® 40 г, элюирование градиентом 4% MeOH в $CHCl_3$). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **285A′** (0,4 г, выход 35,7%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS: *m/z* = 343,0 [M+H[$^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,345 мин (Способ HPLC J).

Промежуточный продукт 285B′: 3-бром-6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин



Промежуточный продукт **285B′** синтезировали путем осуществления взаимодействия Примера **285A′** и NBS, и путем проведения экспериментальной методики, описанной для промежуточного продукта **236C′** на **Схеме 22.** Промежуточный продукт **285B′** получали в виде коричневого масла. LCMS: *m/z* = 423,2 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,08 мин (Способ HPLC G).

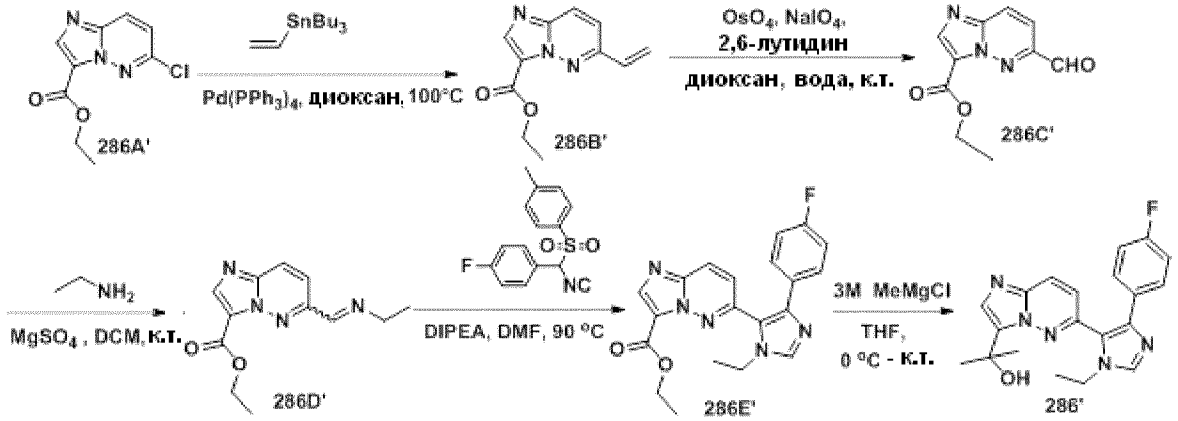
Пример 285′: 3-циклопропил-6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин



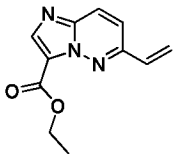
Пример **285′** синтезировали путем реакции сочетания по Сузуки между промежуточным продуктом **285B′** и циклопропилбороновой кислотой, и путем

проведения экспериментальной методики, описанной для Примера **271′** на **Схеме 25**. Неочищенное соединение очищали методом препаративной HPLC (Способ N). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **285′** (5 мг, выход 3,67%). LCMS: *m/z* = 383,2 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,49 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,54 (дд, J=1,51, 1,00 Гц, 1H) 7,95 (с, 1H) 7,66 (дд, J=9,22, 0,88 Гц, 1H) 7,50 (дд, J=9,00, 5,62 Гц, 2H) 7,42 (д, J=0,88 Гц, 1H) 7,05-7,17 (м, 3H) 6,08-6,41 (м, 1H) 4,37-4,49 (м, 2H) 1,95-2,04 (м, 1H) 0,96 (дд, J=8,16, 2,13 Гц, 2H) 0,66 (дд, J=5,05, 2,10 Гц, 2H).

Схема 38

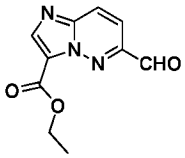


Промежуточный продукт 286B′: этил-6-винилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксилат



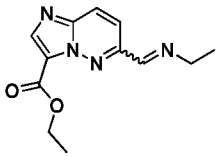
К раствору промежуточного продукта **286A′** (ссылка: WO 2015026574 A1) (3,0 г, 13,30 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли трибутил(винил)олово (4,68 мл, 15,96 ммоль). Смесь дегазировали аргоном в течение 5 мин, и добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0,768 г, 0,665 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 12 ч и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного остатка, который очищали методом хроматографии на силикагеле (колонка CombiFlash® 80 г, элюирование градиентом 20-30% EtOAc в петролейном эфире). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **286B′** (3,0 г, 8,98 ммоль, выход 67,5%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS: *m/z* = 218,0 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,528 мин (Способ HPLC J).

Промежуточный продукт 286C′: этил-6-формилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксилат



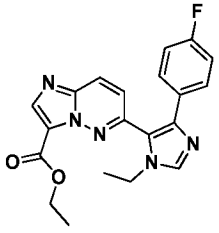
К раствору промежуточного продукта **286B′** (2,0 г, 18,41 ммоль) в диоксане (60 мл) и воде (17,4 мл) добавляли 2,6-лутидин (2,145 мл, 18,41 ммоль), натрия перйодат (7,88 г, 36,8 ммоль) и 4% водн. раствор тетроксида осмия (2,312 мл, 0,184 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч, разбавляли водой и DCM. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали остаток методом хроматографии на силикагеле (колонка RediSep® 40 г, элюирование градиентом 40-50% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением **286C′** (1,2 г, 5,47 ммоль, выход 59,5%). ^{1}H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 10,02 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,47 (дд, J=9,4, 0,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,40 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,37 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Промежуточный продукт 286D′: этил-6-((этилимино)метил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксилат



Промежуточный продукт **286D′** синтезировали из промежуточного продукта **286C′** и этиламина путем проведения экспериментальной методики, описанной для промежуточного продукта **1E** на **Схеме 1**. Промежуточный продукт **286D′** (0,2 г, выход 80%) получали в виде не совсем белого твердого вещества. LCMS: *m/z* = 247,0 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,98 мин (Способ HPLC G).

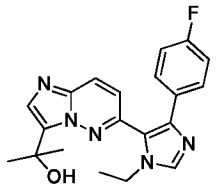
Промежуточный продукт 286E′: этил-6-(1-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксилат



Промежуточный продукт **286E′** синтезировали путем осуществления взаимодействия **286D′** и 1-фтор-4-(изоциано(тозил)метил)бензола, и путем проведения

экспериментальной методики, описанной для Примера **1′** на **Схеме 1**. Промежуточный продукт **286E′** (154 мг, выход 33,0%). LCMS: *m/z* = 380,3 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,10 мин (Способ HPLC G).

Пример 286′: 2-(6-(1-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пропан-2-ол



Пример **286′** синтезировали из промежуточного продукта **286E′** путем проведения экспериментальной методики, описанной для Примера **278′** на **Схеме 31**. Неочищенный остаток очищали методом препаративной HPLC (Способ L). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **286′** (48,8 мг, выход 38,6%). LCMS: *m/z* = 366,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,397 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,11 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,48-7,41 (м, 2H), 7,17-7,09 (м, 2H), 7,04 (д, J=9,5 Гц, 1H), 5,38 (ушир. с, 1H), 4,19 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,63 (с, 6H), 1,24 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Соединение, представленное в **Таблице 21**, получали способом, сходным с описанным для Примера **286′**, с использованием промежуточного продукта **286C′**, циклопропиламина, 1-фтор-4-(изоциано(тозил)метил)бензола и с последующим осуществлением взаимодействия с MeMgBr.

Таблица 21

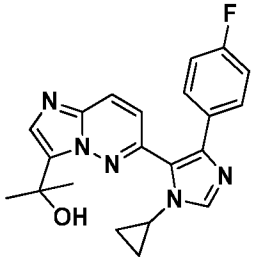
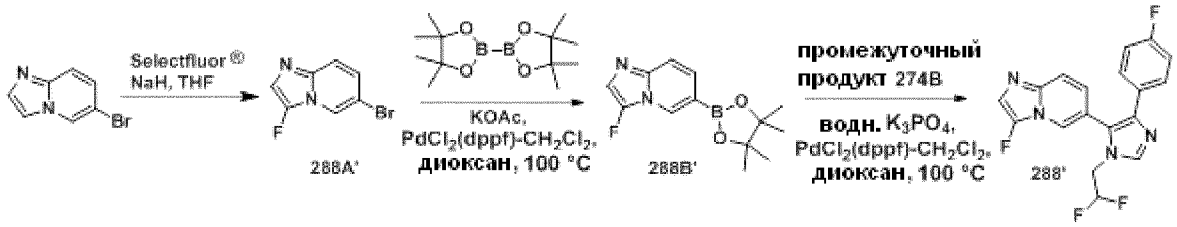
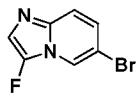
Прим.	**Структура**	**Название**	**$[M+H]^+$**	**Время удерж. (мин)**	**Способ HPLC**
287′		2-(6-(1-циклопропил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пропан-2-ол	378,1	1,462 0,935	H I

Схема 39

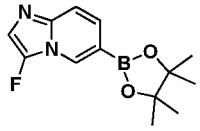


Промежуточный продукт 288A′: 6-бром-3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин



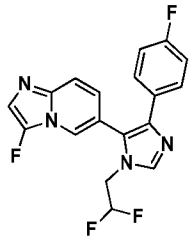
К раствору 6-бромимидазо[1,2-*a*]пиридина (0,1 г, 0,508 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли NaH (0,018 г, 0,750 ммоль, 60% в минеральном масле). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, и добавляли к ней Selectfluor® (0,387 г, 1,092 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч, гасили добавлением насыщенного водн. раствора NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением промежуточного продукта **288A′** (110 мг, выход 40,3%). LCMS: *m/z* = 215,3 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,06 мин (Способ HPLC G).

Промежуточный продукт 288B′: 3-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин



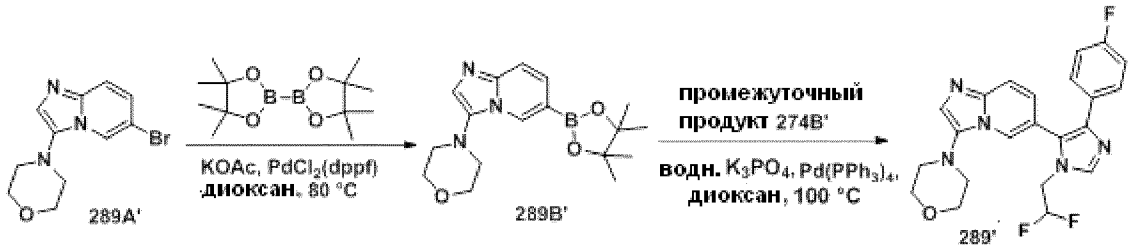
Промежуточный продукт **288B′** синтезировали путем осуществления взаимодействия промежуточного продукта **288A′** и 4,4,4′,4′,5,5,5′,5-октаметил-2,2′-би(1,3-диоксолана), и путем проведения экспериментальной методики, описанной для промежуточного продукта **284B′** на **Схеме 36**. Промежуточный продукт **288B′** (230 мг, выход 75%). LCMS: *m/z* = 263,4 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,28 мин (Способ HPLC G).

Пример 288′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин

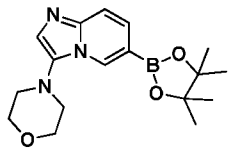


Пример **288′** синтезировали путем осуществления взаимодействия промежуточного продукта **288B′** и промежуточного продукта **274B′**, и путем проведения экспериментальной методики, описанной для промежуточного продукта **274C′** на **Схеме 28**. Неочищенный остаток очищали методом препаративной HPLC (Способ O). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **288′**. LCMS: *m/z* = 361,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,55 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,45 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,65-7,59 (м, 1H), 7,51-7,41 (м, 3H), 7,13-7,01 (м, 3H), 6,38-6,01 (м, 1H), 4,43 (дд, J=16,0, 3,1 Гц, 1H).

Схема 40

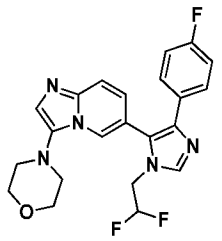


Промежуточный продукт 289B′: 4-(6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)морфолин



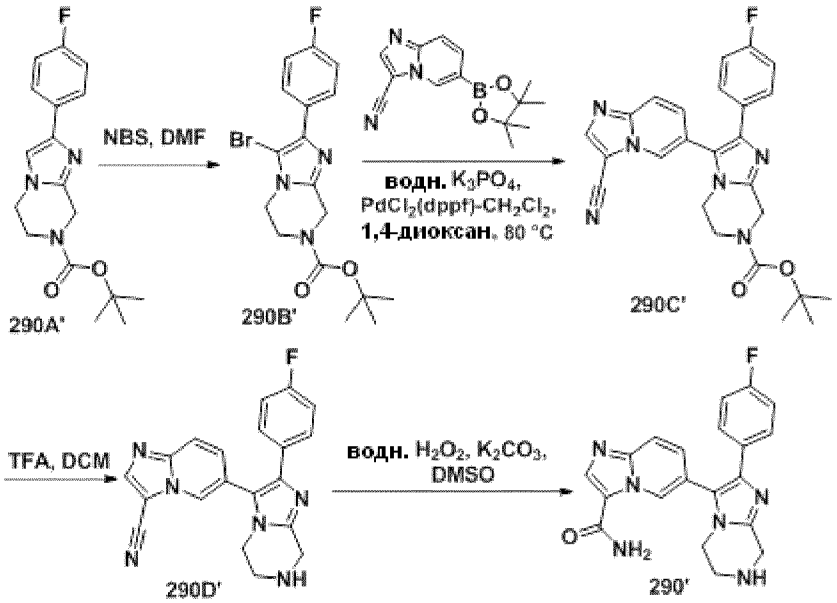
Промежуточный продукт **289B′** синтезировали путем осуществления взаимодействия промежуточного продукта **289A′** (ссылка: *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2455–2466) и 4,4,4′,4′,5,5,5′,5-октаметил-2,2′-би(1,3-диоксолана), и путем проведения экспериментальной методики, описанной для промежуточного продукта **284B′** на **Схеме 36**. LCMS: *m/z* = 330,5 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,13 мин (Способ HPLC G).

Пример 289′: 4-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)морфолин

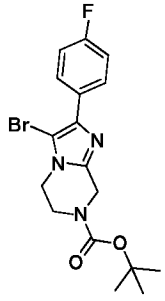


Пример **289′** синтезировали путем осуществления взаимодействия промежуточного продукта **299B′** и промежуточного продукта **274B′**, и путем проведения экспериментальной методики, описанной для Примера **271′** на **Схеме 25**. Неочищенное соединение очищали методом препаративной HPLC (Способ P). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **289′**. LCMS: *m/z* = 428,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,586 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,23 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,62 (д, J=9,29 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=5,62, 8,80 Гц, 2H), 7,37 (с, 1H), 7,00-7,15 (м, 3H), 6,03-6,42 (м, 1H), 4,32-4,45 (м, 2H), 3,69-3,77 (м, 4H), 2,90-3,01 (м, 4H).

Схема 41

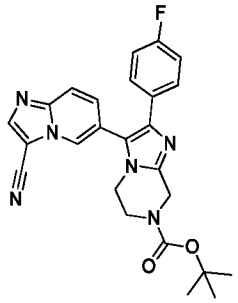


Промежуточный продукт 290B′: *трет*-бутил-3-бром-2-(4-фторфенил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-карбоксилат



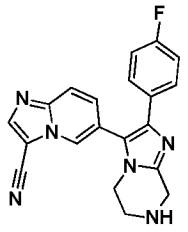
Промежуточный продукт **290B′** синтезировали путем осуществления взаимодействия промежуточного продукта **290A′** (ссылка: WO 2014100533 A1) и NBS, и путем проведения экспериментальной методики, описанной на **Схеме 22** для промежуточного продукта **236C′** с получением промежуточного продукта **290B′** в виде желтого твердого вещества. LCMS: *m/z* = 398,2 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 3,21 мин (Способ HPLC J).

Промежуточный продукт 290C′: *трет*-бутил-3-(3-цианоимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-2-(4-фторфенил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-карбоксилат



Промежуточный продукт **290C′** синтезировали путем осуществления взаимодействия 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрила (ссылка: WO 2014/055955 A1) и промежуточного продукта **290B′**, и путем проведения экспериментальной методики, описанной на **Схеме 25** для Примера **271′**. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (колонка CombiFlash® 24 г, элюирование градиентом 60-100% EtOAc в петролейном эфире). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **290C′** в виде коричневого твердого вещества. LCMS: *m/z* = 459,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,25 мин (Способ HPLC G).

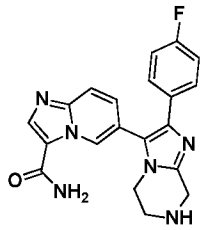
Промежуточный продукт 290D′: 6-(2-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-3-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил



К раствору промежуточного продукта **290C′** (30 мг, 0,065 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,1 мл, 1,298 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 15 ч, а затем концентрировали с получением неочищенного остатка. Остаток

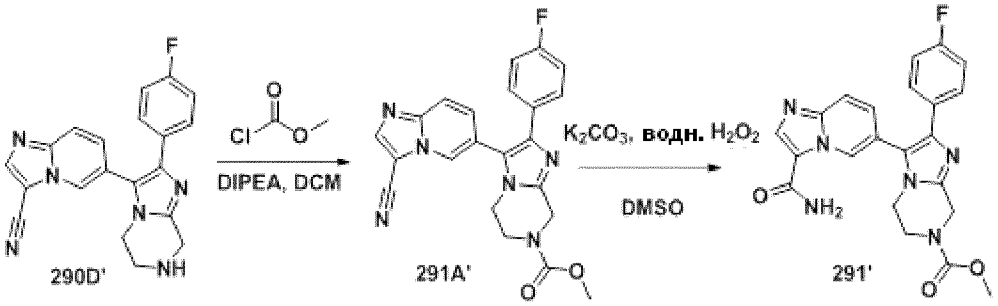
очищали методом препаративной HPLC (Способ P). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **290D′**. LCMS: *m/z* = 359,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,37 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,73-8,75 (м, 1H) 8,52 (с, 1H) 7,92 (дд, J=9,29, 0,98 Гц, 1H) 7,43-7,49 (м, 3H) 7,02-7,09 (м, 2H) 3,97 (с, 2H) 3,73 (т, J=5,26 Гц, 2H) 3,06 (т, J=5,26 Гц, 2H).

