

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201592143 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2016.07.29

(22) Дата подачи заявки  
2014.06.20

(51) Int. Cl. A61K 31/4184 (2006.01)  
A61K 31/4188 (2006.01)  
A61K 31/435 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)

---

(54) НОВЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ БРОМОДОМЕНА

---

(31) 61/837,841

(32) 2013.06.21

(33) US

(86) PCT/US2014/043423

(87) WO 2015/002754 2015.01.08

(88) 2015.03.12

(71) Заявитель:  
ЗЕНИТ ЭПИДЖЕНЕТИКС КОРП.  
(СА)

(72) Изобретатель:  
Квинн Джон Фредерик, Ван Жуйфан,  
Цзян Мэй Сяову, Мартин Грегори  
Скотт, Вагнер Грегори Стивен,  
Ян Питер Роналд, Даффи Брайан  
Корделл, Лю Шуан (US)

(74) Представитель:  
Нилова М.И. (RU)

(57) Данное изобретение относится к новым замещенным, бициклическим соединениям, которые применяют в качестве ингибиторов функции экстрацеллюлярных белков ВЕТ посредством связывания с бромодоменами. Фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, служат для профилактики и лечения заболеваний и состояний, которые связаны с бромодоменом и экстрацеллюлярными белками (ВЕТ).

A1

201592143

201592143

A1

## НОВЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ БРОМОДОМЕНА

[001] В этой заявке заявлен приоритет по предварительной заявке на патент США № 61/837841, поданной 21 июня 2013 года, которая включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

- 5 [002] Данное изобретение относится к новым соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к их применению в профилактике и лечении заболеваний и состояний, связанных с бромодоменом и экстрактерминальными белками (BET). Посттрансляционные модификации (ПТМ) гистонов участвуют в регуляции экспрессии генов и организации хроматина в эукариотических клетках.
- 10 Ацетилирование гистонов в определенных остатках лизина представляет собой ПТМ, регулируемую гистонацетилазами (HAT) и деацетилазами (HDAC). Peserico, A. и C. Simone, "Physical and functional HAT/HDAC interplay regulates protein acetylation balance", *J Biomed Biotechnol*, 2011:371832 (2011). Низкомолекулярные ингибиторы HDAC и HAT исследуются в качестве терапии рака. Hoshino, I. и H. Matsubara, "Recent advances in
- 15 histone deacetylase targeted cancer therapy" *Surg Today* 40(9):809-15 (2010); Vernarecci, S., F. Tosi и P. Filetici, "Tuning acetylated chromatin with HAT inhibitors: a novel tool for therapy" *Epigenetics* 5(2):105-11 (2010); Bandyopadhyay, K., et al., "Spermidinyl-CoA-based HAT inhibitors block DNA repair and provide cancer-specific chemo- and radiosensitization", *Cell Cycle* 8(17):2779-88 (2009); Arif, M., et al., "Protein lysine acetylation in cellular function
- 20 and its role in cancer manifestation", *Biochim Biophys Acta* 1799(1012):702-16 (2010). Ацетилирование гистонов регулирует экспрессию генов посредством привлечения белковых комплексов, которые связываются непосредственно с ацетилированным лизином с помощью бромодоменов. Sanchez, R. и M.M. Zhou, "The role of human bromodomains in chromatin biology and gene transcription", *Curr Opin Drug Discov Devel*
- 25 12(5):659-65 (2009). Одно из таких семейств, бромодоменов и экстрактерминальные белки (BET), включает Brd2, Brd3, Brd4 и BrdT, каждый из которых содержит два последовательно расположенных бромодомена, которые могут независимо связываться с ацетилированными лизинами, как рассмотрено в публикации Wu, S.Y. и C.M. Chiang, "The double bromodomain-containing chromatin adaptor Brd4 and transcriptional regulation",
- 30 *J Biol Chem* 282(18):13141-5 (2007).

[003] Препятствие взаимодействию белков BET посредством ингибирования бромодомена приводит к модуляции транскрипционных программ, которые зачастую

обусловлены заболеваниями, характеризующимися нарушением регуляции контроля клеточного цикла, экспрессией воспалительных цитокинов, вирусной транскрипцией, гемopoэтической дифференцировкой, инсулиновой транскрипцией и адипогенезом. Belkina, A.C. и G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer", *Nat Rev Cancer* 12(7):465-77 (2012). Полагают, что ингибиторы BET применимы в лечении заболеваний или состояний, связанных с системным или тканевым воспалением, воспалительными реакциями на инфекцию или гипоксию, клеточной активацией и пролиферацией, липидным обменом, фиброзом, а также в профилактике и лечении вирусных инфекций. Belkina, A.C. и G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer", *Nat Rev Cancer* 12(7):465-77 (2012); Prinjha, R.K., J. Witherington и K. Lee, "Place your BETs: the therapeutic potential of bromodomains", *Trends Pharmacol Sci* 33(3):146-53 (2012).

**[004]** Аутоиммунные заболевания, которые зачастую являются хроническими и инвалидизирующими, являются результатом иммунного ответа с нарушенной регуляцией, который заставляет организм атаковать собственные клетки, ткани и органы. Провоспалительные цитокины, в том числе IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1 и IL-17, сверхэкспрессируются при аутоиммунных заболеваниях. Экспрессия IL-17 определяет субпопуляцию Т-клеток, известных как клетки Th17, которые дифференцируются, в некоторой степени, с помощью IL-6, и обуславливают ряд патогенных последствий аутоиммунного заболевания. Таким образом, ось IL-6/Th17 является важной, потенциально поддающейся воздействию лекарственных средств мишенью в терапии аутоиммунных заболеваний. Kimura, A. и T. Kishimoto, "IL-6: regulator of Treg/Th17 balance", *Eur J Immunol* 40(7):1830-5 (2010). Предполагается, что ингибиторы BET обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Belkina, A.C. и G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer", *Nat Rev Cancer* 12(7):465-77 (2012); Prinjha, R.K., J. Witherington и K. Lee, "Place your BETs: the therapeutic potential of bromodomains", *Trends Pharmacol Sci* 33(3):146-53 (2012). Было показано, что ингибиторы BET обладают широким спектром противовоспалительных действий *in vitro*, в том числе способностью снижать экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , MCP-1, TNF- $\alpha$  и IL-6, в активированных иммунных клетках. Mirguet, O., et al., "From ApoA1 upregulation to BET family bromodomain inhibition: discovery of I-BET151", *Bioorg Med Chem Lett* 22(8):2963-7 (2012); Nicodeme, E., et al., "Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic", *Nature* 468(7327):1119-23

(2010); Seal, J., et al., "Identification of a novel series of BET family bromodomain inhibitors: binding mode and profile of I-BET151 (GSK1210151A)", *Bioorg Med Chem Lett* 22(8):2968-72 (2012). Механизм этих противовоспалительных действий может включать нарушение ингибитором BET Brd4-коактивации NF-κB-регулируемых провоспалительных цитокинов и/или фракционирование белков BET из цитокиновых промоторов, в том числе IL-6. Nicodeme, E., et al., "Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic", *Nature* 468(7327):1119-23 (2010); Zhang, G., et al., "Down-regulation of NF-kappaB Transcriptional Activity in HIV-associated Kidney Disease by BRD4 Inhibition", *J Biol Chem*, 287(34):8840-51 (2012); Zhou, M., et al., "Bromodomain protein Brd4 regulates human immunodeficiency virus transcription through phosphorylation of CDK9 at threonine 29", *J Virol* 83(2):1036-44 (2009). Кроме того, так как Brd4 участвует в Т-клеточной линии дифференцировки, ингибиторы BET могут применяться при воспалительных заболеваниях, характеризующихся конкретными программами Т-клеточной дифференцировки. Zhang, W.S., et al., "Bromodomain-Containing-Protein 4 (BRD4) Regulates RNA Polymerase II Serine 2 Phosphorylation in Human CD4+ T Cells", *J Biol Chem* (2012).