Пример 290′: 6-(2-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-3-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

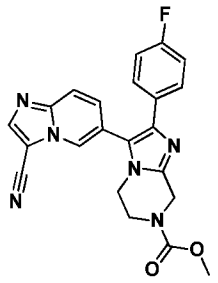


Пример **290′** синтезировали путем осуществления взаимодействия промежуточного продукта **290D′** и K_2CO_3/H_2O_2, и путем проведения экспериментальной методики, описанной на **Схеме 35** для Примера **283′**. Неочищенный остаток очищали методом препаративной HPLC (Способ P). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **290′**. LCMS: *m/z* = 377,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,049 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,49 (дд, J=1,71, 0,98 Гц, 1H) 8,40 (с, 1H) 8,02 (ушир. с, 1H) 7,82 (дд, J=9,29, 0,98 Гц, 1H) 7,39-7,47 (м, 3H) 7,02-7,08 (м, 2H) 3,95 (с, 2H) 3,65 (т, J=5,26 Гц, 2H) 3,05 (т, J=5,26 Гц, 2H).

Схема 42

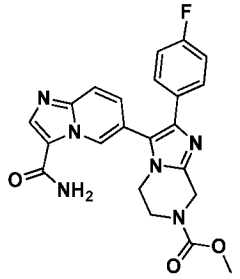


Промежуточный продукт 291A′: метил-3-(3-цианоимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-2-(4-фторфенил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-карбоксилат



Промежуточный продукт **291A′** синтезировали из промежуточного продукта **290D′** путем проведения экспериментальной методики, описанной на **Схеме 36** для Примера **284′**. Неочищенное соединение очищали методом препаративной HPLC (Способ P). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **291A′**. LCMS: *m/z* = 417,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,539 мин (Способ HPLC H).

Пример 291′: метил-3-(3-карбамоилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-2-(4-фторфенил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-карбоксилат



Пример **291′** синтезировали из промежуточного продукта **291A′** путем проведения экспериментальной методики, описанной на **Схеме 35** для Примера **283′**. Неочищенное соединение очищали методом препаративной HPLC (Способ P). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **291′**. LCMS: *m/z* = 435,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,280 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,49 (дд, J=1,71, 0,98 Гц, 1H) 8,40 (с, 1H) 8,01 (ушир. с, 1H) 7,84 (дд, J=9,29, 0,98 Гц, 1H) 7,42-7,48 (м, 3H) 7,04-7,10 (м, 2H) 4,71 (с, 2H) 3,80 (ушир. с, 4H) 3,69 (с, 3H).

Соединение, представленное в **Таблице 22**, получали способом, сходным с описанным для Примера **291′**, с использованием промежуточного продукта **291A′**, ацетилхлорида, с последующим окислением цианогруппы K_2CO_3/H_2O_2.

Таблица 22

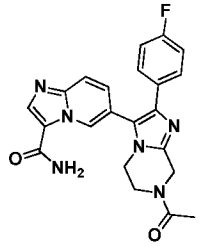
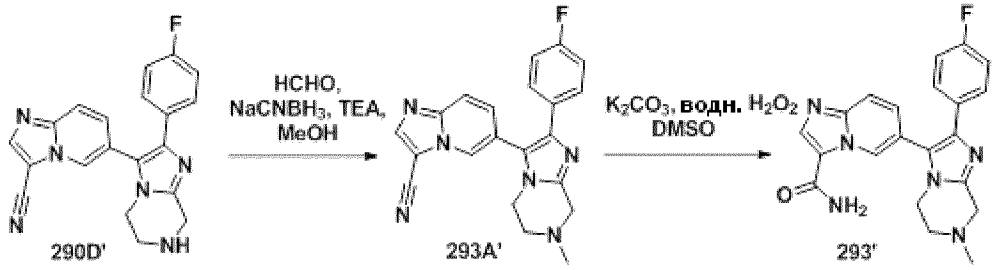
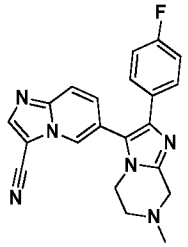
Прим.	Структура	Название	[M+H]$^+$	Время удерж. (мин)	Способ HPLC
292′		6-(7-ацетил-2-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-3-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид	419,2	0,935 0,600	H I

Схема 43

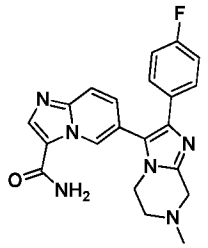


Промежуточный продукт 293A′: 6-(2-(4-фторфенил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-3-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил



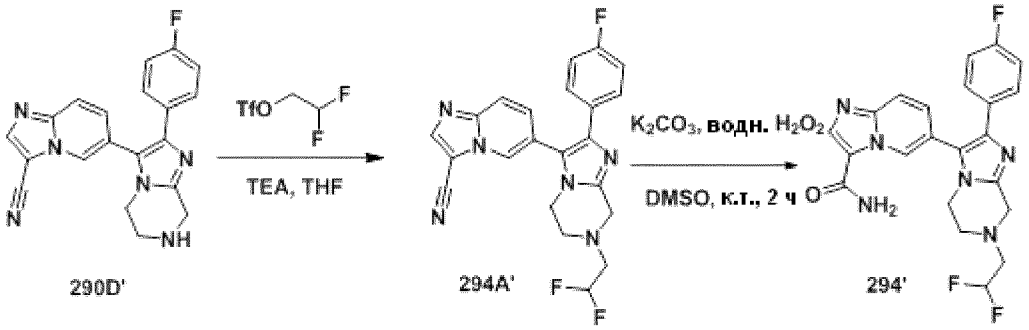
К раствору промежуточного продукта **290D′** (50 мг, 0,140 ммоль) в метаноле (5 мл) при 0°C добавляли формальдегид (0,021 мл, 0,279 ммоль, 37% водный раствор), TEA (0,039 мл, 0,279 ммоль) и цианоборгидрид натрия (17,54 мг, 0,279 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем распределяли между водой и DCM. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением неочищенного остатка. Остаток очищали методом препаративной HPLC (Способ P). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **293A′** (2,1 мг, 5,6 мкмоль, выход 3,1%). LCMS: *m/z* = 373,2 [M+H]$^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,213 мин (Способ HPLC I); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,12 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,21 (д, J=9,05 Гц, 1H), 7,68-7,78 (м, 3H), 6,95-7,20 (м, 4H), 7,22 (с, 1H), 4,02 (ушир. с, 4H), 2,91-2,95 (м, 2H), 2,26 (с, 3H).

Пример 293′: 6-(2-(4-фторфенил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-3-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

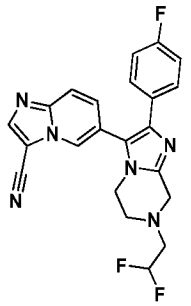


Пример **293′** синтезировали путем осуществления взаимодействия промежуточного продукта **293A′** и H_2O_2/K_2CO_3, и путем проведения экспериментальной методики, описанной на **Схеме 35** для Примера **283′**. Неочищенное соединение очищали методом препаративной HPLC (Способ Q). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **293′**. LCMS: *m/z* = 391,2 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,982 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,49 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,01 (ушир. с, 1H), 7,85 (д, J=9,54 Гц, 1H), 7,43-7,47 (м, 3H), 7,07 (т, J=9,05 Гц, 2H), 3,78 (ушир. с, 4H), 2,86 (ушир. с, 2H), 2,6 (с, 3H).

Схема 44



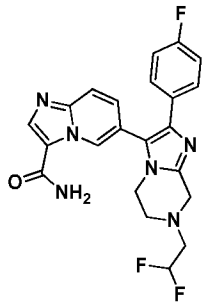
Промежуточный продукт 294A′: 6-(7-(2,2-дифторэтил)-2-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-3-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил



Промежуточный продукт **294A′** синтезировали путем осуществления взаимодействия промежуточного продукта **290D′** и 2,2-дифторэтилтрифторметан-сульфоната, и путем проведения экспериментальной методики, описанной на **Схеме 25** для промежуточного продукта **271A′**. Неочищенный остаток очищали методом

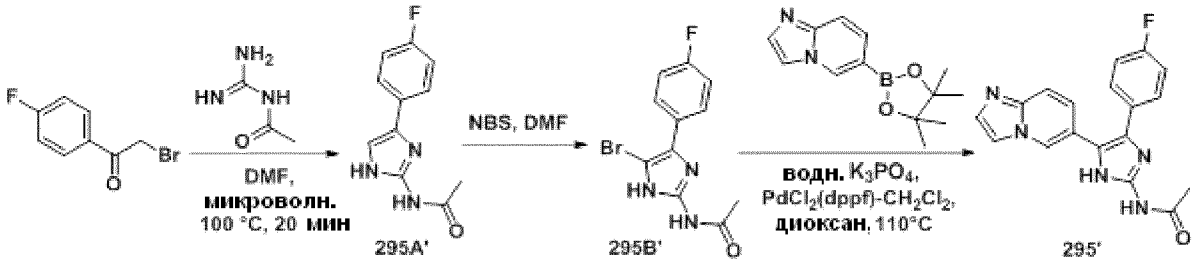
препаративной HPLC (Способ P). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **294A′**. LCMS: *m/z* = 423,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,731 мин; (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,84 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,92 (д, J=9,29 Гц, 1H), 7,44-7,48 (м, 3H), 7,06 (т, J=8,93 Гц, 2H), 6,12-6,39 (м, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,85 (т, J=5,26 Гц, 2H), 2,99-3,08 (м, 4H).

Пример 294′: 6-(7-(2,2-дифторэтил)-2-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-3-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

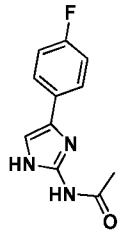


Пример **294′** синтезировали путем осуществления взаимодействия промежуточного продукта **294A′** и H_2O_2/K_2CO_3, и путем проведения экспериментальной методики, описанной на **Схеме 35** для Примера **283′**. Неочищенное соединение очищали методом препаративной HPLC (Способ Q). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **294′**. LCMS: *m/z* = 441,3 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,160 мин (Способ HPLC I). ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,49 (дд, J=1,71, 0,98 Гц, 1H) 8,40 (с, 1H) 8,01 (ушир. с, 1H) 7,83 (дд, J=9,17, 0,86 Гц, 1H) 7,42-7,50 (м, 3H) 7,03-7,10 (м, 2H) 6,09-6,41 (м, 1H) 3,92 (с, 2H) 3,77 (т, J=5,38 Гц, 2H) 2,98-3,09 (м, 4H).

Схема 45

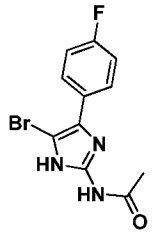


Промежуточный продукт 295A′: *N*-(4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-2-ил)ацетамид



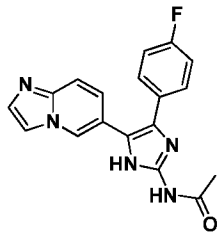
К раствору 2-бром-1-(4-фторфенил)этанона (5,0 г, 23,04 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли *N*-карбамимидоилацетамид (6,99 г, 69,1 ммоль). Реакционную смесь облучали в микроволновой печи при 100°C в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали, и добавляли к остатку воду. Полученное тем самым твердое вещество фильтровали и сушили аспирацией с получением промежуточного продукта **295A′** (4,0 г, выход 79%). LCMS: *m/z* = 220,2 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,396 мин (Способ HPLC J).

Промежуточный продукт 295B′: *N*-(5-бром-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-2-ил)ацетамид



Промежуточный продукт **295B′** синтезировали путем осуществления взаимодействия промежуточного продукта **295A′** и NBS, и путем проведения экспериментальной методики, описанной для промежуточного продукта **236C′** на **Схеме 22**. LCMS: *m/z* = 300,0 $[M+2H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,99 мин (Способ HPLC G).

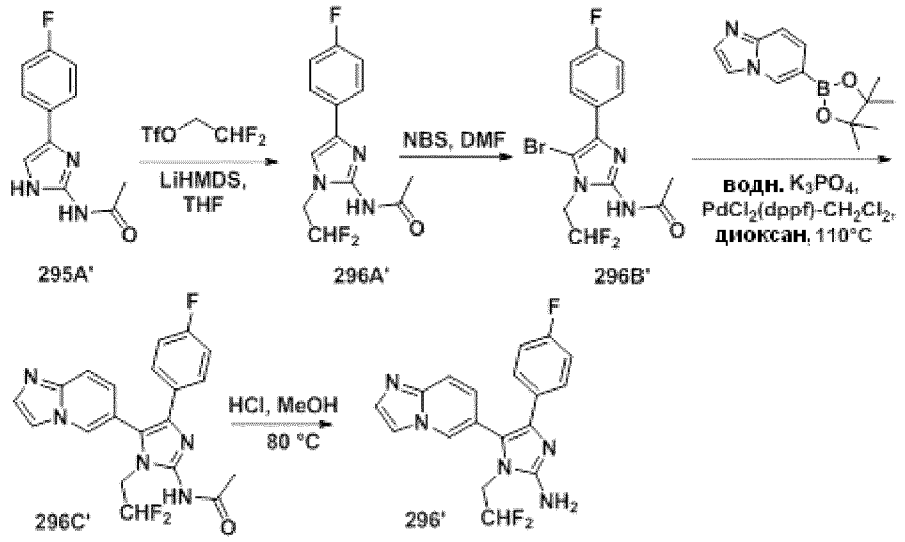
Пример 295′: *N*-(4-(4-фторфенил)-5-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-1*H*-имидазол-2-ил)ацетамид



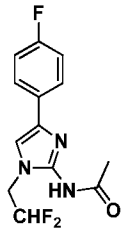
Пример **295′** синтезировали путем осуществления взаимодействия промежуточного продукта **295B′** и 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридина (ссылка: CN 103275112 A), и путем проведения экспериментальной методики, описанной для Примера **271′** на **Схеме 25.** Неочищенный

остаток очищали методом препаративной HPLC (Способ R). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **295′** (2,2 мг, выход 1,88%). LCMS: *m/z* = 336,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,345 мин; (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,63 (ушир. с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,57 (ушир. с, 1H), 7,54-7,46 (м, 3H), 7,23-7,09 (м, 3H), 2,10 (с, 3H).

Схема 46



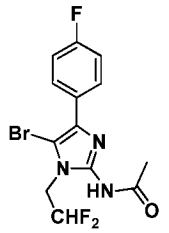
Промежуточный продукт 296A′: *N*-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-2-ил)ацетамид



К раствору промежуточного продукта **296A′** (800 мг, 3,65 ммоль) в безводном THF (20 мл) при 0°C по каплям добавляли LiHMDS (7,30 мл, 7,30 ммоль, 1M раствор в THF). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, и добавляли 2,2-дифторэтилтрифторметансульфонат (0,485 мл, 3,65 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C дополнительно в течение 2 ч, гасили добавлением насыщенного водн. раствора NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного остатка, который очищали методом хроматографии на силикагеле (колонка CombiFlash® 24 г, элюирование градиентом 30-50% EtOAc в петролейном эфире). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **296A′** (600 мг, выход 58,0%).

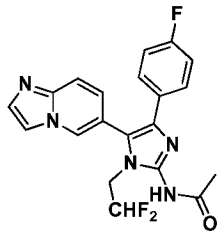
LCMS: *m/z* = 282,0 $[M-H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,410 мин (Способ HPLC J).

Промежуточный продукт 296B′: *N*-(5-бром-1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-2-ил)ацетамид



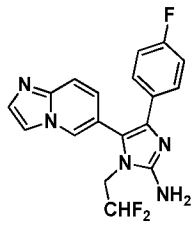
Промежуточный продукт **296B′** синтезировали путем осуществления взаимодействия промежуточного продукта **296A′** и NBS, и путем проведения экспериментальной методики, описанной для промежуточного продукта **236C′** на **Схеме 22**. LCMS: *m/z* = 362,0 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,988 мин (Способ HPLC J).

Промежуточный продукт 296C′: *N*-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-5-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-1*H*-имидазол-2-ил)ацетамид



Промежуточный продукт **296C′** синтезировали путем осуществления взаимодействия 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридина (ссылка: CN 103275112 A) и промежуточного продукта **296B′**, и путем проведения экспериментальной методики, описанной для Примера **236′** на **Схеме 22**. Неочищенное соединение очищали методом препаративной HPLC (Способ R). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **296C′** (20 мг, выход 18,14%). LCMS: *m/z* = 400,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,257 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,97 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,75 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,32-7,42 (м, 2H), 7,12-7,22 (м, 3H), 5,98-6,26 (м, 1H), 4,24 (т, J=14,7 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H).