**[005]** Противовоспалительные и иммуномодулирующие действия ингибирования BET были также подтверждены *in vivo*. Ингибитор BET предотвратил у мышей смерть, вызванную эндотоксином или бактериальным сепсисом, и смерть, вызванную перевязкой и пункцией слепой кишки, предполагая полезность ингибиторов BET при сепсисе и острых воспалительных заболеваниях. Nicodeme, E., et al., "Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic", *Nature* 468(7327):1119-23 (2010). Было показано, что ингибитор BET уменьшает интенсивность воспаления и повреждение почек у несущих ВИЧ-1 трансгенных мышей, животной модели для ВИЧ-ассоциированной нефропатии, в некоторой степени за счет ингибирования взаимодействия Brd4 с NF-κB. Zhang, G., et al., "Down-regulation of NF-kappaB Transcriptional Activity in HIV-associated Kidney Disease by BRD4 Inhibition", *J Biol Chem*, 287(34):8840-51 (2012). Полезность ингибирования BET при аутоиммунных заболеваниях была продемонстрирована в мышинной модели рассеянного склероза, в которой ингибирование BET привело к устранению клинических признаков заболевания, в некоторой степени за счет ингибирования IL-6 и IL-17. R. Jahagirdar, S.M. et al., "An Orally Bioavailable Small Molecule RVX-297 Significantly Decreases Disease in a Mouse Model of Multiple Sclerosis", *World Congress of Inflammation*, Paris, France (2011).



Эти результаты были подтверждены в подобной мышинной модели, в которой было показано, что лечение ингибитором BET ингибировало дифференцировку Т-клеток в проаутоиммунные субпопуляции Th1 и Th17 *in vitro*, и дополнительно устранило индукцию заболевания с помощью провоспалительных клеток Th1. Bandukwala, H.S., et al., "Selective inhibition of CD4+ T-cell cytokine production and autoimmunity by BET protein and c-Myc inhibitors", *Proc Natl Acad Sci USA*, 109(36):14532-7 (2012).

**[006]** Ингибиторы BET могут применяться в лечении ряда хронических аутоиммунных воспалительных заболеваний. Таким образом, один из аспектов данного изобретения относится к соединениям, композициям и способам лечения аутоиммунных и/или воспалительных заболеваний посредством введения одного или более соединений по данному изобретению или фармацевтических композиций, содержащих одно или более из этих соединений. Примеры аутоиммунных и воспалительных заболеваний, нарушений и синдромов, которые могут подлежать лечению с помощью соединений и способов по данному изобретению, включают, без ограничения ими, воспалительное заболевание органов малого таза, уретрит, солнечный ожог кожи, синусит, пневмонию, энцефалит, менингит, миокардит, нефрит (Zhang, G., et al., "Down-regulation of NF-kappaB Transcriptional Activity in HIV-associated Kidney Disease by BRD4 Inhibition", *J Biol Chem*, 287(34):8840-51 (2012)), остеомиелит, миозит, гепатит, гастрит, энтерит, дерматит, гингивит, аппендицит, панкреатит, холецистит, агаммаглобулинемию, псориаз, аллергию, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, неспецифический язвенный колит (Prinjsa, R.K., J. Witherington и K. Lee, "Place your BETs: the therapeutic potential of bromodomains", *Trends Pharmacol Sci* 33(3):146-53 (2012)), болезнь Шегрена, отторжение тканей трансплантата, сверхострое отторжение трансплантированных органов, астму, аллергический ринит, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), аутоиммунное полигланулярное заболевание (также известное как аутоиммунный полигланулярный синдром), аутоиммунную алопецию, пернициозную анемию, гломерулонефрит, дерматомиозит, рассеянный склероз (Bandukwala, H.S., et al., "Selective inhibition of CD4+ T-cell cytokine production and autoimmunity by BET protein and c-Myc inhibitors", *Proc Natl Acad Sci USA*, 109(36):14532-7 (2012)), склеродермию, васкулит, аутоиммунные гемолитические и тромбоцитопенические состояния, синдром Гудпасчера, атеросклероз, болезнь Аддисона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, диабет I типа (Belkina, A.C. и G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer", *Nat Rev Cancer* 12(7):465-77 (2012)), септический шок (Zhang, G., et al., "Down-regulation of NF-kappaB

Transcriptional Activity in HIV-associated Kidney Disease by BRD4 Inhibition", *J Biol Chem*, 287(34):8840-51 (2012)), системную красную волчанку (СКВ) (Prinjha, R.K., J. Witherington и K. Lee, "Place your BETs: the therapeutic potential of bromodomains", *Trends Pharmacol Sci* 33(3):146-53 (2012)), ревматоидный артрит (Denis, G.V., "Bromodomain coactivators in cancer, obesity, type 2 diabetes, and inflammation", *Discov Med* 10(55):489-99 (2010)), псориатический артрит, ювенильный артрит, остеоартрит, хроническую идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, макроглобулинемию Вальденстрема, тяжелую миастению, тиреоидит Хашимото, atopический дерматит, дегенеративное заболевание суставов, витилиго, аутоиммунный гипопитуитаризм, синдром Гийена-Барре, болезнь Бехчета, увеит, болезнь сухого глаза, склеродермию, грибовидный микоз и болезнь Грейвса.

**[007]** Ингибиторы BET могут применяться в лечении широкого спектра острых воспалительных заболеваний. Таким образом, один из аспектов данного изобретения относится к соединениям, композициям и способам лечения воспалительных заболеваний, в том числе, без ограничения ими, острой подагры, гигантоклеточного артериита, нефрита, в том числе волчаночного нефрита, васкулита с поражением органов, такого как, гломерулонефрит при васкулите, в том числе гигантоклеточного артериита, гранулематоза Вегенера, узелкового полиартериита, болезни Бехчета, болезни Кавасаки и артериита Такаясу.

**[008]** Ингибиторы BET могут применяться в профилактике и лечении заболеваний или состояний, которые включают воспалительные реакции на инфекции, обусловленные бактериями, вирусами, грибами, паразитами и их токсинами, таких как, без ограничения ими, септический синдром, септический шок (Nicodeme, E., et al., "Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic", *Nature* 468(7327):1119-23 (2010)), синдром системной воспалительной реакции (ССВР), полиорганная недостаточность, токсический шок, острое повреждение легких, респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), острая почечная недостаточность, молниеносный гепатит, ожоги, послеоперационные синдромы, саркоидоз, реакции Геркссхаймера, энцефалит, миелит, менингит, малярия и ССВР, обусловленный вирусными инфекциями, такими как грипп, опоясывающий герпес, простой герпес и коронавирус. Belkina, A.C. и G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer", *Nat Rev Cancer* 12(7):465-77 (2012). Таким образом, один из аспектов данного изобретения относится к соединениям, композициям и способам лечения этих

воспалительных реакций на инфекции, обусловленные бактериями, вирусами, грибами, паразитами и их токсинами, описанных в данном документе.

[009] Рак представляет собой группу заболеваний, вызванных клеточной пролиферацией с нарушенной регуляцией. Целью терапевтических подходов является  
 5 снижение числа раковых клеток посредством ингибирования репликации клеток или посредством индуцирования дифференцировки или гибели раковых клеток, но все еще существует значительная неудовлетворенная медицинская потребность в более эффективных терапевтических средствах. Раковые клетки аккумулируют генетические и эпигенетические изменения, которые изменяют рост и метаболизм клеток, способствуя  
 10 пролиферации клеток и повышая устойчивость к запрограммированной гибели клеток или апоптозу. Некоторые из этих изменений включают инактивацию генов-супрессоров опухолевого роста, активацию онкогенов и модификации регуляции структуры хроматина, в том числе нарушение регуляции ПТМ гистонов. Watson, J.D., "Curing 'incurable' cancer", *Cancer Discov* 1(6):477-80 (2011); Morin, R.D., et al., "Frequent mutation  
 15 of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma" *Nature* 476(7360):298-303 (2011).

[010] Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям, композициям и способам лечения рака у человека, в том числе, без ограничения ими, видов рака, возникающих вследствие абберрантной транслокации или сверхэкспрессии белков BET (например, NUT-срединной карциномы (NMC) (French, C.A., "NUT midline carcinoma",  
 20 *Cancer Genet Cytogenet* 203(1):16-20 (2010) и В-клеточной лимфомы (Greenwald, R.J., et al., "E mu-BRD2 transgenic mice develop B-cell lymphoma and leukemia", *Blood* 103(4):1475-84 (2004)). Рост опухолевых клеток NMC обусловлен транслокацией гена Brd4 или Brd3 в ген nutlin 1. Filippakopoulos, P., et al., "Selective inhibition of BET bromodomains", *Nature* 468(7327):1067-73 (2010). Ингибирование BET  
 25 продемонстрировало мощную противоопухолевую активность в мышинных ксенотрансплантатных моделях NMC, редкой, но смертельной форме рака. Данное изобретение также относится к способу лечения видов рака у человека, в том числе, без ограничения ими, видов рака, зависящих от представителя семейства онкобелков мус, в том числе с-мус, MYCN и L-мус. Vita, M. и M. Henriksson, "The Myc oncoprotein as a  
 30 therapeutic target for human cancer", *Semin Cancer Biol* 16(4):318-30 (2006). Эти виды рака включают лимфому Беркитта, острый миелогенный лейкоз, множественную миелому и агрессивную медуллобластому у человека. Vita, M. и M. Henriksson, "The Myc oncoprotein as a therapeutic target for human cancer", *Semin Cancer Biol* 16(4):318-30 (2006).

Виды рака, в которых с-мус сверхэкспрессируется, могут быть особенно склонными к ингибированию белка BET; было показано, что лечение опухолей с активацией с-мус ингибитором BET приводило к регрессии опухоли за счет инактивации транскрипции с-мус. Dawson, M.A., et al., Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia. *Nature*, 2011. 478(7370): p. 529-33; Delmore, J.E., et al., "BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc", *Cell* 146(6):904-17 (2010); Mertz, J.A., et al., "Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains", *Proc Natl Acad Sci USA* 108(40):16669-74 (2011); Ott, C.J., et al., "BET bromodomain inhibition targets both c-Myc and IL7R in high risk acute lymphoblastic leukemia", *Blood* 120(14):2843-52 (2012); Zuber, J., et al., "RNAi screen identifies Brd4 as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia", *Nature* 478(7370):524-8 (2011).

**[011]** Варианты реализации данного изобретения включают способы лечения у человека видов рака, которые зависят от белков BET и pTEFb (Cdk9/циклин Т) в части регуляции онкогенов (Wang, S. и P.M. Fischer, "Cyclin-dependent kinase 9: a key transcriptional regulator and potential drug target in oncology, virology and cardiology", *Trends Pharmacol Sci* 29(6):302-13 (2008)), а также видов рака, которые можно лечить индуцированием апоптоза или старения посредством ингибирования Bcl2, циклин-зависимой киназы 6 (CDK6) (Dawson, M.A., et al., "Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia", *Nature* 478(7370):529-33 (2011)) или обратной транскриптазы теломеразы человека (hTERT). Delmore, J.E., et al., "BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc", *Cell* 146(6):904-17 (2010); Ruden, M. и N. Puri, "Novel anticancer therapeutics targeting telomerase", *Cancer Treat Rev* (2012).

**[012]** Ингибиторы BET могут применяться в лечении видов рака, в том числе, без ограничения ими, рака надпочечников, ацинарно-клеточной карциномы, нейромы слухового нерва, акральной лентигинозной меланомы, акроспиromы, острого эозинофильного лейкоза, острого эритроидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, острого мегакариобластного лейкоза, острого моноцитарного лейкоза, острого миелоидного лейкоза (Dawson, M.A., et al., "Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia", *Nature* 478(7370):529-33 (2011); Mertz, J.A., et al., "Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains", *Proc Natl Acad Sci USA* 108(40):16669-74 (2011); Zuber, J., et al., "RNAi screen identifies Brd4 as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia", *Nature* 478(7370):524-8 (2011)), аденокарциномы,

аденокистозной карциномы, аденомы, аденоматоидной одонтогенной опухоли, аденосквамозной карциномы, новообразования жировой ткани, карциномы коры надпочечников, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых, агрессивного лейкоза естественных клеток-киллеров, СПИД-ассоциированной лимфомы, альвеолярной

5 рабдомиосаркомы, альвеолярной саркомы мягких тканей, амелобластической фибромы, анапластической крупноклеточной лимфомы, анапластического рака щитовидной железы, ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы, ангиомиолипомы, ангиосаркомы, астроцитомы, атипичной рабдоидной тератоидной опухоли, В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (Ott, C.J., et al., "BET bromodomain inhibition targets both c-Myc

10 and IL7R in highrisk acute lymphoblastic leukemia", *Blood* 120(14):2843-52 (2012)), В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, В-клеточной лимфомы (Greenwald, R.J., et al., "E mu-BRD2 transgenic mice develop B-cell lymphoma and leukemia", *Blood* 103(4):1475-84 (2004)), базально-клеточной карциномы, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, бластомы, рака костей,

15 опухоли Бреннера, опухоли Брауна, лимфомы Беркитта (Mertz, J.A., et al., "Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains", *Proc Natl Acad Sci USA* 108(40):16669-74 (2011)), рака молочной железы, рака головного мозга, карциномы, карциномы *in situ*, карциносаркомы, хрящевой опухоли, цементомы, миелоидной саркомы, хондромы, хордомы, хориокарциномы, папилломы хориоидного сплетения,

20 светлоклеточной саркомы почек, краниофарингиомы, Т-клеточной лимфомы кожи, рака шейки матки, рака ободочной и прямой кишки, болезни Дегоса, десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, дизэмбриопластической нейроэпителиальной опухоли, дисгерминомы, эмбриональной карциномы, новообразования эндокринных желез, опухоли эндодермального синуса,

25 ассоциированной с энтеропатией Т-клеточной лимфомы, рака пищевода, плода в плоде, фибромы, фибросаркомы, фолликулярной лимфомы, фолликулярного рака щитовидной железы, ганглионевромы, рака желудочно-кишечного тракта, герминогенной опухоли, хориокарциномы матки, гигантоклеточной фибробластомы, гигантоклеточной опухоли костей, глиальной опухоли, мультиформной глиобластомы, глиомы, глиоматоза головного

30 мозга, глюкагономы, гонадобластомы, гранулезоклеточной опухоли, гинандробластомы, рака желчного пузыря, рака желудка, лейкоза ворсистых клеток, гемангиобластомы, рака головы и шеи, гемангиоперицитомы, злокачественной опухоли системы крови, гепатобластомы, печеночно-селезеночной Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, инвазивной лобулярной карциномы, рака кишечника, рака