Пример 296′: 1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-5-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-1*H*-имидазол-2-амина дигидрохлорид



Раствор промежуточного продукта **296C′** (45 мг, 0,113 ммоль) и HCl (0,2 мл, 6,58 ммоль) в MeOH (10 мл) нагревали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали методом препаративной HPLC (Способ HPLC O). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **296′** (15,4 мг, выход 31,8%). (Получение гидрохлорида Пример **296′**: К промежуточному продукту **296C′** добавляли 2 мл 1M HCl, концентрировали на Genevac, и регистрировали аналитические данные для бис-гидрохлорида). LCMS: *m/z* = 358,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,092 мин; (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,08 (с, 1H) 8,34 (д, J=2,01 Гц, 1H) 8,15-8,22 (м, 1H) 8,04 (д, J=9,04 Гц, 1H) 7,75 (д, J=10,04 Гц, 1H) 7,37-7,43 (м, 2H) 7,34 (с, 1H) 7,17-7,23 (м, 2H) 7,09 (с, 1H) 6,03-6,33 (м, 1H) 4,36-4,47 (м, 2H).

Соединение, представленное в **Таблице 23**, получали способом, сходным с описанным для промежуточного продукта **296C′**, с использованием промежуточного продукта **296B′** и 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрила.

Таблица 23

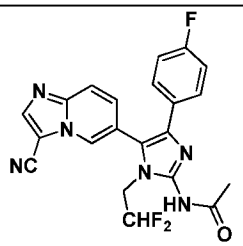
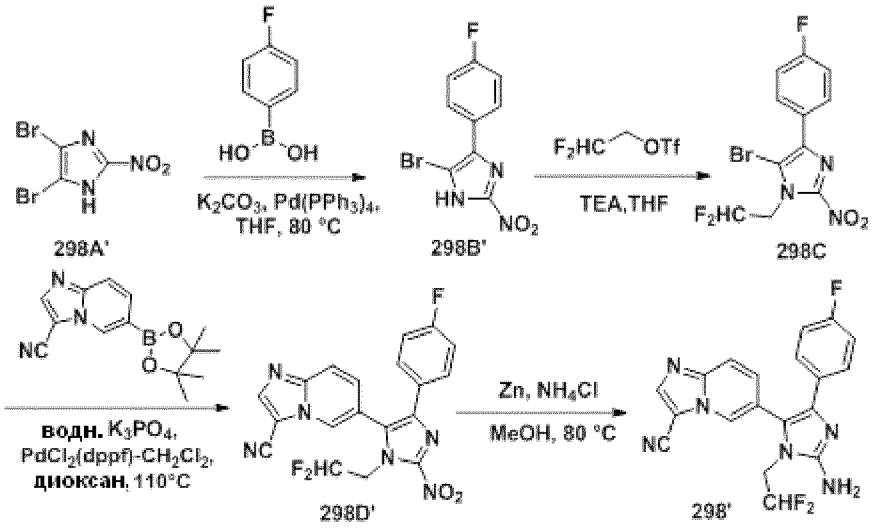
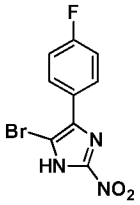
Прим.	**Структура**	**Название**	**$[M+H]^+$**	**Время удерж. (мин)**	**Способ HPLC**
297′		*N*-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-2-ил)ацетамид	425,1	1,403 1,339	H I

Схема 47

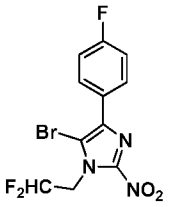


Промежуточный продукт 298B′: 5-бром-4-(4-фторфенил)-2-нитро-1*H*-имидазол



К раствору промежуточного продукта **298A′** (ссылка: *Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999),* **1989**, *95–99)* (1,0 г, 3,69 ммоль) в THF (150 мл) добавляли (4-фторфенил)бороновую кислоту (1,033 г, 7,38 ммоль) и K_2CO_3 (0,510 г, 3,69 ммоль в 10 мл воды). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 5 мин, и добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0,213 г, 0,185 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 15 ч. Растворитель затем выпаривали, и распределяли остаток между водой и этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного остатка, который очищали методом хроматографии с обращенной фазой на силикагеле (подвижная фаза A: 10 мМ NH_4OAc:ацетонитрил (95:5), подвижная фаза B: 10 мМ NH_4OAc:ацетонитрил (5:95), элюирование градиентом 20-90% B). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **298B′** (500 мг, выход 23,67%). LCMS: *m/z* = 286,1 $[M-H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,86 мин (Способ HPLC G).

Промежуточный продукт 298C′: 5-бром-1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-2-нитро-1*H*-имидазол

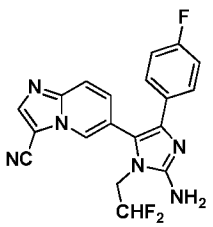


Промежуточный продукт **298C′** синтезировали путем осуществления взаимодействия промежуточного продукта **298B′** и NBS, и путем проведения экспериментальной методики, описанной для промежуточного продукта **236C′** на **Схеме 22**. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (колонка CombiFlash® 12 г, элюирование градиентом 25-50% EtOAc в петролейном эфире). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **298C′**. LCMS: *m/z* = 352,0 $[M+2H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 2,520 мин (Способ HPLC J).

Промежуточный продукт 298D′: 6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-2-нитро-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

Промежуточный продукт **298D′** синтезировали путем осуществления взаимодействия 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрила (ссылка: WO 2014/055955 A1) и промежуточного продукта **298C′**, и путем проведения экспериментальной методики, описанной для Примера **271′** на **Схеме 25**. Неочищенное соединение очищали методом хроматографии на силикагеле (колонка CombiFlash® 12 г, элюирование градиентом 5-10% MeOH в $CHCl_3$). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением промежуточного продукта **298D′** (60 мг, выход 25,5%). LCMS: *m/z* = 413,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 0,91 мин (Способ HPLC F).

Пример 298′: 6-(2-амино-1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил



К раствору промежуточного продукта **298D′** (25 мг, 0,061 ммоль) в метаноле (2,5 мл) добавляли аммония хлорид (6,49 мг, 0,121 ммоль) и цинк (39,6 мг, 0,606 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, фильтровали через слой Celite®, и промывали слой DCM. Объединенные фильтраты упаривали с получением неочищенного остатка, который очищали методом препаративной HPLC (Способ HPLC M). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и упаривали с получением Примера **298′** (4,8 мг, выход 20,71%). LCMS: *m/z* = 383,1 $[M+H]^+$; Время удерживания согласно HPLC 1,451 мин (Способ HPLC H); ^{1}H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,61 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,88 (д, J=9,05 Гц, 1H), 7,30-7,41 (м, 3H), 7,00 (т, J=8,93 Гц, 2H), 5,86-6,28 (м, 3H), 4,12-4,27 (м, 2H).

Пример 4. Биологический анализ

Анализы для соединений, указанных ниже, выполняли в 1536-луночных планшетах и 2-мл реакционные смеси получали путем добавления HIS-TGF-βR1 T204D или HIS-TGF-βR2 WT, детекторного антитела против HIS, меченого низкомолекулярного зонда (K_d = < 100 нМ; k_{off} = < 0,001 c^{-1}), и тестируемых соединений в буфер для анализа (20 мМ HEPES, pH 7,4, 10 мМ $MgCl_2$, 0,015% Brij35, 4 мМ DTT и 0,05 мг/мл BSA). Реакционную смесь инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре и сигнал HTRF измеряли на устройстве для считывания планшетов Envision (возбуждение: 340 нм; испускание: 520 нм/495 нм). Данные ингибирования вычисляли путем сравнения с контрольными реакционными смесями без фермента для 100% ингибирования и реакционными смесями только со средой для 0% ингибирования. Конечная концентрация реагентов в анализе составляла 1 нМ HIS-TGF-βR1 T204D или HIS-TGF-βR2 WT, 0,2 нМ детекторного антитела против HIS, меченого низкомолекулярного зонда (при K_d), и 0,5% DMSO. Получали кривые доза-ответ для определения концентрации, необходимой для ингибирования 50% киназной активности (IC_{50}). Соединения растворяли при 10 мМ в диметилсульфоксиде (DMSO) и оценивали при одиннадцати концентрациях. Значения IC_{50} получали с помощью нелинейного регрессионного анализа.

№	IC50 TGFbr1 (мкМ)	IC50 TGFBr2 (мкМ)
1’	0,0016	
2’	0,0023	2,2201

№	IC50 TGFbr1 (мкМ)	IC50 TGFBr2 (мкМ)
3’	0,0142	>15>15
4’	0,0068	-

№	IC50 TGFbr1 (мкМ)	IC50 TGFBr2 (мкМ)
5’	0,0055	-
6’	0,0050	10,2377

№	IC50 TGFbr1 (мкМ)	IC50 TGFBr2 (мкМ)
7’	0,0024	6,3338
8’	0,0179	>15
9’	0,0019	11,1563
10’	0,0025	7,1720
11’	0,0030	3,1990
12’	0,0021	-
13’	0,0170	>15
14’	0,0053	-
15’	0,0020	7,3009
16’	0,0023	>15
17’	0,0035	>15
18’	0,0105	0,1289
19’	0,0099	>15
20’	0,0022	4,8708
21’	0,0019	4,4252
22’	0,0012	3,1110
23’	0,0019	9,4813
24’	0,0004	2,1937
25’	0,0026	3,7219
26’	0,0926	>15
27’	0,0006	2,2513
28’	0,0010	>15
29’	0,0064	>15
30’	0,0092	>15
31’	0,0019	3,7101
32’	0,0018	-
33’	0,0010	-
34’	0,0009	7,7063
35’	0,0026	11,0508
36’	0,0013	5,7988

№	IC50 TGFbr1 (мкМ)	IC50 TGFBr2 (мкМ)
37’	0,0025	10,7414
38’	0,0010	>15
39’	0,0009	4,4730
40’	0,0006	3,0319
41’	0,0009	0,8753
42’	0,0018	11,5255
43’	0,0027	11,5430
44’	0,0012	5,0893
45’	0,0023	8,8598
46’	0,0015	17,2311
47’	0,0015	6,7145
48’	0,0031	>15
49’	0,0014	2,3019
50’	0,0023	>15
51’	0,0006	1,9862
52’	0,0009	6,8860
53’	0,0021	5,4685
54’	0,0008	5,9937
55’	0,0067	>15
56’	0,0008	6,8237
57’	0,0015	9,3393
58’	0,0008	3,5799
59’	0,0011	7,5544
60’	0,0009	5,5574
61’	0,0008	6,4575
62’	0,0016	8,9964
63’	0,0009	8,7715
64’	0,0051	>15
65	0,0632	>15
66’	0,4185	>15

№	IC50 TGFbr1 (мкМ)	IC50 TGFBr2 (мкМ)
67’	0,0558	>15
68’	0,3007	>15
69’	0,1512	>15
70’	0,1226	>15
71’	0,1697	>15
72’	0,0678	>15
73’	0,0362	>15
74’	0,1519	>15
75’	0,1995	>15
76’	0,9993	>15
77’	0,0198	>15
78’	0,5684	>15
79’	0,0553	>15
80’	0,0310	>15
81’	0,0885	>15
82’	0,0716	>15
83’	0,1888	>15
84’	0,1212	>15
85’	0,1443	>15
86’	0,0947	>15
87’	0,0403	>15
88’	0,0193	>15
89’	0,1269	>15
90’	0,1072	>15
91’	0,0188	>15
92’	0,2659	>15
93’	0,5763	>15
94’	0,0131	>15
95’	0,0768	>15
96’	0,0944	>15

№	IC50 TGFbr1 (мкМ)	IC50 TGFBr2 (мкМ)
97’	0,1396	>15
98’	0,0173	>15
99’	0,0657	>15
100’	0,0116	>15
101’	0,0232	>15
102	0,0024	0,5854
103’	0,0018	>15
104’	0,0005	3,9544
105	0,0009	2,9308
106’	0,0061	>15
107’	0,0019	7,6130
108’	0,0021	>15
109’	0,0025	2,2749
110’	0,0205	>15
111’	0,0008	3,3244
112’	0,0007	9,7831
113’	0,0009	3,3656
114’	0,0013	3,1522
115’	0,0046	>15
116’	0,0009	1,8896
117’	0,0006	9,8046
118’	0,0014	>15
119’	0,0004	5,8633
120’	0,0065	>15
121’	0,0011	>15
122’	0,0018	>15
123’	0,0042	1,8551
124’	0,0025	1,5908
125’	0,0026	>15
126’	0,0074	>15

№	IC50 TGFbr1 (мкМ)	IC50 TGFBr2 (мкМ)
127’	0,0049	1,1498
128’	0,0015	8,4646
129’	0,0051	>15
130’	0,0021	>15
131’	0,0281	>15
132’	0,0047	>15
133’	0,0031	14,3697
134’	0,0039	7,3702
135’	0,0007	3,2657
136’	0,0124	>15
137’	0,0006	6,5998
138’	0,0007	5,9843
139’	0,0052	>15
140’	0,0028	9,7851
141’	0,0008	4,6352
142’	0,0016	>15
143’	0,0091	>15
144’	0,0041	>15
145’	0,0022	2,2237
146’	0,0017	7,1990
147’	0,0013	1,5180
148’	0,0011	2,6284
149’	0,0017	3,6157
150’	0,0012	1,1117
151’	0,0006	3,8554
152’	0,0011	>15
153’	0,0063	>15
154’	0,0023	>15
155’	0,0055	>15
156’	0,0043	9,2537

№	IC50 TGFbr1 (мкМ)	IC50 TGFBr2 (мкМ)
157’	0,0008	6,5893
158’	0,0027	>15
159’	0,0008	>15
160’	0,0008	7,0201
161’	0,0067	>15
162’	0,0019	11,2231
163’	0,0319	>15
164’	0,0057	>15
165’	0,0049	>15
166’	0,0091	>15
167’	0,0006	4,6700
168’	0,0011	13,2538
169’	0,0213	>15
170’	0,0005	4,2962
171’	0,0084	>15
172’	0,0005	1,7386
173’	0,0066	>15
174’	0,0006	5,5480
175’	0,0020	>15
176’	0,0052	>15
177’	0,0011	9,0826
178’	0,0019	5,0774
179’	0,0022	>15
180’	0,0037	>15
181’	0,0060	>15
182’	0,0508	>15
183’	0,0216	>15
184’	0,0545	>15
185’	0,0301	>15
186’	0,2277	>15

№	IC50 TGFbr1 (мкМ)	IC50 TGFBr2 (мкМ)
187’	0,0033	>15
188’	0,0020	1,4660
189’	0,0016	3,5554
190’	0,0527	>15
191’	0,0727	>15
192’	0,2289	>15
193’	0,2269	>15
194’	0,0102	7,0868
195’	0,4358	>15
196’	0,0238	>15
197’	0,0119	>15
198’	0,0053	>15
199’	0,0095	>15
200’	0,0120	>15
201’	0,0050	>15
202’	0,0438	>15
203’	0,0011	6,2222
204’	0,0012	>15
205’	0,0018	>15
206’	0,0009	>15
207’	0,0030	>15
208’	0,0012	>15
209’	0,0007	2,6841
210’	0,0022	7,7798
211’	0,0045	>15
212’	0,0093	>15
213’	0,0023	>15
214’	0,0011	>15
215’	0,0008	7,1973
216’	0,0009	7,0527

№	IC50 TGFbr1 (мкМ)	IC50 TGFBr2 (мкМ)
217’	0,0032	>15
218’	0,0627	>15
219’	0,0099	>15
220’	0,0414	>15
221’	0,0068	>15
222’	0,0029	>15
223’	0,0022	>15
224’	0,0667	>15
225’	0,0100	>15
226’	0,0732	>15
227’	0,0081	>15
228’	0,0037	>15
229’	0,0086	>15
230’	0,0017	5,9767
231’	0,0006	6,3016
232’	0,0018	5,1875
233’	0,0010	>15
234’	0,0011	7,9394
235’	0,0010	>15
236	0,0021	>15
237’	0,0029	>15
238’	0,0397	>15
239’	0,5213	>15
240’	0,0143	>15
241’	0,1734	>15
242’	0,0050	>15
243’	0,0018	>15
244’	0,5459	>15
245’	0,0491	>15
246’	0,1435	>15

№	IC50 TGFbr1 (мкМ)	IC50 TGFBr2 (мкМ)
247’	0,0143	>15
248’	0,0007	0,1444
249’	0,0022	>15
250’	0,1359	>15
251’	0,0735	>15
252’	0,0077	>15
253’	0,0070	4,5788
254’	0,7517	>15
255’	0,8668	>15
256’	0,0050	>15
257’	0,0642	>15
258’	0,3560	>15
259’	0,0010	>15
260’	0,0088	>15
261’	0,0894	>15
262’	0,0052	>15
263’	0,1710	>15
264’	0,5161	>15
265’	0,0098	>15
266’	0,0079	>15
267’	0,0003	1,7536
268’	0,0190	>15
269’	1,2000	>15
270’	0,0992	>15
271’	0,1723	>15
272’	0,0104	>15
273’	0,0296	>15
274’	0,1374	>15
275’	0,1208	>15
276’	0,9878	>15

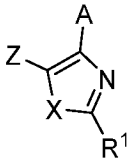
№	IC50 TGFbr1 (мкМ)	IC50 TGFBr2 (мкМ)
277’	0,0209	>15
278’	0,1835	>15
279’	0,0095	>15
280’	0,0032	>15
281’	0,5219	>15
282’	0,0129	>15
283’	0,0009	2,9356
284’	0,4262	>15
285’	0,0388	>15
286’	-	-
287’	-	-
288’	0,0567	>15
289’	0,3764	>15
290’	0,0216	>15