почек, рака гортани, злокачественного лентиго, смертельной срединной карциномы, лейкоза, опухоли из клеток Лейдига, липосаркомы, рака легких, лимфангиомы, лимфангиосаркомы, лимфоэпителиомы, лимфомы, острого лимфоцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза (Mertz, J.A., et al., "Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains", *Proc Natl Acad Sci USA* 108(40):16669-74 (2011)), хронического лимфоцитарного лейкоза, рака печени, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, лимфомы MALT-типа, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, злокачественной опухоли оболочек периферических нервов, злокачественной тритон-опухоли, мантийноклеточной лимфомы, В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, тучноклеточного лейкоза, герминогенной опухоли средостения, медуллярной карциномы молочной железы, медуллярной карциномы щитовидной железы, медуллобластомы, меланомы (Miguel F. Segura, et al, "BRD4 is a novel therapeutic target in melanoma", *Cancer Research*. 72(8):Supplement 1 (2012)), менингиомы, рака из клеток Меркеля, мезотелиомы, метастатической уротелиальной карциномы, смешанной опухоли Мюллера, недифференцированного лейкоза (Dawson, M.A., et al., "Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia", *Nature* 478(7370):529-33 (2011)), слизообразующей опухоли, множественной миеломы (Delmore, J.E., et al., "BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc", *Cell* 146(6):904-17 (2010)), новообразования мышечной ткани, грибовидного микоза, миксоидной липосаркомы, миксомы, миксосаркомы, назофарингеальной карциномы, невриномы, нейробластомы, нейрофибромы, невриномы, узловой меланомы, NUT-срединной карциномы (Filippakopoulos, P., et al., "Selective inhibition of BET bromodomains", *Nature* 468(7327):1067-73 (2010)), рака глаза, олигоастроцитомы, олигодендроглиомы, онкоцитомы, менингиомы оболочки зрительного нерва, опухоли зрительного нерва, рака ротовой полости, остеосаркомы, рака яичников, опухоли Панкоста, папиллярного рака щитовидной железы, параганглиомы, пинеалобластомы, пинеоцитомы, питуицитомы, аденомы гипофиза, опухоли гипофиза, плазмоцитомы, полиэмбриомы, Т-лимфобластной лимфомы из клеток-предшественников, первичной лимфомы центральной нервной системы, первичной выпотной лимфомы, первичного перитонеального рака, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, рака глотки, псевдомиксомы брюшной полости, почечно-клеточной карциномы, медуллярной карциномы почек, ретинобластомы, рабдомиомы, рабдомиосаркомы, трансформации Рихтера, рака прямой кишки, саркомы, шванноматоза, семиномы, опухоли из клеток Сертоли, опухоли стромы полового тяжа/гонадной стромы, перстневидноклеточной

карциномы, рака кожи, мелкокруглоклеточной опухоли из голубых клеток, мелкоклеточной карциномы, саркомы мягких тканей, соматостатиномы, рака трубчистов, опухоли спинного мозга, лимфомы маргинальной зоны селезенки, плоскоклеточной карциномы, синовиальной саркомы, болезни Сезари, рака тонкого кишечника, сквамозной карциномы, рака желудка, рака яичка, текомы, рака щитовидной железы, переходноклеточной карциномы, рака горла, рака мочевого протока, урогенитального рака, уротелиальной карциномы, увеальной меланомы, рака матки, бородавчатой карциномы, глиомы зрительного пути, рака вульвы, рака влагалища, макроглобулинемии Вальденстрема, опухоли Уортина и опухоли Вильмса. Таким образом, один из аспектов данного изобретения относится к соединениям, композициям и способам лечения таких видов рака.

**[013]** Ингибиторы BET могут применяться в лечении доброкачественных пролиферативных и фиброзных заболеваний, в том числе доброкачественных опухолей мягких тканей, опухолей костей, опухолей головного и спинного мозга, опухолей века и глазницы, гранулемы, липомы, менингиомы, множественных эндокринных новообразований, носовых полипов, опухолей гипофиза, пролактиномы, доброкачественной внутричерепной гипертензии, себорейного кератоза, полипов желудка, узловых зобов, кистозных новообразований поджелудочной железы, гемангиом, узелков на голосовых связках, полипов и кист, болезни Кастлемана, хронической пилонидальной болезни, дерматофибромы, волосяной кисты, пиогенной гранулемы, синдрома юношеского полипоза, идиопатического фиброза легких, фиброза почек, послеоперационной стриктуры, келоидного образования, склеродермии и фиброза миокарда. Смотри, например, публикацию Tang, X et al., "Assessment of Brd4 Inhibition in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Lung Fibroblasts and in Vivo Models of Lung Fibrosis", *Am J Pathology* in press (2013). Таким образом, один из аспектов данного изобретения относится к соединениям, композициям и способам лечения таких доброкачественных пролиферативных и фиброзных заболеваний.

**[014]** Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности и заболеваемости в Соединенных Штатах. Roger, V.L., et al., "Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association", *Circulation* 125(1):e2-e220 (2012). Атеросклероз, основная причина ССЗ, представляет собой многофакторное заболевание, которое характеризуется дислипидемией и воспалением. Ожидается, что ингибиторы BET будут эффективными при

атеросклерозе и связанных с ним состояниях по причине упомянутых выше противовоспалительных действий, а также способности повышать транскрипцию ApoA-I, основного компонента ЛПВП. Mirguet, O., et al., "From ApoA1 upregulation to BET family bromodomain inhibition: discovery of I-BET151", *Bioorg Med Chem Lett* 22(8):2963-7 (2012); Chung, C.W., et al., "Discovery and characterization of small molecule inhibitors of the BET family bromodomains", *J Med Chem* 54(11):3827-38 (2011). Соответственно, один из аспектов данного изобретения относится к соединениям, композициям и способам лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе, без ограничения им, атеросклероза.

- 10 **[015]** Считается, что повышающая регуляция ApoA-I является применимой стратегией в лечении атеросклероза и ССЗ. Degoma, E.M. и D.J. Rader, "Novel HDL-directed pharmacotherapeutic strategies", *Nat Rev Cardiol* 8(5):266-77 (2011). Было показано, что ингибиторы BET повышают транскрипцию ApoA-I и экспрессию белка. Mirguet, O., et al., "From ApoA1 upregulation to BET family bromodomain inhibition: discovery of I-BET151", *Bioorg Med Chem Lett* 22(8):2963-7 (2012); Chung, C.W., et al., "Discovery and characterization of small molecule inhibitors of the BET family bromodomains", *J Med Chem* 54(11):3827-38 (2011). Также было показано, что ингибиторы BET связываются непосредственно с белками BET и ингибируют их связывание с ацетилированными гистонами в промоторе ApoA-1, предполагая наличие репрессивного комплекса белка BET на промоторе ApoA-1, который может быть функционально нарушен ингибиторами BET. Отсюда следует, что, ингибиторы BET могут применяться в лечении нарушений липидного обмена посредством регуляции ApoA-I и ЛПВП, таких как гиперхолестеринемия, дислипидемия, атеросклероз (Degoma, E.M. и D.J. Rader, "Novel HDL-directed pharmacotherapeutic strategies", *Nat Rev Cardiol* 8(5):266-77 (2011)), а также болезнь Альцгеймера и другие неврологические нарушения. Elliott, D.A., et al., "Apolipoproteins in the brain: implications for neurological and psychiatric disorders", *Clin Lipidol* 51(4):555-573 (2010). Таким образом, один из аспектов данного изобретения относится к соединениям, композициям и способам лечения сердечно-сосудистых заболеваний посредством повышающей регуляции ApoA-1.

**[016]** Ингибиторы BET могут применяться в профилактике и лечении состояний, связанных с ишемически-реперфузионным повреждением, таких как, без ограничения ими, инфаркт миокарда, инсульт, острые коронарные синдромы (Prinjha, R.K., J.



Witherington и К. Lee, "Place your BETs: the therapeutic potential of bromodomains", *Trends Pharmacol Sci* 33(3):146-53 (2012)), реперфузионное повреждение почек, трансплантация органов, аортокоронарное шунтирование, сердечно-легочное шунтирование, гипертензия, легочная, почечная, печеночная, желудочно-кишечная эмболия или эмболия периферических артерий конечностей. Соответственно, один из аспектов данного изобретения относится к соединениям, композициям и способам профилактики и лечения состояний, описанных в данном документе, которые связаны с ишемически-реперфузионным повреждением.