№	IC50 TGFbr1 (мкМ)	IC50 TGFBr2 (мкМ)
291’	0,0305	>15
292’	0,0408	>15
293’	0,0433	>15
294’	0,0272	>15
295’	0,0550	>15
296’	0,1088	>15
297’	0,5418	>15
298’	0,0448	>15
190 C’	0,0862	>15
195 A’	0,2443	>15
195 B’	0,0454	>15

№	IC50 TGFbr1 (мкМ)	IC50 TGFBr2 (мкМ)
196 A’	0,0201	>15
213 E’	0,0016	4,6759
272 A’	0,2506	>15
274 C’	0,0070	>15
274 D’	0,0926	>15
283 B’	0,0138	3,9581
284 D’	0,0012	>15

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение структурной формулы (I°):



(I°)

или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство или N-оксид, его сольват или гидрат,

где

X представляет собой -S- или -N(R')-;

R' представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, -(C_0-C_{12}алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила, -OR^{S0}, C_1-C_6алкил-$OR^{S0'}$, -$C(O)OR^{S0}$, -$C(O)R^{S0}$, -$C(O)NR^{S0}_2$, -R^{S0} или циано;

где каждый R^{S0} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

R^1 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, -OR^{S1}, -NR^{S1}_2, -SR^{S1} или -$N(R^{S1})C(O)R^{S1}$, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано;

где каждый R^{S1} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

или R' и R^1, объединенные с атомами, к которым они присоединены, образуют пяти-восьмичленное кольцо;

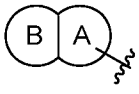
A представляет собой фенил, необязательно замещенный одной-пятью группами R^2, где

каждый R^2 независимо представляет собой галоген, -C_1-C_6алкил, -C_1-

C_6галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, -C_1-C_6галогеналкокси, -NO_2, -$N(R^{S2})C(O)R^{S2}$, -OR^{S2}, -$C(O)NR^{S2}{}_2$, -$N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$, -$S(O)_2R^{S2}$, -(C_0-C_6алкил)-Ar или -CN, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, каждая независимо выбрана из галогена, циано, нитро, -OR^{S2}, -SR^{S2}, -$NR^{S2}{}_2$, -$C(O)OR^{S2}$, -$C(O)NR^{S2}{}_2$, -$C(O)R^{S2}$, -$S(O)R^{S2}$, -$S(O)_2R^{S2}$, -$S(O)OR^{S2}$, -$S(O)_2OR^{S2}$, -$S(O)NR^{S2}{}_2$, -$S(O)_2NR^{S2}{}_2$, -$OC(O)R^{S2}$, -$OC(O)OR^{S2}$, -$OC(O)NR^{S2}{}_2$, -$N(R^{S2})C(O)R^{S2}$, -$N(R^{S2})C(O)OR^{S2}$, -$N(R^{S2})C(O)NR^{S2}{}_2$, -$N(R^{S2})S(O)R^{S2}$, -$N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$, C_1-C_6алкила или C_1-C_6галогеналкила;

где каждый R^{S2} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

Z представляет собой

конденсированное бициклическое кольцо формулы 

, где

кольцо A представляет собой Ar или 5- или 6-членный Het,

кольцо B представляет собой 5- или 6-членный Het,

где

Z необязательно замещен одной или двумя группами -R^Z, каждая независимо выбрана из галогена, циано, C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкенила, C_{1-6}галогеналкила, -C_1-C_6алкокси, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Hca, -OR^{S3}, -SR^{S3}, -$NR^{S3}{}_2$, -$C(O)R^{S3}$, -$C(O)OR^{S3}$, -$C(O)NR^{S3}{}_2$, -$C(NR^{S3})NR^{S3}OR^{S3}$, -$S(O)_2NR^{S3}{}_2$, -$S(O)_2R^{S3}$, -$OC(O)R^{S3}$, -$N(R^{S3})C(O)R^{S3}$, -$OC(O)OR^{S3}$, -$OC(O)NR^{S3}{}_2$, -$N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$, -$N(R^{S3})C(O)NR^{S3}{}_2$, -$N(R^{S3f})S(O)_2R^{S3}$, -$OP(O)(OR^{S3})_2$ или -CH_2-$OP(O)(OR^{S3})$, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен одной или двумя группами -R^{Z2};

где каждый R^{S3} независимо представляет собой водород, -$NR^{S3}{}_2$, -OR^{S3}, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом, -$C(O)NR^{S4}{}_2$ или циано; и

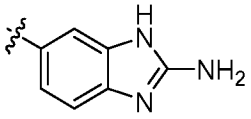
каждый -R^{Z2} независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, -OR^{S4}, -SR^{S4}, -$NR^{S4}{}_2$, -$C(O)R^{S4}$, -$C(O)OR^{S4}$, -$C(O)NR^{S4}{}_2$, -$S(O)_2NR^{S4}{}_2$, -$S(O)_2R^{S4}$, -$OC(O)R^{S4}$, -$N(R^{S4})C(O)R^{S4}$, -$OC(O)OR^{S4}$, -$OC(O)NR^{S4}{}_2$, -$N(R^{S4})C(O)OR^{S4}$, -$N(R^{S4})C(O)NR^{S4}{}_2$, -$N(R^{S4})S(O)_2R^{S4}$, -$OP(O)(OR^{S4})_2$ или -CH_2-$OP(O)(OR^{S4})$; и

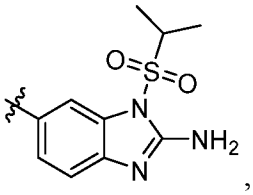
где каждый R^{S4} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены одним или двумя из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано;

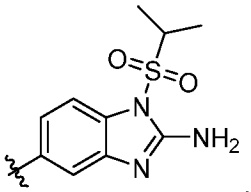
при условии, что

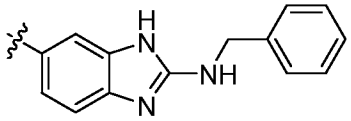
(a) если кольцо A представляет собой Ar, кольцо B не представляет собой триазолил или имидазолидин-2-онил; и

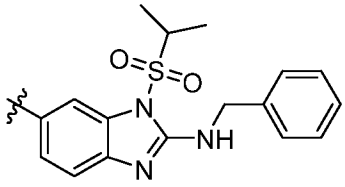
(b) Z не представляет собой

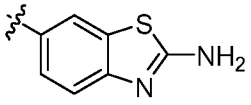
(1)  ,

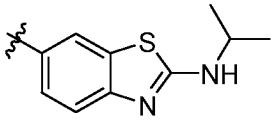
(2)  ,

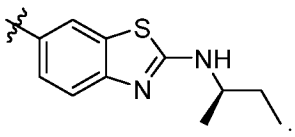
(3)  ,

(4)  ,

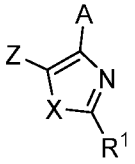
(5)  ,

(6)  ,

(7)  или

(8)  .

2. Соединение структурной формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство или N-оксид, его сольват или гидрат,

где

X представляет собой -S- или -N(R')-;

R' представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано;

R^1 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, $-OR^{S1}$, $-NR^{S1}_2$, $-SR^{S1}$, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано;

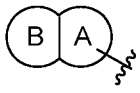
где каждый R^{S1} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

A представляет собой фенил, необязательно замещенный одной-пятью группами R^2, где

каждый R^2 независимо представляет собой галоген, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, $-NO_2$ или -CN, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, каждая независимо выбрана из галогена, циано, нитро, $-OR^{S2}$, $-SR^{S2}$, $-NR^{S2}_2$, $-C(O)OR^{S2}$, $-C(O)NR^{S2}_2$, $-C(O)R^{S2}$, $-S(O)R^{S2}$, $-S(O)_2R^{S2}$, $-S(O)OR^{S2}$, $-S(O)_2OR^{S2}$, $-S(O)NR^{S2}_2$, $-S(O)_2NR^{S2}_2$, $-OC(O)R^{S2}$, $-OC(O)OR^{S2}$, $-OC(O)NR^{S2}_2$, $-N(R^{S2})C(O)R^{S2}$, $-N(R^{S2})C(O)OR^{S2}$, $-N(R^{S2})C(O)NR^{S2}_2$, $-N(R^{S2})S(O)R^{S2}$, $-N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$, C_1-C_6алкила или C_1-C_6галогеналкила;

где каждый R^{S2} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

Z представляет собой

конденсированное бициклическое кольцо формулы 

, где

кольцо A представляет собой Ar или 5- или 6-членный Het,

кольцо B представляет собой 5- или 6-членный Het,

где

Z необязательно замещен одной или двумя группами $-R^Z$ каждая независимо выбрана из галогена, циано, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, $-C_1$-C_6алкокси, $-OR^{S3}$, $-SR^{S3}$, $-NR^{S3}{}_2$, $-C(O)R^{S3}$, $-C(O)OR^{S3}$, $-C(O)NR^{S3}{}_2$, $-S(O)_2NR^{S3}{}_2$, $-S(O)_2R^{S3}$, $-OC(O)R^{S3}$, $-N(R^{S3})C(O)R^{S3}$, $-OC(O)OR^{S3}$, $-OC(O)NR^{S3}{}_2$, $-N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$, $-N(R^{S3})C(O)NR^{S3}{}_2$, $-N(R^{S3})S(O)_2R^{S3}$, $-OP(O)(OR^{S3})_2$ или $-CH_2$-$OP(O)(OR^{S3})$, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен одной или двумя группами $-R^{Z2}$;

где каждый R^{S3} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, $-(C_0$-C_6алкил)-Ar, $-(C_0$-C_6алкил)-Het, $-(C_0$-C_6алкил)-Cak или $-(C_0$-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано; и

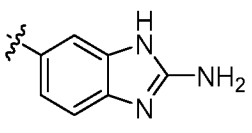
каждый $-R^{Z2}$ независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, $-C_1$-C_6алкокси, $-OR^{S4}$, $-SR^{S4}$, $-NR^{S4}{}_2$, $-C(O)R^{S4}$, $-C(O)OR^{S4}$, $-C(O)NR^{S4}{}_2$, $-S(O)_2NR^{S4}{}_2$, $-S(O)_2R^{S4}$, $-OC(O)R^{S4}$, $-N(R^{S4})C(O)R^{S4}$, $-OC(O)OR^{S4}$, $-OC(O)NR^{S4}{}_2$, $-N(R^{S4})C(O)OR^{S4}$, $-N(R^{S4})C(O)NR^{S4}{}_2$, $-N(R^{S4})S(O)_2R^{S4}$, $-OP(O)(OR^{S4})_2$ или $-CH_2$-$OP(O)(OR^{S4})$; и

где каждый R^{S4} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, $-(C_0$-C_6алкил)-Ar, $-(C_0$-C_6алкил)-Het, $-(C_0$-C_6алкил)-Cak или $-(C_0$-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

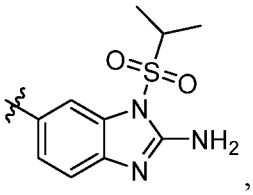
при условии, что

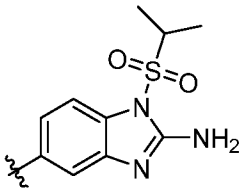
(a) если кольцо A представляет собой Ar, кольцо B не представляет собой триазолил или имидазолидин-2-онил; и

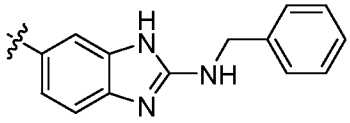
(b) Z не представляет собой

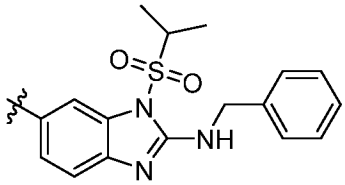
(1) 

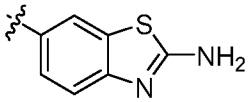
,

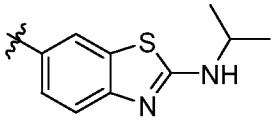
(2)  ,

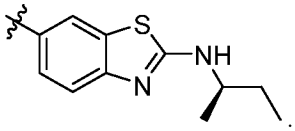
(3)  ,

(4)  ,

(5)  ,

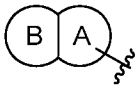
(6)  ,

(7)  или

(8)  .

3. Соединение по п. 1, где

Z представляет собой

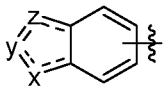
(a) конденсированное бициклическое кольцо формулы  , где

(1) кольцо A представляет собой -Ar и

кольцо B представляет собой 6-членный Het; или

(2) кольцо A представляет собой 6-членный Het и

кольцо B представляет собой 5-членный Het; или

(b) 

где

z представляет собой CH, O, S или N;

y представляет собой CH, CH_2 или N; и

x представляет собой CH, O, S, $N(R^a)$;

при условии, что если z представляет собой N и x представляет собой $N(R^a)$, y не представляет собой N;

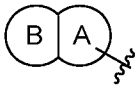
где R^a представляет собой водород, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6галогеналкил, -C(O)OR, -$C(O)NR_2$, -C(O)R, -S(O)R, -$S(O)_2R$, -S(O)OR, -$S(O)_2OR$, -$S(O)NR_2$, -$S(O)_2NR_2$, -OC(O)R, -OC(O)OR, -$OC(O)NR_2$;

где каждый R независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

где Z необязательно замещен одной или двумя группами $-R^Z$.

4. Соединение по п. 2, где

Z представляет собой

(a) конденсированное бициклическое кольцо формулы 

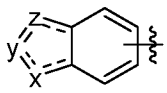
, где

(1) кольцо A представляет собой -Ar и

кольцо B представляет собой 6-членный Het; или

(2) кольцо A представляет собой 6-членный Het и

кольцо B представляет собой 5-членный Het; или

(b) 

где

z представляет собой CH, O, S или N;

y представляет собой CH, CH_2 или N; и

x представляет собой CH, O, S, $N(R^a)$;

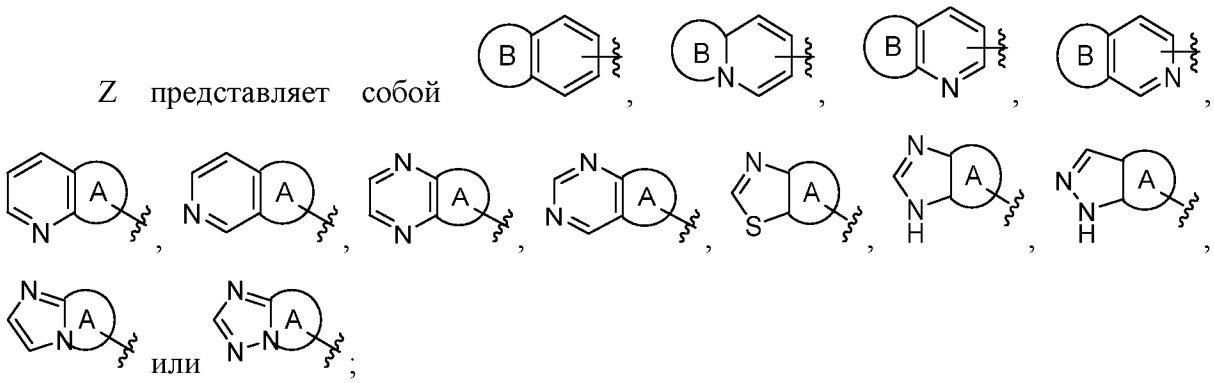
при условии, что если z представляет собой N и x представляет собой $N(R^a)$, y не представляет собой N;

где

Z необязательно замещен одной или двумя $-R^Z$ группами, каждый независимо выбран из галогена, циано, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, -C_1-C_6алкокси, -OR^{S3}, -SR^{S3}, -$C(O)R^{S3}$, -$C(O)OR^{S3}$, -$C(O)NR^{S3}{}_2$, -$S(O)_2NR^{S3}{}_2$, -$OC(O)R^{S3}$, -$N(R^{S3})C(O)R^{S3}$, -

$OC(O)OR^{S3}$, $-OC(O)NR^{S3}{}_2$, $-N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$, $-N(R^{S3})C(O)NR^{S3}{}_2$, $-N(R^{S3})S(O)_2R^{S3}$, $-OP(O)(OR^{S3})_2$ или $-CH_2-OP(O)(OR^{S3})$, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен одной или двумя группами $-R^{Z2}$.

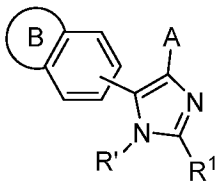
5. Соединение по п. 4, где

Z представляет собой 

или ;

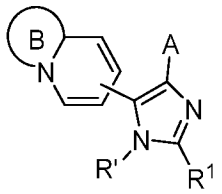
где Z необязательно замещен одной или двумя группами $-R^Z$.

6. Соединение по п. 4, причем соединение характеризуется структурой формулой (Ia):



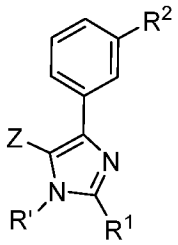
(Ia).

7. Соединение по п. 4, причем соединение характеризуется структурой формулой (Ib):



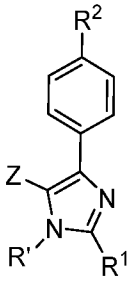
(Ib).