**[017]** Связанное с ожирением воспаление является признаком диабета II типа, резистентности к инсулину и других метаболических нарушений. Belkina, A.C. и G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer", *Nat Rev Cancer* 12(7):465-77 (2012); Denis, G.V., "Bromodomain coactivators in cancer, obesity, type 2 diabetes, and inflammation", *Discov Med* 10(55):489-99 (2010). В соответствии со способностью ингибиторов BET ингибировать воспаление, разрушение гена Brd2 у мышей снимет воспаление и защищает животных от резистентности к инсулину, вызванной ожирением. Wang, F., et al., "Brd2 disruption in mice causes severe obesity without Type 2 diabetes", *Biochem J* 425(1):71-83 (2010). Было показано, что Brd2 взаимодействует с PPAR $\gamma$  и препятствует его транскрипционной функции. Нокдаун Brd2 *in vitro* способствует транскрипции PPAR $\gamma$ -регулируемых сетей, в том числе тех, которые контролируют адипогенез. Denis, G.V., et al, "An emerging role for bromodomain-containing proteins in chromatin regulation and transcriptional control of adipogenesis", *FEBS Lett* 584(15):3260-8 (2010). Кроме того, Brd2 сильно экспрессируется в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы и регулирует пролиферацию и инсулиновую транскрипцию. Wang, F., et al., "Brd2 disruption in mice causes severe obesity without Type 2 diabetes", *Biochem J* 425(1):71-83 (2010). В своей совокупности, комбинированные воздействия ингибиторов BET на воспаление и метаболизм уменьшают резистентность к инсулину и могут применяться в лечении предрасположенных к диабету и страдающих диабетом II типа индивидуумов, а также пациентов с другими метаболическими осложнениями. Belkina, A.C. и G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer", *Nat Rev Cancer* 12(7):465-77 (2012). Соответственно, один из аспектов данного изобретения относится к соединениям, композициям и способам лечения и профилактики метаболических нарушений, в том числе, без ограничения ими, связанного с ожирением воспаления, диабетов II типа и резистентности к инсулину.

[018] Было показано, что кодируемые хозяином белки BET важны для транскрипционной активации и репрессии вирусных промоторов. Brd4 взаимодействует с белком E2 вируса папилломы человека (ВПЧ) для обеспечения E2 опосредованной транскрипции генов-мишеней E2. Gagnon, D., et al., "Proteasomal degradation of the papillomavirus E2 protein is inhibited by overexpression of bromodomain-containing protein 4", *J Virol* 83(9):4127-39 (2009). Аналогичным образом, Brd2, Brd3 и Brd4 связываются с латентным ядерным антигеном 1 (LANA1), кодируемым ассоциированным с саркомой Капоши вирусом герпеса (KSHV), способствуя LANA1-зависимой пролиферации KSHV-инфицированных клеток. You, J., et al., "Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency-associated nuclear antigen interacts with bromodomain protein Brd4 on host mitotic chromosomes", *J Virol* 80(18):8909-19 (2006). Было показано, что ингибитор BET ингибирует Brd4-опосредованное рекрутирование комплекса элонгации транскрипции pTEFb к вирусному промотору С вируса Эпштейна-Барр (EBV), предполагая терапевтическое значение для EBV-ассоциированных злокачественных опухолей. Palermo, R.D., et al., "RNA polymerase II stalling promotes nucleosome occlusion and pTEFb recruitment to drive immortalization by Epstein-Barr virus", *PLoS Pathog* 7(10):e1002334 (2011). Кроме того, ингибитор BET реактивировал ВИЧ в моделях латентной инфекции Т-клеток и латентной инфекции моноцитов, потенциально обеспечивая возможность эрадикации вирусов с помощью комбинированной антиретровирусной терапии. Zhu, J., et al., "Reactivation of Latent HIV-1 by Inhibition of BRD4", *Cell Rep* (2012); Banerjee, C., et al., "BET bromodomain inhibition as a novel strategy for reactivation of HIV-1", *J Leukoc Biol* (2012); Bartholomeeusen, K., et al., "BET bromodomain inhibition activates transcription via a transient release of P-TEFb from 7SK snRNP", *J Biol Chem* (2012); Li, Z., et al., "The BET bromodomain inhibitor JQ1 activates HIV latency through antagonizing Brd4 inhibition of Tat-transactivation", *Nucleic Acids Res* (2012).

[019] Ингибиторы BET могут применяться в профилактике и лечении вирусов на основе эписомной ДНК, в том числе, без ограничения ими, вируса папилломы человека, вируса герпеса, вируса Эпштейна-Барр, вируса иммунодефицита человека (Belkina, A.C. и G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer", *Nat Rev Cancer* 12(7):465-77 (2012)), аденовируса, поксвируса, вируса гепатита В и вируса гепатита С. Таким образом, данное изобретение также относится к соединениям, композициям и способам лечения и профилактики вирусных инфекций на основе эписомной ДНК, описанных в данном документе.

[020] Некоторые заболевания центральной нервной системы (ЦНС) характеризуются нарушениями эпигенетических процессов. Гаплонедостаточность Brd2 была связана с дефицитом нейронов и эпилепсией. Velisek, L., et al., "GABAergic neuron deficit as an idiopathic generalized epilepsy mechanism: the role of BRD2 haploinsufficiency in juvenile myoclonic epilepsy", *PLoS One* 6(8): e23656 (2011). ОНП в различных бромодомен-содержащих белках также были связаны с психическими расстройствами, в том числе шизофренией и биполярными расстройствами. Prinjha, R.K., J. Witherington и K. Lee, "Place your BETs: the therapeutic potential of bromodomains", *Trends Pharmacol Sci* 33(3):146-53 (2012). Кроме того, способность ингибиторов BET повышать транскрипцию ApoA-I может сделать ингибиторы BET применимыми в лечении болезни Альцгеймера, учитывая указанную взаимосвязь между повышенным ApoA-I и болезнью Альцгеймера, и других неврологических нарушений. Elliott, D.A., et al., "Apolipoproteins in the brain: implications for neurological and psychiatric disorders", *Clin Lipidol* 51(4):555-573 (2010). Соответственно, один из аспектов данного изобретения относится к соединениям, композициям и способам лечения таких заболеваний и расстройств ЦНС.

[021] BRDT является тестикулярно-специфическим представителем семейства белков BET, который необходим для ремоделирования хроматина в процессе сперматогенеза. Gaucher, J., et al., "Bromodomain-dependent stage-specific male genome programming by Brdt", *EMBO J* 31(19):3809-20 (2012); Shang, E., et al., "The first bromodomain of Brdt, a testis-specific member of the BET sub-family of double-bromodomain-containing proteins, is essential for male germ cell differentiation", *Development* 134(19):3507-15 (2007). Генетическое истощение BRDT или ингибирование взаимодействия BRDT с ацетилированными гистонами ингибитором BET привело к контрацептивному эффекту у мышей, который был обратимым при применении низкомолекулярных ингибиторов BET. Matzuk, M.M., et al., "Small-Molecule Inhibition of BRDT for Male Contraception", *Cell* 150(4): 673-684 (2012); Berkovits, B.D., et al., "The testis-specific double bromodomain-containing protein BRDT forms a complex with multiple spliceosome components and is required for mRNA splicing and 3'-UTR truncation in round spermatids", *Nucleic Acids Res* 40(15):7162-75 (2012). Эти данные свидетельствуют о потенциальной полезности ингибиторов BET в качестве нового и эффективного подхода к мужской контрацепции. Таким образом, другой аспект данного изобретения относится к соединениям, композициям и способам мужской контрацепции.

[022] Моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1, CCL2) играет важную роль в сердечно-сосудистых заболеваниях. Niu, J. и P.E. Kolattukudy, "Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications", *Clin Sci (Lond)* 117(3):95-109 (2009). MCP-1, за счет своей хемотаксической активности, контролирует рекрутирование моноцитов из просвета артерии в субэндотелиальное пространство, где они развиваются в макрофагальные пенистые клетки, а также инициирует образование жировых прожилок, которые могут перерасти в атеросклеротические бляшки. Dawson, J., et al., "Targeting monocyte chemoattractant protein-1 signalling in disease", *Expert Opin Ther Targets* 7(1):35-48 (2003). Решающая роль MCP-1 (и его родственного рецептора CCR2) в развитии атеросклероза была рассмотрена в разных трансгенных и нокаутных мышинных моделях на фоне повышенного содержания жиров. Boring, L., et al., "Decreased lesion formation in CCR2<sup>-/-</sup> mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis", *Nature* 394(6696):894-7 (1998); Gosling, J., et al., "MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B", *J Clin Invest* 103(6):773-8 (1999); Gu, L., et al., "Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice", *Mol Cell* 2(2):275-81 (1998); Aiello, R.J., et al., "Monocyte chemoattractant protein-1 accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice", *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19(6):1518-25 (1999). Эти отчеты демонстрируют, что отмена передачи сигнала MCP-1 приводит к сниженной макрофагальной инфильтрации в стенке артерии и снижению развитию атеросклеротического поражения.

[023] Эта зависимость между MCP-1 и сердечно-сосудистыми заболеваниями у людей является общепризнанной. Niu, J. и P.E. Kolattukudy, "Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications", *Clin Sci (Lond)* 117(3):95-109 (2009). MCP-1 и его рецептор сверхэкспрессируются эндотелиальными клетками, гладкомышечными клетками и инфильтрирующими моноцитами/макрофагами в атеросклеротических бляшках человека. Nelken, N.A., et al., "Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques", *J Clin Invest* 88(4):1121-7 (1991). Кроме того, повышенные уровни циркулирующего в крови MCP-1 положительно коррелируют с большинством факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, степенями коронарных атеросклеротических бляшек и частотой случаев коронарной болезни сердца (КБС). Deo, R., et al., "Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis", *J Am Coll Cardiol* 44(9):1812-8 (2004). Больными КБС с одним из самых

высоких уровней MCP-1 являются больные с острым коронарным синдромом (ОКС). de Lemos, J.A., et al., "Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes", *Circulation* 107(5):690-5 (2003). Помимо того, что MCP-1 выступает в качестве первопричины

5 воспаления, связанного с КБС, было показано, что MCP-1 принимает участие в разрыве бляшек, ишемическом/реперфузионном повреждении, рестенозе и отторжении трансплантата сердца. Niu, J. и P.E. Kolattukudy, "Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications", *Clin Sci (Lond)* 117(3):95-109 (2009).

**[024]** MCP-1 также способствует воспалению тканей, связанному с аутоиммунными

10 заболеваниями, в том числе ревматоидным артритом (РА) и рассеянным склерозом (РС). MCP-1 играет важную роль в инфильтрации макрофагов и лимфоцитов в сустав при РА и сверхэкспрессируется в синовиальной жидкости пациентов с РА. Koch, A.E., et al., "Enhanced production of monocyte chemoattractant protein-1 in rheumatoid arthritis", *J Clin Invest* 90(3):772-9 (1992). Блокирование MCP-1 и передачи сигнала MCP-1 в

15 животных моделях РА также продемонстрировало важность MCP-1 для накопления макрофагов и связанной с РА экспрессии провоспалительного цитокина. Brodmerkel, C.M., et al., "Discovery and pharmacological characterization of a novel rodent-active CCR2 antagonist, INCB3344", *J Immunol* 175(8):5370-8 (2005); Bruhl, H., et al., "Dual role of CCR2 during initiation and progression of collagen-induced arthritis: evidence for regulatory

20 activity of CCR2+ T cells", *J Immunol* 172(2):890-8 (2004); Gong, J.H., et al., "An antagonist of monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) inhibits arthritis in the MRL-lpr mouse model", *J Exp Med* 186(1):131-7 (1997); 65. Gong, J.H., et al., "Post-onset inhibition of murine arthritis using combined chemokine antagonist therapy", *Rheumatology (Oxford)* 43(1): 39-42 (2004).

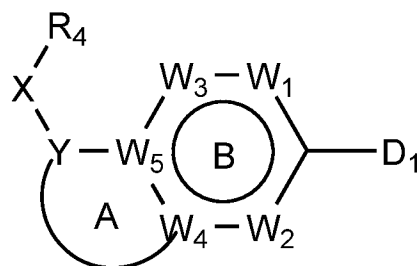
25 **[025]** Сверхэкспрессия MCP-1, в головном мозге, цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и крови, была также связана с хроническим и острым РС у людей. Mahad, D.J. и R.M. Ransohoff, "The role of MCP-1 (CCL2) and CCR2 in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)", *Semin Immunol* 15(1):23-32 (2003). MCP-1 сверхэкспрессируется рядом типов клеток в головном мозге в процессе

30 развития заболевания и способствует инфильтрации макрофагов и лимфоцитов, которые опосредуют повреждение ткани, связанное с РС. Генетическое истощение MCP-1 или CCR2 в мышинной модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ), модели, напоминающей человеческий РС, приводит к устойчивости к болезни, преимущественно по причине сниженной макрофагальной

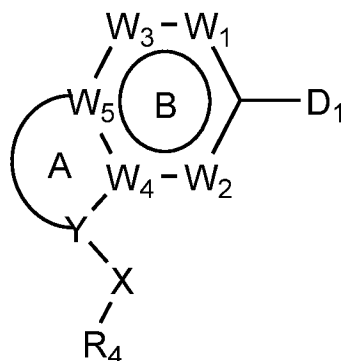
инфильтрации в ЦНС. Fife, B.T., et al., "CC chemokine receptor 2 is critical for induction of experimental autoimmune encephalomyelitis", *J Exp Med* 192(6):899-905 (2000); Huang, D.R., et al., "Absence of monocyte chemoattractant protein 1 in mice leads to decreased local macrophage recruitment and antigen-specific T helper cell type 1 immune response in experimental autoimmune encephalomyelitis", *J Exp Med* 193(6):713-26 (2001).

[026] Данные доклинических исследований показали, что низко- и высокомолекулярные ингибиторы MCP-1 и CCR2 обладают потенциалом в качестве терапевтических средств при воспалительных и аутоиммунных показаниях. Таким образом, один из аспектов данного изобретения относится к соединениям, композициям и способам лечения сердечно-сосудистых, воспалительных и аутоиммунных состояний, связанных с MCP-1 и CCR2.

[027] Таким образом, данное изобретение относится к соединениям, которые служат для ингибирования функции белка BET посредством связывания с бромодоменами, фармацевтическим композициям, содержащим одно или более из этих соединений, а также применению этих соединений или композиций в лечении и профилактике заболеваний и состояний, в том числе, без ограничения ими, рака, аутоиммунных и сердечно-сосудистых заболеваний. Соединения по данному изобретению определены Формулой Ia или Формулой IIa:



Формула Ia



Формула IIa

или представляют собой их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или гидраты,

где:

**A** выбирают из 5- или 6-членных моноциклических гетероциклов, сконденсированных с кольцом **B**;

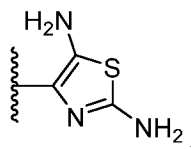


**R<sub>4</sub>** выбирают из 4-7-членных карбоциклов и гетероциклов; или, в альтернативном варианте, **R<sub>4</sub>** представляет собой 3-членный карбоцикл или гетероцикл;

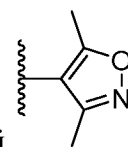
**D<sub>1</sub>** выбирают из 5-членных моноциклических карбоциклов и гетероциклов; или, в альтернативном варианте, **D<sub>1</sub>** представляет собой моноциклический гетероцикл, где **D<sub>1</sub>** присоединен к кольцу **B** через атом углерода, который является частью двойной связи;

при условии, если **R<sub>3</sub>** представляет собой водород и **A** представляет собой 5-

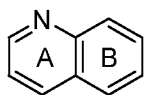
членное кольцо, то **D<sub>1</sub>** не может представлять собой



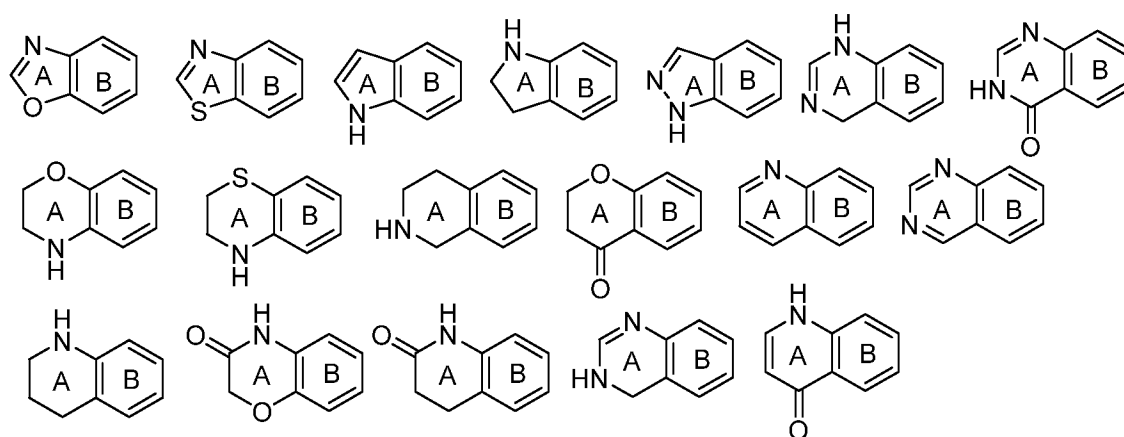
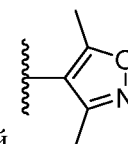
и при условии, если **D<sub>1</sub>** представляет собой и **R<sub>2</sub>** и **R<sub>3</sub>** представляют собой водород, и **R<sub>1</sub>** представляет собой –OMe, то бициклическое кольцо **A-B** не