8. Соединение по п. 4, причем соединение характеризуется структурой формулой (Ie):



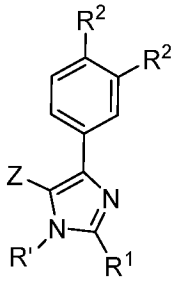
(Ie).

9. Соединение по п. 4, причем соединение характеризуется структурой формулой (If):



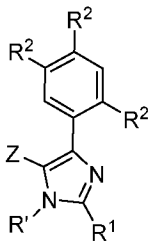
(If).

10. Соединение по п. 4, причем соединение характеризуется структурой формулой (Ig):



(Ig).

11. Соединение по п. 4, причем соединение характеризуется структурой формулой (Ii):



(Ii).

12. Соединение, которое представляет собой:

5-(4-фенил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-фенил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

5-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

5-(4-(4-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

5-(4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол;

6-(4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

6-(4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин;

5-(4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

-(4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

1-метил-6-(4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол;

6-(4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

6-(4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин;

6-(4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин;

5-(4-(3-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин;

5-(4-(3-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол;

6-(4-(3-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

5-(4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол;

6-(4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

6-(4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин;

6-(4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин;

6-(4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин;

6-(4-(3-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин;

6-(4-(3-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хинолон;

5-(1-метил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(1-метил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

1-метил-6-(1-метил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол;

6-(1-метил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

6-(1-метил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин;

6-(1-метил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин;

6-(1-метил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин;

-(4-(4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол;

6-(4-(4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

5-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1,2-диметил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1,2-диметил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1,2-диметил-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1,2-диметил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

5-(1,2-диметил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(1,2-диметил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(1,2-диметил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол;

6-(1,2-диметил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

5-(4-(3-хлорфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

5-(4-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол;

6-(4-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

6-(4-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин;

5-(4-(4-метоксифенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-метоксифенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

5-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин;

5-(4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол;

6-(4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

6-(4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин;

6-(4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин;

5-(4-(3,4-дифторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3,4-дифторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3,4-дифторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол;

6-(4-(3,4-дифторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

6-(4-(3,4-дифторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин;

6-(4-(3,4-дифторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин;

6-(4-(3,4-дифторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин;

5-(2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин;

6-(2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

6-(2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин;

6-(2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин;

6-(2-метил-4-(3,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин;

5-(2-метил-4-(2,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(2-метил-4-(2,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин;

6-(2-метил-4-(2,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

6-(2-метил-4-(2,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин;

5-(4-(3-хлорфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин;

6-(4-(3-хлорфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин;

6-(4-(3-хлорфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин;

5-(2-этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(2-этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(2-этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин;

6-(2-этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

6-(2-этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин;

6-(2-этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин;

6-(2-этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин;

5-(2-этил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(2-этил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(2-этил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин;

6-(2-этил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

6-(2-этил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин;

6-(2-этил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин;

5-(2-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(2-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(2-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин;

6-(2-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

6-(2-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин;

5-(4-(3-хлорфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин;

6-(4-(3-хлорфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин;

6-(4-(3-хлорфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)хинолин;

6-(4-(3-хлорфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин;

5-(4-(3,4-дифторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)-1Н-индазол;

6-(4-(3,4-дифторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)-1Н-индазол;

6-(4-(3,4-дифторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин;

6-(4-(3,4-дифторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

6-(4-(3,4-дифторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин;

6-(4-(3,4-дифторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин;

6-(2-этил-4-(3-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин;

6-(2-этил-4-(3-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

6-(2-этил-4-(3-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин;

5-(4-(3-хлор-5-фторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)-1Н-индазол;

6-(4-(3-хлор-5-фторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

6-(4-(3-хлор-5-фторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин;

5-(2-этил-4-(3-фтор-5-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1Н-индазол;

6-(2-этил-4-(3-фтор-5-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1Н-индазол;

6-(2-этил-4-(3-фтор-5-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин;

6-(2-этил-4-(3-фтор-5-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

6-(2-этил-4-(3-фтор-5-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин;

6-(2-этил-4-(3-фтор-5-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)хиноксалин;

5-(4-(3,5-дифторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1Н-индазол;

6-(4-(3,5-дифторфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-2-(трифторметил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин;

6-(4-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин;

6-(2-изопропил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин;

5-(1Н-индазол-6-ил)-4-(*мета*-толил)тиазол;

5-(1Н-индазол-5-ил)-4-(*мета*-толил)тиазол;

4-(4-фтор-3-метилфенил)-5-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)тиазол-2-амин;

4-(4-фтор-3-метилфенил)-5-(1Н-индазол-5-ил)тиазол;

5-(1Н-индазол-5-ил)-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-амин;

4-(4-фтор-3-метилфенил)-5-(хиноксалин-6-ил)тиазол-2-амин;

4-(4-фтор-3-метилфенил)-5-(1H-индазол-6-ил)тиазол;

4-(4-фтор-3-метилфенил)-5-(1H-индазол-5-ил)тиазол-2-амин;

6-(4-(*мета*-толил)тиазол-5-ил)бензо[d]тиазол;

5-(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(4-фтор-3-метилфенил)тиазол-2-амин;

5-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-амин;

4-(3-хлорфенил)-5-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)тиазол-2-амин;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)тиазол-5-ил)бензо[d]тиазол;

6-(4-(3-хлорфенил)тиазол-5-ил)бензо[d]тиазол;

4-(4-фтор-3-метилфенил)-5-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)тиазол;

4-(3-хлорфенил)-5-(1H-индазол-5-ил)тиазол-2-амин;

4-(3-хлорфенил)-5-(хиноксалин-6-ил)тиазол-2-амин;

4-(4-фторфенил)-5-(хиноксалин-6-ил)тиазол-2-амин;

5-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-4-(3-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин;

4-(3-хлорфенил)-5-(1H-индазол-6-ил)тиазол-2-амин;

5-(1H-индазол-6-ил)-4-(4-метоксифенил)тиазол-2-амин;

4-(4-фтор-3-метилфенил)-5-(1H-индазол-6-ил)тиазол-2-амин;

5-(1H-индазол-5-ил)-4-(3-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин;

5-(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(3-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин;

5-(1H-индазол-5-ил)-4-(3-метоксифенил)тиазол-2-амин;

5-(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(3-фторфенил)тиазол-2-амин;

4-(3-фторфенил)-5-(1H-индазол-5-ил)тиазол-2-амин;

5-(хиноксалин-6-ил)-4-(3-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин;

6-(4-(4-фторфенил)тиазол-5-ил)бензо[d]тиазол;

4-(4-метоксифенил)-5-(хиноксалин-6-ил)тиазол-2-амин;

4-(3-фторфенил)-5-(хиноксалин-6-ил)тиазол-2-амин;

5-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-4-(3-метоксифенил)тиазол-2-амин;

5-(1H-индазол-6-ил)-4-(3-(трифторметил)фенил)тиазол-2-амин;

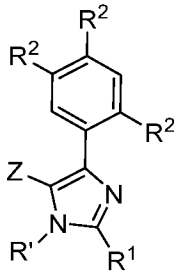
5-(бензо[d]тиазол-6-ил)-4-(3-метоксифенил)тиазол-2-амин;

4-(3-фторфенил)-5-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)тиазол-2-амин;

4-(4-фторфенил)-5-(имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-N-метилтиазол-2-амин;

или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство или N-оксид, его сольват или гидрат.

13. Соединение структурной формулы (II):



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство или N-оксид, его сольват или гидрат,

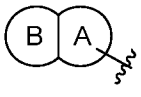
где

R’ представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

R^1 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

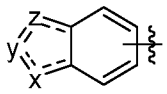
каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген или -C_1-C_6алкил;

Z представляет собой

(a) конденсированное бициклическое кольцо формулы  , где

кольцо A представляет собой 6-членный Het и

кольцо B представляет собой 5-членный Het; или

(b) 

где

z представляет собой CH, O, S или N;

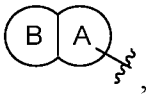
y представляет собой CH, CH_2 или N; и

x представляет собой CH, O, S, N(R^a);

при условии, что если z представляет собой N и x представляет собой N(R^a), y не представляет собой N;

где R^a представляет собой водород или -C_1-C_6алкил.

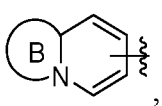
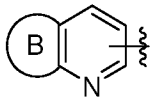
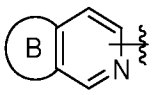
14. Соединение по п. 13, где

Z представляет собой конденсированное бициклическое кольцо формулы  , где

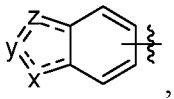
кольцо A представляет собой 6-членный Het и

кольцо B представляет собой 5-членный Het.

15. Соединение по п. 14, где

Z представляет собой  ,  или  .

16. Соединение по п. 13, где

Z представляет собой  ,

где

z представляет собой CH, O, S или N;

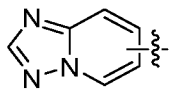
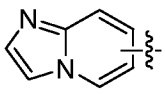
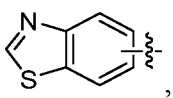
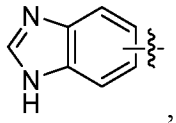
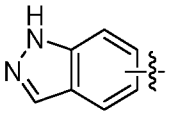
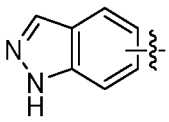
y представляет собой CH, CH_2 или N; и

x представляет собой CH, O, S, $N(R^a)$;

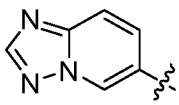
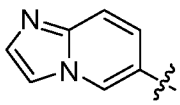
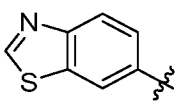
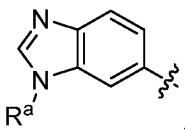
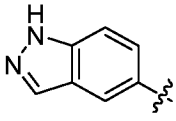
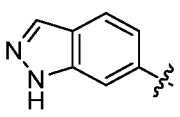
где R^a представляет собой водород или -C_1-C_6алкил;

при условии, что если z представляет собой N и x представляет собой $N(R^a)$, y не представляет собой N.

17. Соединение по п. 13, где

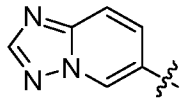
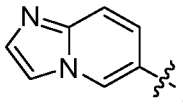
Z представляет собой  ,  ,  ,  ,  или  .

18. Соединение по п. 13, где

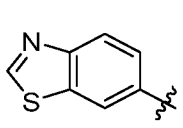
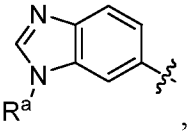
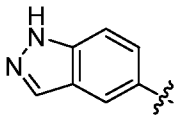
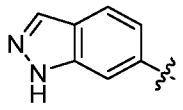
Z представляет собой  ,  ,  ,  ,  или  ,

где каждый R^a независимо представляет собой водород или -C_1-C_6алкил.

19. Соединение по п. 14, где

Z представляет собой  или  .

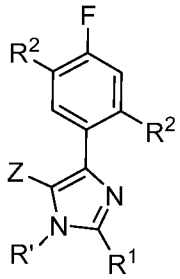
20. Соединение по п. 16, где

Z представляет собой  ,  ,  или 

,

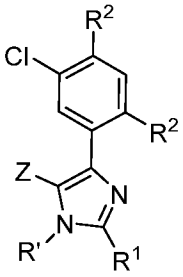
где каждый R^a независимо представляет собой водород или -C_1-C_6алкил.

21. Соединение по п. 13, причем соединение характеризуется структурой формулой (IIa):



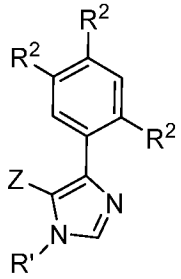
(IIa).

22. Соединение по п. 13, причем соединение характеризуется структурой формулой (IIc):



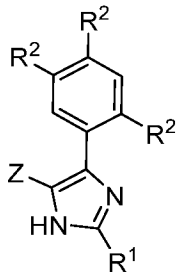
(IIc).

23. Соединение по п. 13, причем соединение характеризуется структурой формулой (IId):



(IId).

24. Соединение по п. 13, причем соединение характеризуется структурой формулой (IIe):



(IIe).

25. Соединение по п. 13, причем соединение представляет собой:

5-(4-фенил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-фенил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

5-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

5-(4-(4-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

5-(4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

5-(4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

1-метил-6-(4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол;

6-(4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

5-(4-(3-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

5-(4-(3-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

5-(4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол;

6-(4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

5-(1-метил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(1-метил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

-(4-(4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

5-(4-(3-хлорфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

5-(4-(3,4-дифторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

5-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(2-метил-4-(2,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин;

6-(2-метил-4-(2,4,5-трифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин;

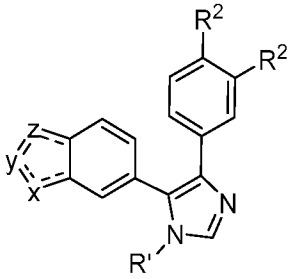
6-(2-этил-4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин;

6-(4-(3-хлорфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин;

6-(4-(3-хлорфенил)-2-этил-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство или N-оксид, его сольват или гидрат.

26. Соединение структурной формулы (III):



(III)

или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство или N-оксид, его сольват или гидрат,

где

R’ представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген или -C_1-C_6алкил;

z представляет собой CH, O, S или N;

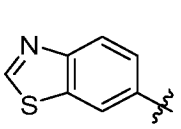
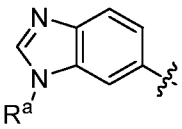
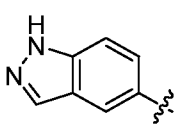
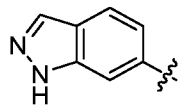
y представляет собой CH, CH_2 или N; и

x представляет собой CH, O, S, N(R^a);

где R^a представляет собой водород или -C_1-C_6алкил.

при условии, что если z представляет собой N и x представляет собой N(R^a), y не представляет собой N.

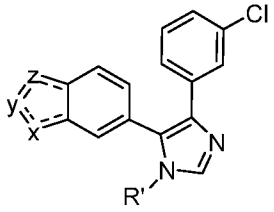
27. Соединение по п. 26, где

Z представляет собой  ,  ,  или 

,

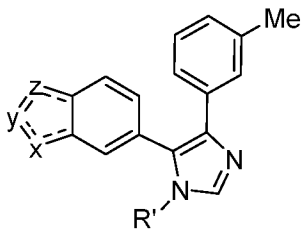
где каждый R^a независимо представляет собой водород или -C_1-C_6алкил.

28. Соединение по п. 26, причем соединение характеризуется структурой формулой (IIIe):



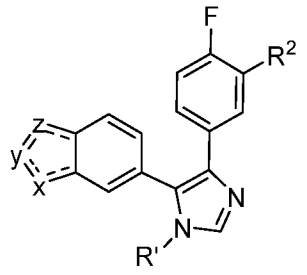
(IIIe).

29. Соединение по п. 26, причем соединение характеризуется структурой формулой (IIIf):



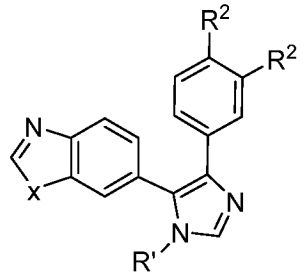
(IIIf).

30. Соединение по п. 26, причем соединение характеризуется структурой формулой (IIIg):



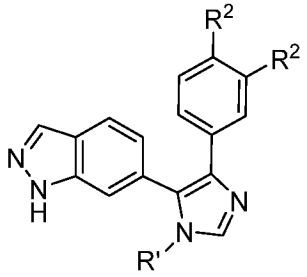
(IIIg).

31. Соединение по п. 26, причем соединение характеризуется структурой формулой (IIIh):



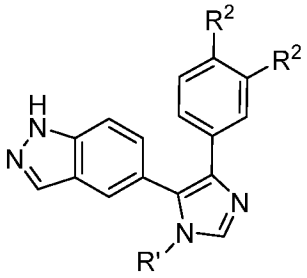
(IIIh).

32. Соединение по п. 26, причем соединение характеризуется структурой формулой (IIIi):



(IIIi).

33. Соединение по п. 26, причем соединение характеризуется структурой формулой (IIIj):



(IIIj).

34. Соединение по п. 25, причем соединение представляет собой:

5-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

5-(4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

5-(4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

5-(4-(3-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)бензо[*d*]тиазол;

5-(4-(3-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

5-(4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

5-(1-метил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(1-метил-4-(*мета*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

5-(4-(3-хлорфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство или N-оксид, его сольват или гидрат.

35. Соединение по п. 25, причем соединение представляет собой:

5-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(4-фтор-3-метилфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

5-(4-(3-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол;

6-(4-(3-хлорфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол;

или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство или N-оксид, его сольват или гидрат.

36. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или наполнитель и соединение по любому из пп. 2-35.