представляет собой



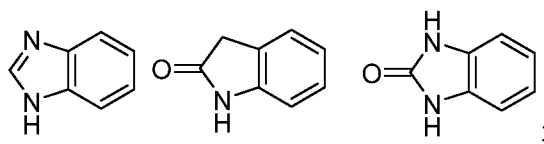
и при условии, если **D<sub>1</sub>** представляет собой и каждый из **R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>**, **R<sub>3</sub>** представляют собой водород, то бициклическое кольцо **A-B** не представляет собой



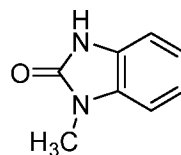
если кольцо **B** не замещено;

и при условии, если каждый из **R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>**, **R<sub>3</sub>** представляют собой водород, то бициклическое кольцо **A-B** не представляет собой



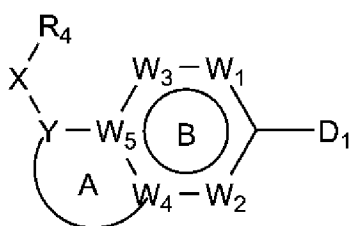


и при условии, если каждый из **R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>**, **R<sub>3</sub>** представляют собой водород, то

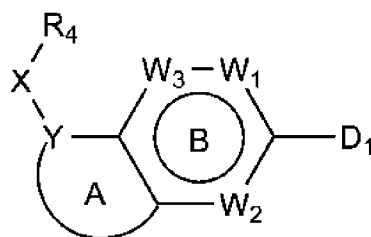


бициклическое кольцо **A-B** не представляет собой

**[028]** В некоторых вариантах реализации изобретения **A** представляет собой  
 5 пятичленное кольцо. В некоторых вариантах реализации изобретения **Y** представляет  
 собой N или C. В некоторых вариантах реализации изобретения **R<sub>1</sub>** и **R<sub>2</sub>** независимо  
 выбирают из водорода, дейтерия, алкила, -OH, -NH<sub>2</sub>, -тиоалкила, алкокси, кетона,  
 сложного эфира, карбоновой кислоты, мочевины, карбамата, амина, амида, галогена,  
 сульфона, сульфоксида, сульфида, сульфонида и -CN. В некоторых вариантах  
 10 реализации изобретения соединение Формулы Ia представляет собой соединение  
 Формулы Ib, то есть при этом **W<sub>4</sub>** и **W<sub>5</sub>** Формулы I оба представляют собой C.

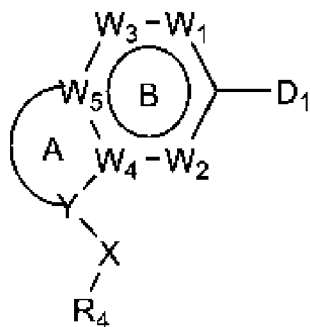


Формула Ia

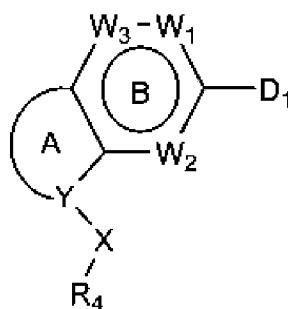


Формула Ib

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы Ia  
 15 представляет собой соединение Формулы Ib, то есть при этом **W<sub>4</sub>** и **W<sub>5</sub>** Формулы I оба  
 представляют собой C.



Формула IIa



Формула IIб

**[029]** В другом аспекте данного изобретения предлагается фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Pa и/или Формулы Pb, или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или гидрат, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

**[030]** В еще одном аспекте данного изобретения предлагается соединение Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Pa и/или Формулы Pb, или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль или гидрат, или фармацевтическая композиция, содержащая такое соединение, для применения в терапии, в частности, в лечении заболеваний или состояний, при которых показан ингибитор бромодомена.

**[031]** В еще одном аспекте данного изобретения предлагается соединение Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Pa и/или Формулы Pb, или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль или гидрат для изготовления лекарственного средства для лечения заболеваний или состояний, при которых показан ингибитор бромодомена.

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

**[032]** Подразумевается, что, при использовании в данном описании, следующие слова, фразы и символы, как правило, имеют значения, описанные ниже, за исключением случаев, когда контекст, в котором они используются, свидетельствует об ином. Следующие сокращения и термины имеют указанные значения по всему описанию.

**[033]** При использовании по тексту данного документа, термин "сердечно-сосудистое заболевание" относится к заболеваниям, расстройствам и состояниям сердца и системы кровообращения, которые опосредованы ингибированием ВЕТ.

Типовые сердечно-сосудистые заболевания, в том числе заболевания, связанные с повышенным уровнем холестерина или липидов, включают, без ограничения ими, острый коронарный синдром, стенокардию, артериосклероз, атеросклероз, атеросклероз сонных артерий, цереброваскулярную болезнь, церебральный инфаркт, застойную сердечную недостаточность, врожденный порок сердца, коронарную болезнь сердца, коронарную недостаточность, стабилизацию коронарных бляшек, дислипидемию, дислипопротеинемию, дисфункцию эндотелия, семейную гиперхолестеринемию, семейную комбинированную гиперлипидемию,

гипоальфалиппротеинемии, гипертриглицеридемию, гипербеталипопротеинемии, гиперхолестеринемии, гипертензию, гиперлипидемию, перемежающуюся хромоту, ишемию, ишемически-реперфузионное повреждение, ишемическую болезнь сердца, сердечную ишемию, метаболический синдром, мультиинфарктную деменцию, инфаркт миокарда, ожирение, заболевание периферических кровеносных сосудов, реперфузионное повреждение, рестеноз, атеросклероз почечных артерий, ревматическую болезнь сердца, инсульт, тромботическое нарушение, транзиторные ишемические атаки, а также липопротеиновые нарушения, связанные с болезнью Альцгеймера, ожирением, сахарным диабетом, синдромом Х, импотенцией, рассеянным склерозом, болезнью Паркинсона и воспалительными заболеваниями.

**[034]** При использовании по тексту данного документа, термин "воспалительные заболевания" относится к заболеваниям, расстройствам и состояниям, которые опосредованы ингибированием ВЕТ. Типовые воспалительные заболевания включают, без ограничения ими, артрит, астму, дерматит, псориаз, кистозный фиброз, посттрансплантационное позднее и хроническое отторжение солидных органов, рассеянный склероз, системную красную волчанку, воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунный диабет, диабетическую ретинопатию, диабетическую нефропатию, диабетическую васкулопатию, воспаление глаз, увеит, ринит, ишемически-реперфузионное повреждение, постангиопластический рестеноз, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), гломерулонефрит, болезнь Грейвса, пищевые аллергии, конъюнктивит, атеросклероз, коронарную недостаточность, стенокардию и заболевание малых артерий.