37. Способ лечения заболевания или состояния у нуждающегося в этом субъекта, причем способ предусматривает введение эффективного количества соединения, где соединение характеризуется структурной формулой (I):

(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства или N-оксида, его сольвата или гидрата,

где

R’ представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси,

каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано;

R^1 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, $-OR^{S1}$, $-NR^{S1}{}_2$, $-SR^{S1}$, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано;

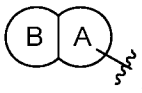
где каждый R^{S1} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

A представляет собой фенил, необязательно замещенный одной-пятью группами R^2, где

каждый R^2 независимо представляет собой галоген, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, $-NO_2$ или -CN, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, каждая независимо выбрана из галогена, циано, нитро, $-OR^{S2}$, $-SR^{S2}$, $-NR^{S2}{}_2$, $-C(O)OR^{S2}$, $-C(O)NR^{S2}{}_2$, $-C(O)R^{S2}$, $-S(O)R^{S2}$, $-S(O)_2R^{S2}$, $-S(O)OR^{S2}$, $-S(O)_2OR^{S2}$, $-S(O)NR^{S2}{}_2$, $-S(O)_2NR^{S2}{}_2$, $-OC(O)R^{S2}$, $-OC(O)OR^{S2}$, $-OC(O)NR^{S2}{}_2$, $-N(R^{S2})C(O)R^{S2}$, $-N(R^{S2})C(O)OR^{S2}$, $-N(R^{S2})C(O)NR^{S2}{}_2$, $-N(R^{S2})S(O)R^{S2}$, $-N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$, C_1-C_6алкила или C_1-C_6галогеналкила;

где каждый R^{S2} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

Z представляет собой

конденсированное бициклическое кольцо формулы 

, где

кольцо A представляет собой Ar или 5- или 6-членный Het,

кольцо B представляет собой 5- или 6-членный Het,

где

Z необязательно замещен одной или двумя группами $-R^Z$, каждая независимо выбрана из галогена, циано, $C_{1\text{-}6}$алкила, $C_{1\text{-}6}$галогеналкила, -C_1-C_6алкокси, $-OR^{S3}$, $-SR^{S3}$, $-NR^{S3}{}_2$, $-C(O)R^{S3}$, $-C(O)OR^{S3}$, $-C(O)NR^{S3}{}_2$, $-S(O)_2NR^{S3}{}_2$, $-S(O)_2R^{S3}$, $-OC(O)R^{S3}$, $-N(R^{S3})C(O)R^{S3}$, $-OC(O)OR^{S3}$, $-OC(O)NR^{S3}{}_2$, $-N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$, $-N(R^{S3})C(O)NR^{S3}{}_2$, $-N(R^{S3})S(O)_2R^{S3}$, $-OP(O)(OR^{S3})_2$ или $-CH_2$-$OP(O)(OR^{S3})$, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен одной или двумя

группами -R^{Z2};

где каждый R^{S3} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано; и

каждый -R^{Z2} независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, -OR^{S4}, -SR^{S4}, -NR^{S4}_2, -$C(O)R^{S4}$, -$C(O)OR^{S4}$, -$C(O)NR^{S4}_2$, -$S(O)_2NR^{S4}_2$, -$S(O)_2R^{S4}$, -$OC(O)R^{S4}$, -$N(R^{S4})C(O)R^{S4}$, -$OC(O)OR^{S4}$, -$OC(O)NR^{S4}_2$, -$N(R^{S4})C(O)OR^{S4}$, -$N(R^{S4})C(O)NR^{S4}_2$, -$N(R^{S4})S(O)_2R^{S4}$, -$OP(O)(OR^{S4})_2$ или -CH_2-$OP(O)(OR^{S4})$; и

где каждый R^{S4} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано.

38. Способ по п. 37, при котором соединение представляет собой соединение по любому из пп. 2-35 или композицию по п. 36.

39. Способ по пп. 37 или 38, при котором заболевание или состояние опосредовано или вызвано GDF-8.

40. Способ по пп. 37 или 38, при котором заболевание или состояние опосредовано или вызвано TGF-β.

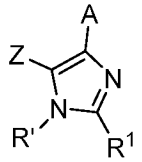
41. Способ по любому из пп. 37-40, при котором заболеванием или состоянием является легочная гипертензия, хроническая болезнь почек, острая болезнь почек, заживление раны, артрит, остеопороз, почечная болезнь, застойная сердечная недостаточность, язва, глазные нарушения, повреждения роговицы, диабетическая нефропатия, нарушенная неврологическая функция, болезнь Альцгеймера, атеросклероз, перитонеальная и субдермальная спайка, фиброз почки, фиброз легкого, идиопатический легочный фиброз, фиброз печени, гепатит B, гепатит C, вызванный алкоголем гепатит, злокачественная опухоль, гемохроматоз, первичный билиарный цирроз, рестеноз, ретроперитонеальный фиброз, мезентериальный фиброз, эндометриоз, келоиды, злокачественная опухоль, патологическая костная функция, воспалительные нарушения,

рубцевание и фотостарение кожи.

42. Способ по любому из пп. 37-40, при котором заболеванием или состоянием является доброкачественная или злокачественная опухоль, карцинома головного мозга, почки, печени, надпочечника, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухоли желудка, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легкого, влагалища или щитовидной железы, саркома, глиобластома, множественная миелома или злокачественная опухоль желудочно-кишечного тракта, карцинома толстой кишки или аденома толстой и прямой кишок, опухоль шеи и головы, эпидермальная гиперпролиферация, меланома, псориаз, гиперплазия предстательной железы, неоплазия, неоплазия эпителиального характера, лейкоз, лимфома, карцинома молочной железы или лейкоз.

43. Способ по любому из пп. 37-40, при котором заболеванием или состоянием является синдром Каудена, болезнь Лермитта-Дюкло, синдром Банаяна-Зонана или другие заболевания, при которых путь PI3K/PKB аберрантно активируется.

44. Способ лечения злокачественной опухоли у субъекта при необходимости этого, причем способ предусматривает введение эффективного количества ингибирующего надсемейство TGF-β соединения, где соединение характеризуется структурой формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства или N-оксида, его сольвата или гидрата,

где

R’ представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано;

R^1 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, $-OR^{S1}$, $-NR^{S1}{}_2$, $-SR^{S1}$, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из

которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано;

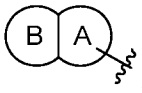
где каждый R^{S1} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

A представляет собой фенил, необязательно замещенный одной-пятью группами R^2, где

каждый R^2 независимо представляет собой галоген, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, -NO_2 или -CN, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, каждая независимо выбрана из галогена, циано, нитро, -OR^{S2}, -SR^{S2}, -NR^{S2}_2, -$C(O)OR^{S2}$, -$C(O)NR^{S2}_2$, -$C(O)R^{S2}$, -$S(O)R^{S2}$, -$S(O)_2R^{S2}$, -$S(O)OR^{S2}$, -$S(O)_2OR^{S2}$, -$S(O)NR^{S2}_2$, -$S(O)_2NR^{S2}_2$, -$OC(O)R^{S2}$, -$OC(O)OR^{S2}$, -$OC(O)NR^{S2}_2$, -$N(R^{S2})C(O)R^{S2}$, -$N(R^{S2})C(O)OR^{S2}$, -$N(R^{S2})C(O)NR^{S2}_2$, -$N(R^{S2})S(O)R^{S2}$, -$N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$, C_1-C_6алкила или C_1-C_6галогеналкила;

где каждый R^{S2} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

Z представляет собой

конденсированное бициклическое кольцо формулы 

, где

кольцо A представляет собой Ar или 5- или 6-членный Het,

кольцо B представляет собой 5- или 6-членный Het,

где

Z необязательно замещен одной или двумя группами -R^Z, каждая независимо выбрана из галогена, циано, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, -C_1-C_6алкокси, -OR^{S3}, -SR^{S3}, -NR^{S3}_2, -$C(O)R^{S3}$, -$C(O)OR^{S3}$, -$C(O)NR^{S3}_2$, -$S(O)_2NR^{S3}_2$, -$S(O)_2R^{S3}$, -$OC(O)R^{S3}$, -$N(R^{S3})C(O)R^{S3}$, -$OC(O)OR^{S3}$, -$OC(O)NR^{S3}_2$, -$N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$, -$N(R^{S3})C(O)NR^{S3}_2$, -$N(R^{S3})S(O)_2R^{S3}$, -$OP(O)(OR^{S3})_2$ или -CH_2-$OP(O)(OR^{S3})$, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен одной или двумя группами -R^{Z2};

где каждый R^{S3} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-

C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано; и

каждый $-R^{Z2}$ независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, $-OR^{S4}$, $-SR^{S4}$, $-NR^{S4}{}_2$, $-C(O)R^{S4}$, $-C(O)OR^{S4}$, $-C(O)NR^{S4}{}_2$, $-S(O)_2NR^{S4}{}_2$, $-S(O)_2R^{S4}$, $-OC(O)R^{S4}$, $-N(R^{S4})C(O)R^{S4}$, $-OC(O)OR^{S4}$, $-OC(O)NR^{S4}{}_2$, $-N(R^{S4})C(O)OR^{S4}$, $-N(R^{S4})C(O)NR^{S4}{}_2$, $-N(R^{S4})S(O)_2R^{S4}$, $-OP(O)(OR^{S4})_2$ или $-CH_2$-$OP(O)(OR^{S4})$; и

где каждый R^{S4} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

в комбинации с введением терапевтически эффективного количества одного или нескольких химиотерапевтических средств.

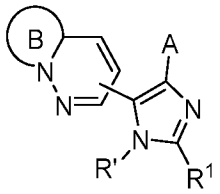
45. Способ по п. 44, при котором одно или несколько химиотерапевтических средств независимо выбраны из группы, состоящей из антиметаболитов, алкилирующих средств, координационных соединений, комплексов платины, сшивающих ДНК соединений, ингибиторов ферментов транскрипции, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов протеинкиназы, ингибиторов топоизомеразы, соединений, связывающихся с малой бороздой ДНК, алкалоидов барвинка, таксанов, противоопухолевых антибиотиков, гормонов, ингибиторов ароматазы, ферментов, антител против рецепторов ростового фактора, цитокинов, антител против маркеров клеточной поверхности, ингибиторов HDAC, ингибиторов HSP 90, ингибиторов BCL-2, ингибиторов B-raf, ингибиторов MEK, ингибиторов mTOR, ингибиторов протеасомы и моноклональных антител.

46. Способ по п. 45, при котором ингибирор BCL-2 представляет собой ABT-199.

47. Способ по п. 45, при котором одно или несколько химиотерапевтических средств независимо выбраны из группы, состоящей из мехлоротамина, циклофосфамида, ифосфамида, мелфалана, хлорамбуцила, этилениминов, метилмеламинов, прокарбазина, дакарбазина, темозоломида, бусульфана, кармустина, ломустина, метотрексата, фторурацила, капецитабина, цитарабина, гемцитабина, цитозин-арабинозида, мекаптопурина, флударабина, кладрибина, тиогуанина, азатиоприна, винбластина, винкристина, паклитаксела, доцетаксела, колхицина, актиномицина D, даунорубицина,

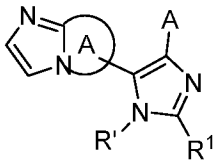
блеомицина, L-аспарагиназы, цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, преднизона, дексаметазона, аминоглутетимида, форместана, анастрозола, гидроксипрогестерона капроата, медроксипрогестерона, тамоксифена, амсакрина, митоксантрона, топотекана, иринотекана, камптотецина, афатиниба, акситиниба, босутиниба, бортезомиба, карфилзомиба, кабозантиниба, цедираниба, кризотиниба, дазатиниба, дабрафениба, эверолимуса, ибрутиниба, LDK378, LGX818, MEK162, регорафениба, руксолитиниба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, эрлотиниба, гефитиниба, иматиниба, лапатиниба, лестауртиниба, нилотиниба, палбоциклиба, пазопаниба, поматиниба, семаксаниба, сиролимуса, сунитиниба, темсиролимуса, ваталаниба, вандетаниба, антител против Her2, интерферона-α, интерферона-γ, интерлейкина 2, GM CSF, антител против CTLA 4, ритуксимаба, антител против CD33, MGCD0103, вориностата, 17-AAG, талидомида, леналидомида, рапамуцина, CCI-779, доксорубицина, гемцитабина, мелфалана, NPI052, гемтузумаба, алемтузумаба, цетуксимаба, ибритумомаба тиуксетана, тозитумомаба, йод-131 тозитумомаба, трастузумаба, адо-трастузумаб эмтанзина, обинутузумаба, бевацизумаба, ритуксимаба и антител против рецептора смерти TRAIL.

48. Соединение по п. 1, причем соединение характеризуется структурой формулой (Iw):



(Iw).

49. Соединение по п. 1, причем соединение характеризуется структурой формулой (Ix):



(Ix).

50. Соединение, которое представляет собой:

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-*цис*-3-гидроксициклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(3,3-дифторциклопентил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

(*S*)-6-(4-(4-фторфенил)-1-(1-гидроксибутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-циклопропил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(2-фторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-изопропоксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(1-циклопропил-2-метоксиэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксициклогексил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(3,3-дифторпропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-фторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(2,2-дифторпропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(2-фтор-2-метилпропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-изопропил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-(гидроксиметил)циклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

(*R*)-6-(4-(4-фторфенил)-1-(4,4,4-трифтор-1-гидроксибутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

(*S*)-6-(4-(4-фторфенил)-1-(4,4,4-трифтор-1-гидроксибутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-(*трет*-пентил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-фторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклопропил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((*цис*)-3-гидроксициклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-циклобутилэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1-метилциклопропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

(*S*)-6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-метилоксетан-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-хлорпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((3-метилоксетан-3-ил)метил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопентил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопропил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-фторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-фтор-2-метилпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-циклобутил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(3-хлор-4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-хлорэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-циклопропилэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((1-метилциклопропил)метил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

(*R*)-6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

(*S*)-6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-циклобутил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(1-(втор-бутил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

(*R*)-6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксибутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксибутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

(*R*)-6-(1-(2,3-дигидроксипропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(1-(циклобутилметил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(1-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-(пентан-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-метилбутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(1-циклопропил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-изопропил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-(4-гидроксибутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-(1-гидроксипропан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-изобутил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-(1-гидроксибутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-фторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(1-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(1-циклопентил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-пропил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(1-(1-циклопропилэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

(*S*)-6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(1-(2-этоксиэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

(*S*)-6-(1-(2,3-дигидроксипропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(циклопропилметил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-фторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(1-(3-фторциклобутил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

(*S*)-6-(1-(1-фторбутан-2-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-фторциклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(4-фторфенил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(1-(3,3-дифторциклопентил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(1-циклопропил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(1-(4,4-дифторциклогексил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(1-(2-фторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(1-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-фторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопропил-1H-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-этил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(4-(4-фторфенил)-1-*цис*-3-гидроксициклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-изопропоксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

(*S*)-6-(4-(4-фторфенил)-1-(1-гидроксибутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(4-фторфенил)-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(1-(3-фторциклобутил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

(*S*)-6-(1-(1-фторбутан-2-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(1-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(1-(1-циклопропил-2-метоксиэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(4-фторфенил)-1-изопропил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(1-(2,2-дифторпропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((*1s,3s*)-3-гидроксициклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-фторциклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

(*S*)-6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-метоксиэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-изопентил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-хлорпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-циклобутилэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(4-(4-фторфенил)-1-(1-гидроксипропан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксибутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(4-(4-фторфенил)-1-(4-гидроксибутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

(*R*)-6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксибутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(1-(циклобутилметил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

(*S*)-6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(1-циклопентил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(1-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

(*S*)-6-(1-(2,3-дигидроксипропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-фторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(1-(3-(диметиламино)пропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

(*R*)-6-(1-(2,3-дигидроксипропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(4-(4-фторфенил)-1-(3-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(1-(1-циклопропилэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(4-(4-фторфенил)-1-изобутил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(4-(4-фторфенил)-1-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(4-(4-фторфенил)-1-изопропил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(1-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(1-циклобутил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(4-(4-фторфенил)-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(1-(втор-бутил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(4-(4-фторфенил)-1-(1-гидроксипропан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(4-(4-фторфенил)-1-(2-гидроксипропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(4-(4-фторфенил)-1-пропил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(1-(2-этоксиэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(4-(4-фторфенил)-1-(1-гидроксибутан-2-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(1-(3,3-дифторциклобутил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3,3-трифторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3-фторпропил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклобутил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин

(*R*)-6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин

(*S*)-6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(3,3-дифторциклопентил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2-фторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин

1-(4-(4-фторфенил)-5-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1*H*-имидазол-1-ил)циклопропанкарбонитрил

6-(1-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин

метил-3-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат

6-(1-(1-ацетилазетидин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(1-(циклопропанкарбонил)азетидин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

N-(*трет*-бутил)-3-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-1-ил)азетидин-1-карбоксамид

6-(1-(1-(цианометил)азетидин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(1-(трет-бутилкарбамоил)азетидин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метанамин

N-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метил)ацетамид

N-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метил)циклопропанкарбоксамид

1-(*трет*-бутил)-3-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метил)мочевина

метил((6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метил)карбамат

изопропил((6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метил)карбамат

N-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метил)пиваламид

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-*N*-гидроксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксимидамид

2-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пропан-2-ол

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбогидразид

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-*N*-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-N,N-диметилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

N-циклопропил-6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-*N*-метоксиимидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метанол

метил-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)карбамат

N-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)ацетамид

1-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)-2,2,2-трифторэтанол

1-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)этанол

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-3-(дифторметил) имидазо[1,2-*b*]пиридазин

5-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)оксазол

2-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)этанол

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(2,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин

6-(4-(5-хлор-2-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин

6-(4-(5-хлор-2,4-дифторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(2,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(5-хлор-2-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(4-(5-хлор-2,4-дифторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1H-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамид

6-(4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(2,4-дифторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(4-(5-хлор-2-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(4-(5-хлор-2,4-дифторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(4-(3-цианофенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-фенил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3,5-дихлорфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

N-(2-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)фенил)метансульфонамид

6-(4-(3-аминофенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(*пара*-толил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-метоксифенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3-(трифторметил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-(трифторметил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

N-(3-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)фенил)ацетамид

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(2-(трифторметил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(2-гидроксифенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3-гидроксифенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-гидроксифенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

2-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)бензамид

N-(3-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)фенил)метансульфонамид

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(2-(гидроксиметил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3-(метилсульфонил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

3-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)бензамид

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3-(гидроксиметил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-([1,1'-бифенил]-3-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(4-цианофенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3-(трифторметокси)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фтор-3-метоксифенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-изопропоксифенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(4-аминофенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(3-циано-4-фторфенил)-1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(1-цианоциклопропил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(2-цианоэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-((*1r,3s,5R,7S*)-3-гидроксиадамантан-1-ил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(4-(4-фторфенил)-1-неопентил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

5-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-1H-индазол

1-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)этанол

N-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)метил)-2,2-дифторэтанамин

N-((6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)метил)-3,3-дифторциклобутанамин

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-3-(дифторметил)имидазо[1,2-*a*]пиридин

1-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)этанол

N-циклопропил-6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

N-(2-амино-2-оксоэтил)-6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин

7-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин

6-(2-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-3-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

метил-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)карбамат

3-циклопропил-6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин

2-(6-(1-этил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пропан-2-ол

2-(6-(1-циклопропил-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)пропан-2-ол

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-3-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин

4-(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)морфолин

6-(2-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-3-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

метил-3-(3-карбамоилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-2-(4-фторфенил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-карбоксилат

6-(7-ацетил-2-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-3-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(2-(4-фторфенил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-3-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

6-(7-(2,2-дифторэтил)-2-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-3-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксамид

N-(4-(4-фторфенил)-5-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-1*H*-имидазол-2-ил)ацетамид

1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-5-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-1*H*-имидазол-2-амин

N-(5-(3-цианоимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-2-ил)ацетамид

6-(2-амино-1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(1-(азетидин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонитрил

трет-бутил-3-(5-(3-карбамоилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат

6-(1-(азетидин-3-ил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил)метанамин

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)-3-винилимидазо[1,2-*b*]пиридазин

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

этил-6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбоксилат

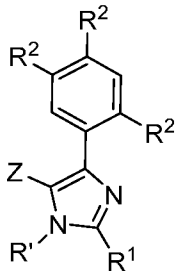
(6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)метанол

6-(2-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-3-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбонитрил

6-(1-(2,2-дифторэтил)-4-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-5-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-амин.

51. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или наполнитель и соединение по любому из пп. 1 и 48-50.

52. Соединение структурной формулы (II°):



(II°)

или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство или N-оксид, его сольват или гидрат,

где

R' представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_{12}алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкил-OR^{S0}, -OR^{S0}, -R^{S0} или циано;

где каждый R^{S0} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

R^1 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

или R' и R^1, объединенные с атомами, к которым они присоединены, образуют пяти-восьмичленный Hca;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6алкил-OR^{S2} или -OR^{S2};

Z представляет собой

конденсированное бициклическое кольцо формулы

, где

кольцо A представляет собой 6-членный Het и

кольцо B представляет собой 5-членный Het; и

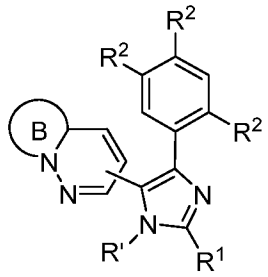
Z необязательно замещен одной или двумя группами $-R^Z$, каждая независимо выбрана из галогена, циано, C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкенила, C_{1-6}галогеналкила, $-C_1$-C_6алкокси, $-(C_0$-C_6алкил)-Het, $-(C_0$-C_6алкил)-Hca, $-OR^{S3}$, $-SR^{S3}$, $-NR^{S3}{}_2$, $-C(O)R^{S3}$, $-C(O)OR^{S3}$, $-C(O)NR^{S3}{}_2$, $-C(NR^{S3})NR^{S3}OR^{S3}$, $-S(O)_2NR^{S3}{}_2$, $-S(O)_2R^{S3}$, $-OC(O)R^{S3}$, $-N(R^{S3})C(O)R^{S3}$, $-OC(O)OR^{S3}$, $-OC(O)NR^{S3}{}_2$, $-N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$, $-N(R^{S3})C(O)NR^{S3}{}_2$, $-N(R^{S3f})S(O)_2R^{S3}$, $-OP(O)(OR^{S3})_2$ или $-CH_2$-$OP(O)(OR^{S3})$, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен одной или двумя группами $-R^{Z2}$;

где каждый R^{S3} независимо представляет собой водород, $-NR^{S3}{}_2$, $-OR^{S3}$, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, $-(C_0$-C_6алкил)-Ar, $-(C_0$-C_6алкил)-Het, $-(C_0$-C_6алкил)-Cak или $-(C_0$-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом, $-C(O)NR^{S4}{}_2$ или циано; и

каждый $-R^{Z2}$ независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, $-C_1$-C_6алкокси, $-OR^{S4}$, $-SR^{S4}$, $-NR^{S4}{}_2$, $-C(O)R^{S4}$, $-C(O)OR^{S4}$, $-C(O)NR^{S4}{}_2$, $-S(O)_2NR^{S4}{}_2$, $-S(O)_2R^{S4}$, $-OC(O)R^{S4}$, $-N(R^{S4})C(O)R^{S4}$, $-OC(O)OR^{S4}$, $-OC(O)NR^{S4}{}_2$, $-N(R^{S4})C(O)OR^{S4}$, $-N(R^{S4})C(O)NR^{S4}{}_2$, $-N(R^{S4})S(O)_2R^{S4}$, $-OP(O)(OR^{S4})_2$ или $-CH_2$-$OP(O)(OR^{S4})$; и

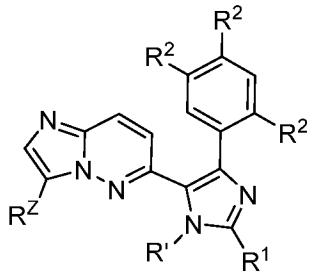
где каждый R^{S4} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, $-(C_0$-C_6алкил)-Ar, $-(C_0$-C_6алкил)-Het, $-(C_0$-C_6алкил)-Cak или $-(C_0$-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены одним или двумя из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано.

53. Соединение по п. 52, причем соединение характеризуется структурой формулой (IIj):



(IIj).

54. Соединение структурной формулы (III°):



(III°)

или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство или N-оксид, его сольват или гидрат,

где

R' представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_{12}алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила, C_1-C_6алкил-OR^{S0}, -OR^{S0}, -R^{S0} или циано;

где каждый R^{S0} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

R^1 представляет собой водород или C_1-C_6алкил;

или R' и R^1, объединенные с атомами, к которым они присоединены, образуют пяти-восьмичленный Hca;

каждый R^2 независимо представляет собой водород, галоген, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6алкил-OR^{S2} или -OR^{S2}; и

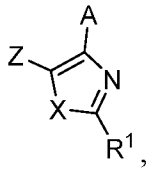
R^Z представляет собой галоген, циано, $C_{1\text{-}6}$алкил, $C_{1\text{-}6}$алкенил, $C_{1\text{-}6}$галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Hca, -OR^{S3}, -SR^{S3}, -$NR^{S3}{}_2$, -$C(O)R^{S3}$, -$C(O)OR^{S3}$, -$C(O)NR^{S3}{}_2$, -$C(NR^{S3})NR^{S3}OR^{S3}$, -$S(O)_2NR^{S3}{}_2$, -$S(O)_2R^{S3}$, -$OC(O)R^{S3}$, -$N(R^{S3})C(O)R^{S3}$, -$OC(O)OR^{S3}$, -$OC(O)NR^{S3}{}_2$, -$N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$, -$N(R^{S3})C(O)NR^{S3}{}_2$, -$N(R^{S3f})S(O)_2R^{S3}$, -$OP(O)(OR^{S3})_2$ или -CH_2-$OP(O)(OR^{S3})$, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен одной или двумя группами -R^{Z2};

где каждый R^{S3} независимо представляет собой водород, -$NR^{S3}{}_2$, -OR^{S3}, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом, -$C(O)NR^{S4}{}_2$ или циано; и

каждый -R^{Z2} независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, -OR^{S4}, -SR^{S4}, -$NR^{S4}{}_2$, -$C(O)R^{S4}$, -$C(O)OR^{S4}$, -$C(O)NR^{S4}{}_2$, -$S(O)_2NR^{S4}{}_2$, -$S(O)_2R^{S4}$, -$OC(O)R^{S4}$, -$N(R^{S4})C(O)R^{S4}$, -$OC(O)OR^{S4}$, -$OC(O)NR^{S4}{}_2$, -$N(R^{S4})C(O)OR^{S4}$, -$N(R^{S4})C(O)NR^{S4}{}_2$, -$N(R^{S4})S(O)_2R^{S4}$, -$OP(O)(OR^{S4})_2$ или -CH_2-$OP(O)(OR^{S4})_2$; и

где каждый R^{S4} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены одним или двумя из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано.

55. Способ лечения заболевания или субъекта у нуждающегося в этом субъекта, причем способ предусматривает введение эффективного количества соединения, причем соединение характеризуется структурой формулы (I°):



(I°)

или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства или N-оксида, его сольвата или гидрата,

где

X представляет собой -S- или -N(R')-;

R' представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, -(C_0-C_{12}алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила, -OR^{S0}, C_1-C_6алкил-$OR^{S0'}$, -$C(O)OR^{S0}$, -$C(O)R^{S0}$, -$C(O)NR^{S0}{}_2$, -R^{S0} или циано;

где каждый R^{S0} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

R^1 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, -OR^{S1}, -$NR^{S1}{}_2$, -SR^{S1} или -$N(R^{S1})C(O)R^{S1}$, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-

C_6галогеналкила или циано;

где каждый R^{S1} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

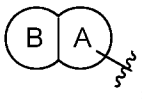
или R' и R^1, объединенные с атомами, к которым они присоединены, образуют пяти-восьмичленное кольцо;

A представляет собой фенил, необязательно замещенный одной-пятью группами R^2, где

каждый R^2 независимо представляет собой галоген, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, -C_1-C_6галогеналкокси, -NO_2, -$N(R^{S2})C(O)R^{S2}$, -OR^{S2}, -$C(O)NR^{S2}{}_2$, -$N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$, -$S(O)_2R^{S2}$, -(C_0-C_6алкил)-Ar или -CN, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, каждая независимо выбрана из галогена, циано, нитро, -OR^{S2}, -SR^{S2}, -$NR^{S2}{}_2$, -$C(O)OR^{S2}$, -$C(O)NR^{S2}{}_2$, -$C(O)R^{S2}$, -$S(O)R^{S2}$, -$S(O)_2R^{S2}$, -$S(O)OR^{S2}$, -$S(O)_2OR^{S2}$, -$S(O)NR^{S2}{}_2$, -$S(O)_2NR^{S2}{}_2$, -$OC(O)R^{S2}$, -$OC(O)OR^{S2}$, -$OC(O)NR^{S2}{}_2$, -$N(R^{S2})C(O)R^{S2}$, -$N(R^{S2})C(O)OR^{S2}$, -$N(R^{S2})C(O)NR^{S2}{}_2$, -$N(R^{S2})S(O)R^{S2}$, -$N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$, C_1-C_6алкила или C_1-C_6галогеналкила;

где каждый R^{S2} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

Z представляет собой

конденсированное бициклическое кольцо формулы 

, где

кольцо A представляет собой Ar или 5- или 6-членный Het,

кольцо B представляет собой 5- или 6-членный Het,

где

Z необязательно замещен одной или двумя группами -R^Z, каждая независимо выбрана из галогена, циано, C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкенила, C_{1-6}галогеналкила, -C_1-C_6алкокси, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Hca, -OR^{S3}, -SR^{S3}, -$NR^{S3}{}_2$, -$C(O)R^{S3}$, -$C(O)OR^{S3}$, -$C(O)NR^{S3}{}_2$, -$C(NR^{S3})NR^{S3}OR^{S3}$, -$S(O)_2NR^{S3}{}_2$, -$S(O)_2R^{S3}$, -$OC(O)R^{S3}$, -$N(R^{S3})C(O)R^{S3}$, -$OC(O)OR^{S3}$, -$OC(O)NR^{S3}{}_2$, -$N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$, -$N(R^{S3})C(O)NR^{S3}{}_2$, -$N(R^{S3f})S(O)_2R^{S3}$, -$OP(O)(OR^{S3})_2$ или -CH_2-$OP(O)(OR^{S3})$, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси

необязательно замещен одной или двумя группами -R^{Z2};

где каждый R^{S3} независимо представляет собой водород, -NR^{S3}_2, -OR^{S3}, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом, -$C(O)NR^{S4}_2$ или циано; и

каждый -R^{Z2} независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, -OR^{S4}, -SR^{S4}, -NR^{S4}_2, -$C(O)R^{S4}$, -$C(O)OR^{S4}$, -$C(O)NR^{S4}_2$, -$S(O)_2NR^{S4}_2$, -$S(O)_2R^{S4}$, -$OC(O)R^{S4}$, -$N(R^{S4})C(O)R^{S4}$, -$OC(O)OR^{S4}$, -$OC(O)NR^{S4}_2$, -$N(R^{S4})C(O)OR^{S4}$, -$N(R^{S4})C(O)NR^{S4}_2$, -$N(R^{S4})S(O)_2R^{S4}$, -$OP(O)(OR^{S4})_2$ или -CH_2-$OP(O)(OR^{S4})$; и

где каждый R^{S4} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены одним или двумя из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано.

56. Способ по п. 55, при котором соединение представляет собой соединение по пп. 1 или 50 или композиция по п. 51.

57. Способ по пп. 55 или 56, при котором заболевание или состояние опосредовано или вызвано GDF-8.

58. Способ по пп. 55 или 56, при котором заболевание или состояние опосредовано или вызвано TGF-β.

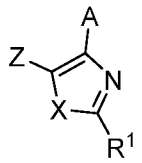
59. Способ по любому из пп. 52-58, при котором заболеванием или состоянием является легочная гипертензия, хроническая болезнь почек, острая болезнь почек, заживление раны, артрит, остеопороз, почечная болезнь, застойная сердечная недостаточность, язва, глазные нарушения, повреждения роговицы, диабетическая нефропатия, нарушенная неврологическая функция, болезнь Альцгеймера, атеросклероз, перитонеальная и субдермальная спайка, фиброз почки, фиброз легкого, идиопатический легочный фиброз, фиброз печени, гепатит B, гепатит C, вызванный алкоголем гепатит, злокачественная опухоль, гемохроматоз, первичный билиарный цирроз, рестеноз, ретроперитонеальный фиброз, мезентериальный фиброз, эндометриоз, келоиды, злокачественная опухоль, патологическая костная функция, воспалительные нарушения,

рубцевание и фотостарение кожи.

60. Способ по любому из пп. 55-58, при котором заболеванием или состоянием является доброкачественная или злокачественная опухоль, карцинома головного мозга, почки, печени, надпочечника, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухоли желудка, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легкого, влагалища или щитовидной железы, саркома, глиобластома, множественная миелома или злокачественная опухоль желудочно-кишечного тракта, карцинома толстой кишки или аденома толстой и прямой кишок, опухоль шеи и головы, эпидермальная гиперпролиферация, меланома, псориаз, гиперплазия предстательной железы, неоплазия, неоплазия эпителиального характера, лейкоз, лимфома, карцинома молочной железы или лейкоз.

61. Способ по любому из пп. 55-58, при котором заболеванием или состоянием является синдром Каудена, болезнь Лермитта-Дюкло, синдром Банаяна-Зонана или другие заболевания, при которых путь PI3K/PKB аберрантно активируется.

62. Способ лечения злокачественной опухоли у субъекта при необходимости этого, причем способ предусматривает введение эффективного количества ингибирующего надсемейство TGF-β соединения, причем соединение характеризуется структурной формулой (I°):



(I°)

или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства или N-оксида, его сольвата или гидрата,

где

X представляет собой -S- или -N(R')-;

R' представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, -(C_0-C_{12}алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила, -OR^{S0}, C_1-C_6алкил-$OR^{S0'}$, -$C(O)OR^{S0}$, -$C(O)R^{S0}$, -$C(O)NR^{S0}{}_2$, -R^{S0} или

циано;

где каждый R^{S0} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

R^1 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, -OR^{S1}, -NR^{S1}_2, -SR^{S1} или -$N(R^{S1})C(O)R^{S1}$, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано;

где каждый R^{S1} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

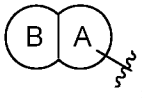
или R’ и R^1, объединенные с атомами, к которым они присоединены, образуют пяти-восьмичленное кольцо;

A представляет собой фенил, необязательно замещенный одной-пятью группами R^2, где

каждый R^2 независимо представляет собой галоген, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, -C_1-C_6галогеналкокси, -NO_2, -$N(R^{S2})C(O)R^{S2}$, -OR^{S2}, -$C(O)NR^{S2}_2$, -$N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$, -$S(O)_2R^{S2}$, -(C_0-C_6алкил)-Ar или -CN, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, каждая независимо выбрана из галогена, циано, нитро, -OR^{S2}, -SR^{S2}, -NR^{S2}_2, -$C(O)OR^{S2}$, -$C(O)NR^{S2}_2$, -$C(O)R^{S2}$, -$S(O)R^{S2}$, -$S(O)_2R^{S2}$, -$S(O)OR^{S2}$, -$S(O)_2OR^{S2}$, -$S(O)NR^{S2}_2$, -$S(O)_2NR^{S2}_2$, -$OC(O)R^{S2}$, -$OC(O)OR^{S2}$, -$OC(O)NR^{S2}_2$, -$N(R^{S2})C(O)R^{S2}$, -$N(R^{S2})C(O)OR^{S2}$, -$N(R^{S2})C(O)NR^{S2}_2$, -$N(R^{S2})S(O)R^{S2}$, -$N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$, C_1-C_6алкила или C_1-C_6галогеналкила;

где каждый R^{S2} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галоген, C_1-C_6галогеналкил или циано;

Z представляет собой

конденсированное бициклическое кольцо формулы 

, где

кольцо A представляет собой Ar или 5- или 6-членный Het,

кольцо B представляет собой 5- или 6-членный Het,

где

Z необязательно замещен одной или двумя группами $-R^Z$, каждая независимо выбрана из галогена, циано, C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкенила, C_{1-6}галогеналкила, $-C_1$-C_6алкокси, $-(C_0$-C_6алкил)-Het, $-(C_0$-C_6алкил)-Hca, $-OR^{S3}$, $-SR^{S3}$, $-NR^{S3}{}_2$, $-C(O)R^{S3}$, $-C(O)OR^{S3}$, $-C(O)NR^{S3}{}_2$, $-C(NR^{S3})NR^{S3}OR^{S3}$, $-S(O)_2NR^{S3}{}_2$, $-S(O)_2R^{S3}$, $-OC(O)R^{S3}$, $-N(R^{S3})C(O)R^{S3}$, $-OC(O)OR^{S3}$, $-OC(O)NR^{S3}{}_2$, $-N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$, $-N(R^{S3})C(O)NR^{S3}{}_2$, $-N(R^{S3f})S(O)_2R^{S3}$, $-OP(O)(OR^{S3})_2$ или $-CH_2$-$OP(O)(OR^{S3})$, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен одной или двумя группами $-R^{Z2}$;

где каждый R^{S3} независимо представляет собой водород, $-NR^{S3}{}_2$, $-OR^{S3}$, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, $-(C_0$-C_6алкил)-Ar, $-(C_0$-C_6алкил)-Het, $-(C_0$-C_6алкил)-Cak или $-(C_0$-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом, $-C(O)NR^{S4}{}_2$ или циано; и

каждый $-R^{Z2}$ независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, $-C_1$-C_6алкокси, $-OR^{S4}$, $-SR^{S4}$, $-NR^{S4}{}_2$, $-C(O)R^{S4}$, $-C(O)OR^{S4}$, $-C(O)NR^{S4}{}_2$, $-S(O)_2NR^{S4}{}_2$, $-S(O)_2R^{S4}$, $-OC(O)R^{S4}$, $-N(R^{S4})C(O)R^{S4}$, $-OC(O)OR^{S4}$, $-OC(O)NR^{S4}{}_2$, $-N(R^{S4})C(O)OR^{S4}$, $-N(R^{S4})C(O)NR^{S4}{}_2$, $-N(R^{S4})S(O)_2R^{S4}$, $-OP(O)(OR^{S4})_2$ или $-CH_2$-$OP(O)(OR^{S4})$; и

где каждый R^{S4} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, $-(C_0$-C_6алкил)-Ar, $-(C_0$-C_6алкил)-Het, $-(C_0$-C_6алкил)-Cak или $-(C_0$-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены одним или двумя из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано;

в комбинации с введением терапевтически эффективного количества одного или нескольких химиотерапевтических средств.

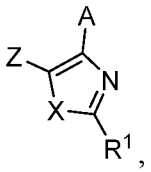
63. Способ по п. 62, при котором одно или несколько химиотерапевтических средств независимо выбраны из группы, состоящей из антиметаболитов, алкилирующих средств, координационных соединений, комплексов платины, сшивающих ДНК соединений, ингибиторов ферментов транскрипции, ингибиторов тирозинкиназы, ингибиторов протеинкиназы, ингибиторов топоизомеразы, соединений, связывающихся с малой бороздой ДНК, алкалоидов барвинка, таксанов, противоопухолевых антибиотиков, гормонов, ингибиторов ароматазы, ферментов, антител против рецепторов ростового фактора, цитокинов, антител против маркеров клеточной

поверхности, ингибиторов HDAC, ингибиторов HSP 90, ингибиторов BCL-2, ингибиторов B-raf, ингибиторов MEK, ингибиторов mTOR, ингибиторов протеасомы и моноклональных антител.

64. Способ по п. 63, при котором ингибитор BCL-2 представляет собой ABT-199.

65. Способ по п. 63, при котором одно или несколько химиотерапевтических средств независимо выбраны из группы, состоящей из мехлоротамина, циклофосфамида, ифосфамида, мелфалана, хлорамбуцила, этилениминов, метилмеламинов, прокарбазина, дакарбазина, темозоломида, бусульфана, кармустина, ломустина, метотрексата, фторурацила, капецитабина, цитарабина, гемцитабина, цитозин-арабинозида, меркаптопурина, флударабина, кладрибина, тиогуанина, азатиоприна, винбластина, винкристина, паклитаксела, доцетаксела, колхицина, актиномицина D, даунорубицина, блеомицина, L-аспарагиназы, цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, преднизона, дексаметазона, аминоглутетимида, форместана, анастрозола, гидроксипрогестерона капроата, медроксипрогестерона, тамоксифена, амсакрина, митоксантрона, топотекана, иринотекана, камптотецина, афатиниба, акситиниба, босутиниба, бортезомиба, карфилзомиба, кабозантиниба, цедираниба, кризотиниба, дазатиниба, дабрафениба, эверолимуса, ибрутиниба, LDK378, LGX818, MEK162, регорафениба, руксолитиниба, селуметиниба, сорафениба, траметиниба, вемурафениба, эрлотиниба, гефитиниба, иматиниба, лапатиниба, лестауртиниба, нилотиниба, палбоциклиба, пазопаниба, поматиниба, семаксаниба, сиролимуса, сунитиниба, темсиролимуса, ваталаниба, вандетаниба, антител против Her2, интерферона-α, интерферона-γ, интерлейкина 2, GM CSF, антител против CTLA 4, ритуксимаба, антител против CD33, MGCD0103, вориностата, 17-AAG, талидомида, леналидомида, рапамуцина, CCI-779, доксорубицина, гемцитабина, мелфалана, NPI052, гемтузумаба, алемтузумаба, цетуксимаба, ибритумомаба тиуксетана, тозитумомаба, йод-131 тозитумомаба, трастузумаба, адо-трастузумаб эмтанзина, обинутузумаба, бевацизумаба, ритуксимаба и антител против рецептора смерти TRAIL.

66. Способ лечения злокачественной опухоли у субъекта при необходимости этого, причем способ предусматривает введение эффективного количества ингибирующего надсемейство TGF-β соединения, причем соединение характеризуется структурной формулой (I°):



(I°)

или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства или N-оксида, его сольвата или гидрата,

где

X представляет собой -S- или -N(R')-;

R' представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, -(C_0-C_{12}алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила, $-OR^{S0}$, C_1-C_6алкил-$OR^{S0'}$, $-C(O)OR^{S0}$, $-C(O)R^{S0}$, $-C(O)NR^{S0}{}_2$, $-R^{S0}$ или циано;

где каждый R^{S0} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

R^1 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, $-OR^{S1}$, $-NR^{S1}{}_2$, $-SR^{S1}$ или $-N(R^{S1})C(O)R^{S1}$, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано;

где каждый R^{S1} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

или R' и R^1, объединенные с атомами, к которым они присоединены, образуют пяти-восьмичленное кольцо;

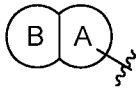
A представляет собой фенил, необязательно замещенный одной-пятью группами R^2, где

каждый R^2 независимо представляет собой галоген, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, -C_1-C_6галогеналкокси, $-NO_2$, $-N(R^{S2})C(O)R^{S2}$, $-OR^{S2}$, $-C(O)NR^{S2}{}_2$, $-N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$, $-S(O)_2R^{S2}$, -(C_0-C_6алкил)-Ar или -CN, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, каждая

независимо выбрана из галогена, циано, нитро, $-OR^{S2}$, $-SR^{S2}$, $-NR^{S2}_2$, $-C(O)OR^{S2}$, $-C(O)NR^{S2}_2$, $-C(O)R^{S2}$, $-S(O)R^{S2}$, $-S(O)_2R^{S2}$, $-S(O)OR^{S2}$, $-S(O)_2OR^{S2}$, $-S(O)NR^{S2}_2$, $-S(O)_2NR^{S2}_2$, $-OC(O)R^{S2}$, $-OC(O)OR^{S2}$, $-OC(O)NR^{S2}_2$, $-N(R^{S2})C(O)R^{S2}$, $-N(R^{S2})C(O)OR^{S2}$, $-N(R^{S2})C(O)NR^{S2}_2$, $-N(R^{S2})S(O)R^{S2}$, $-N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$, C_1-C_6алкила или C_1-C_6галогеналкила;

где каждый R^{S2} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

Z представляет собой

конденсированное бициклическое кольцо формулы 

, где

кольцо A представляет собой Ar или 5- или 6-членный Het,

кольцо B представляет собой 5- или 6-членный Het,

где

Z необязательно замещен одной или двумя группами $-R^Z$, каждая независимо выбрана из галогена, циано, C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкенила, C_{1-6}галогеналкила, -C_1-C_6алкокси, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Hca, $-OR^{S3}$, $-SR^{S3}$, $-NR^{S3}_2$, $-C(O)R^{S3}$, $-C(O)OR^{S3}$, $-C(O)NR^{S3}_2$, $-C(NR^{S3})NR^{S3}OR^{S3}$, $-S(O)_2NR^{S3}_2$, $-S(O)_2R^{S3}$, $-OC(O)R^{S3}$, $-N(R^{S3})C(O)R^{S3}$, $-OC(O)OR^{S3}$, $-OC(O)NR^{S3}_2$, $-N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$, $-N(R^{S3})C(O)NR^{S3}_2$, $-N(R^{S3f})S(O)_2R^{S3}$, $-OP(O)(OR^{S3})_2$ или $-CH_2-OP(O)(OR^{S3})$, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен одной или двумя группами $-R^{Z2}$;

где каждый R^{S3} независимо представляет собой водород, $-NR^{S3}_2$, $-OR^{S3}$, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом, $-C(O)NR^{S4}_2$ или циано; и

каждый $-R^{Z2}$ независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, $-OR^{S4}$, $-SR^{S4}$, $-NR^{S4}_2$, $-C(O)R^{S4}$, $-C(O)OR^{S4}$, $-C(O)NR^{S4}_2$, $-S(O)_2NR^{S4}_2$, $-S(O)_2R^{S4}$, $-OC(O)R^{S4}$, $-N(R^{S4})C(O)R^{S4}$, $-OC(O)OR^{S4}$, $-OC(O)NR^{S4}_2$, $-N(R^{S4})C(O)OR^{S4}$, $-N(R^{S4})C(O)NR^{S4}_2$, $-N(R^{S4})S(O)_2R^{S4}$, $-OP(O)(OR^{S4})_2$ или $-CH_2-OP(O)(OR^{S4})$; и

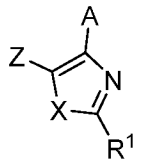
где каждый R^{S4} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены

одним или двумя из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано;

в комбинации с введением терапевтически эффективного количества одного или нескольких иммуноонкологических средств.

67. Способ лечения субъекта, страдающего злокачественной опухолью, способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества:

а) ингибитора TGF-бета структурной формулы (I°):



(I°)

или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства или N-оксида, его сольвата или гидрата,

где

X представляет собой -S- или -N(R')-;

R' представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, -(C_0-C_{12}алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила, $-OR^{S0}$, C_1-C_6алкил-$OR^{S0'}$, $-C(O)OR^{S0}$, $-C(O)R^{S0}$, $-C(O)NR^{S0}{}_2$, $-R^{S0}$ или циано;

где каждый R^{S0} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

R^1 представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, C_1-C_6алкилокси, $-OR^{S1}$, $-NR^{S1}{}_2$, $-SR^{S1}$ или $-N(R^{S1})C(O)R^{S1}$, каждый необязательно замещен 1-3 фрагментами, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано;

где каждый R^{S1} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

или R' и R^1, объединенные с атомами, к которым они присоединены, образуют

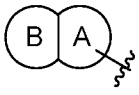
пяти-восьмичленное кольцо;

A представляет собой фенил, необязательно замещенный одной-пятью группами R^2, где

каждый R^2 независимо представляет собой галоген, -C_1-C_6алкил, -C_1-C_6галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, -C_1-C_6галогеналкокси, -NO_2, -$N(R^{S2})C(O)R^{S2}$, -OR^{S2}, -$C(O)NR^{S2}{}_2$, -$N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$, -$S(O)_2R^{S2}$, -(C_0-C_6алкил)-Ar или -CN, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 группами, каждая независимо выбрана из галогена, циано, нитро, -OR^{S2}, -SR^{S2}, -$NR^{S2}{}_2$, -$C(O)OR^{S2}$, -$C(O)NR^{S2}{}_2$, -$C(O)R^{S2}$, -$S(O)R^{S2}$, -$S(O)_2R^{S2}$, -$S(O)OR^{S2}$, -$S(O)_2OR^{S2}$, -$S(O)NR^{S2}{}_2$, -$S(O)_2NR^{S2}{}_2$, -$OC(O)R^{S2}$, -$OC(O)OR^{S2}$, -$OC(O)NR^{S2}{}_2$, -$N(R^{S2})C(O)R^{S2}$, -$N(R^{S2})C(O)OR^{S2}$, -$N(R^{S2})C(O)NR^{S2}{}_2$, -$N(R^{S2})S(O)R^{S2}$, -$N(R^{S2})S(O)_2R^{S2}$, C_1-C_6алкила или C_1-C_6галогеналкила;

где каждый R^{S2} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом или циано;

Z представляет собой

конденсированное бициклическое кольцо формулы 

, где

кольцо A представляет собой Ar или 5- или 6-членный Het,

кольцо B представляет собой 5- или 6-членный Het,

где

Z необязательно замещен одной или двумя группами -R^Z, каждый независимо выбран из галогена, циано, C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкенила, C_{1-6}галогеналкила, -C_1-C_6алкокси, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Hca, -OR^{S3}, -SR^{S3}, -$NR^{S3}{}_2$, -$C(O)R^{S3}$, -$C(O)OR^{S3}$, -$C(O)NR^{S3}{}_2$, -$C(NR^{S3})NR^{S3}OR^{S3}$, -$S(O)_2NR^{S3}{}_2$, -$S(O)_2R^{S3}$, -$OC(O)R^{S3}$, -$N(R^{S3})C(O)R^{S3}$, -$OC(O)OR^{S3}$, -$OC(O)NR^{S3}{}_2$, -$N(R^{S3})C(O)OR^{S3}$, -$N(R^{S3})C(O)NR^{S3}{}_2$, -$N(R^{S3f})S(O)_2R^{S3}$, -$OP(O)(OR^{S3})_2$ или -CH_2-$OP(O)(OR^{S3})$, причем каждый алкил, галогеналкил и алкокси необязательно замещен одной или двумя группами -R^{Z2};

где каждый R^{S3} независимо представляет собой водород, -$NR^{S3}{}_2$, -OR^{S3}, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены C_1-C_6алкилом, галогеном, C_1-C_6галогеналкилом, -$C(O)NR^{S4}{}_2$ или циано; и

каждый -R^{Z2} независимо представляет собой галоген, циано, C_{1-6}алкил, C_1-

$_6$галогеналкил, -C_1-C_6алкокси, -OR^{S4}, -SR^{S4}, -NR^{S4}_2, -$C(O)R^{S4}$, -$C(O)OR^{S4}$, -$C(O)NR^{S4}_2$, -$S(O)_2NR^{S4}_2$, -$S(O)_2R^{S4}$, -$OC(O)R^{S4}$, -$N(R^{S4})C(O)R^{S4}$, -$OC(O)OR^{S4}$, -$OC(O)NR^{S4}_2$, -$N(R^{S4})C(O)OR^{S4}$, -$N(R^{S4})C(O)NR^{S4}_2$, -$N(R^{S4})S(O)_2R^{S4}$, -$OP(O)(OR^{S4})_2$ или -CH_2-$OP(O)(OR^{S4})$; и

где каждый R^{S4} независимо представляет собой водород, C_1-C_6алкил, C_1-C_6галогеналкил, -(C_0-C_6алкил)-Ar, -(C_0-C_6алкил)-Het, -(C_0-C_6алкил)-Cak или -(C_0-C_6алкил)-Hca, где Ar, Het, Cak, Hca, алкил и галогеналкил необязательно замещены одним или двумя из C_1-C_6алкила, галогена, C_1-C_6галогеналкила или циано; и

b) противоракового средства, которое представляет собой антитело или его связывающую антиген часть, которое специфически связывается с рецептором программируемой смерти-1 (PD-1) и ингибирует активность PD-1.

68. Способ по п. 67, при котором ингибитор PD-1 вводят путем инфузии.

69. Способ по пп. 67 или 68, при котором антителом против PD-1 является ниволумаб.