**[035]** При использовании по тексту данного документа, термин "рак" относится к заболеваниям, расстройствам и состояниям, которые опосредованы ингибированием ВЕТ. Типовые виды рака включают, без ограничения ими, хронический лимфоцитарный лейкоз и множественную миелому, фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому с фенотипом зародышевого центра, лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина, фолликулярные лимфомы и активированную, анапластическую крупноклеточную лимфому, нейробластому и первичную нейроэктодермальную опухоль, рабдомиосаркому, рак предстательной железы, рак молочной железы, NMC (NUT-срединную карциному), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый В-клеточный лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ), лимфому Беркитта, В-клеточную лимфому, меланому, недифференцированный лейкоз, множественную миелому, промиелоцитарный лейкоз

(ПМЛ), неходжкинскую лимфому, нейробластому, медуллобластому, карциному легкого (НМРЛ, МРЛ) и карциному толстой кишки.

**[036]** Термин "субъект" относится к животному, такому как млекопитающее, которое являлось объектом лечения, наблюдения или эксперимента или будет таковым. Способы, описанные в данном документе, могут применяться как в терапии человека, так и в ветеринарии. В одном варианте реализации изобретения субъектом является человек.

**[037]** При использовании по тексту данного документа, термин "лечение" или "лечить" относится к уменьшению интенсивности заболевания или расстройства, или по меньшей мере одного из его явных симптомов. В другом варианте реализации изобретения термин "лечение" или "лечить" относится к уменьшению интенсивности по меньшей мере одного измеримого физического показателя, не обязательно явного для пациента. В еще одном варианте реализации изобретения термин "лечение" или "лечить" относится к ингибированию прогрессирования заболевания или расстройства физически, например, стабилизация явного симптома, и/или физиологически, например, стабилизация физического показателя. В еще одном варианте реализации изобретения термин "лечение" или "лечить" относится к задержке начала заболевания или расстройства. Например, лечение расстройств, связанных с уровнем холестерина, может включать снижение уровня холестерина в крови.

**[038]** При использовании по тексту данного документа, термин "профилактика" или "предотвращение" относится к снижению риска приобретения данного заболевания или расстройства.

**[039]** Тире ("-"), которое находится не между двумя буквами или символами, используют для указания места присоединения заместителя. Например,  $-\text{CONH}_2$  присоединен через атом углерода.

**[040]** Под термином "необязательный" или "необязательно" подразумевают, что описанное далее событие или обстоятельство не обязательно должно иметь место, и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда их нет. Например, термин "необязательно замещенный арил" охватывает как "арил", так и "замещенный арил", как определено ниже. По отношению к любой группе, содержащей один или более заместителей, специалистам в данной области техники будет понятно, что такие группы не предназначены для введения

какой-либо замены или замещающих структур, которые являются пространственно непрактичными, невозможными с точки зрения синтеза и/или по сути нестабильными.

**[041]** При использовании по тексту данного документа, термин "гидрат" относится к кристаллической форме со стехиометрическим или нестехиометрическим количеством воды, включенной в кристаллическую структуру.

**[042]** Термин "алкенил", при использовании по тексту данного документа, относится к ненасыщенному линейному или разветвленному углеводороду, имеющему по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, такому как линейная или разветвленная группа с 2-8 атомами углерода, называемая в данном документе (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенил. Типовые алкенильные группы включают, без ограничения ими, винил, аллил, бутенил, пентенил, гексенил, бутаденил, пентаденил, гексаденил, 2-этилгексенил, 2-пропил-2-бутенил и 4-(2-метил-3-бутен)-пентенил.

**[043]** Термин "алкокси", при использовании по тексту данного документа, относится к алкильной группе, присоединенной к атому кислорода (-O-алкил-). "Алкокси" группы также включают алкенильную группу, присоединенную к атому кислорода ("алкенилокси"), или алкинильную группу, присоединенную к атому кислорода ("алкинилокси"). Типовые алкоксигруппы включают, без ограничения ими, алкильные, алкенильные или алкинильные группы с 1-8 атомами углерода, называемые в данном документе (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкокси. Типовые алкоксигруппы включают, без ограничения ими, метокси и этокси.

**[044]** Термин "алкил", при использовании по тексту данного документа, относится к насыщенному линейному или разветвленному углеводороду, такому как линейная или разветвленная группа с 1-8 атомами углерода, называемая в данном документе (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкил. Типовые алкильные группы включают, без ограничения ими, метил, этил, пропил, изопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, гептил и октил.

**[045]** Термин "алкинил", при использовании по тексту данного документа, относится к ненасыщенному линейному или разветвленному углеводороду, имеющему по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод, такому как линейная или разветвленная группа с 2-8 атомами углерода, называемая в данном документе (C<sub>2</sub>-

С<sub>8</sub>)алкинил. Типовые алкинильные группы включают, без ограничения ими, этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил, метилпропинил, 4-метил-1-бутинил, 4-пропил-2-пентинил и 4-бутил-2-гексинил.

**[046]** Термин "амид", при использовании по тексту данного документа, относится к форме  $-NR_aC(O)(R_b)-$  или  $-C(O)NR_bR_c$ , где  $R_a$ ,  $R_b$  и  $R_c$  каждый независимо выбирают из алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, циклоалкила, галогеналкила, гетероарила, гетероциклила и водорода. Амид может быть присоединен к другой группе через атом углерода, азота,  $R_b$  или  $R_c$ . Амид также может быть циклическим, например,  $R_b$  и  $R_c$  могут быть соединены с образованием 3-8-членного кольца, такого как 5- или 6-членное кольцо. Термин "амид" охватывает такие группы, как сульфонамид, мочевины, уреиды, карбаматы, карбаминовая кислота и их циклические варианты. Термин "амид" также охватывает амидную группу, присоединенную к карбоксильной группе, например, -амид- $COOH$  или соли, такие как -амид- $COONa$ , аминогруппу, присоединенную к карбоксильной группе (например, -амино- $COOH$  или соли, такие как -амино- $COONa$ ).

**[047]** Термин "амин" или "амино", при использовании по тексту данного документа, относится к форме  $-NR_dR_e$  или  $-N(R_d)R_e-$ , где  $R_d$  и  $R_e$  независимо выбирают из алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, карбамата, циклоалкила, галогеналкила, гетероарила, гетероцикла и водорода. Амино может быть присоединена к исходной молекулярной группе через атом азота. Амино также может быть циклической, например, любые два из  $R_d$  и  $R_e$  могут быть соединены вместе или с  $N$  с образованием 3-12-членного кольца (например, морфолино или пиперидинил). Термин амино также включает соответствующие соли четвертичного аммониевого основания любой аминогруппы. Типовые аминогруппы включают алкиламиногруппы, где по меньшей мере один из  $R_d$  или  $R_e$  представляет собой алкильную группу. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый  $R_d$  и  $R_e$  может быть необязательно замещен гидроксильной группой, галогеном, алкокси, сложным эфиром или амином.

**[048]** Термин "арил", при использовании по тексту данного документа, относится к моно-, би- или другой поликарбоциклической, ароматической кольцевой системе. Арильная группа может быть необязательно сконденсирована с одним или более кольцами, выбранными из арилов, циклоалкилов и гетероциклилов. Арильные группы по данному изобретению могут быть замещены группами, выбранными из алкокси, арилокси, алкила, алкенила, алкинила, амида, амино, арила, арилалкила, карбамата,

карбоксии, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, формила, галогена, галогеналкила, гетероарила, гетероциклила, гидроксиды, кетона, нитро, фосфата, сульфида, сульфонила, сульфоновой кислоты, сульфонамида и тиокетона. Типовые арильные группы включают, без ограничения ими, фенил, толил, антраценил, флуоренил, инденил, азуленил и нафтил, а также бензоконденсированные карбоциклические фрагменты, такие как 5,6,7,8-тетрагидронафтил. Типовые арильные группы также включают, без ограничения ими, моноциклическую ароматическую кольцевую систему, где кольцо содержит 6 атомов углерода, называемую в данном документе "(C<sub>6</sub>)арил".

10 **[049]** Термин "арилалкил", при использовании по тексту данного документа, относится к алкильной группе, имеющей по меньшей мере один арильный заместитель (например, -арил-алкил-). Типовые арилалкильные группы включают, без ограничения ими, арилалкилы, имеющие моноциклическую ароматическую кольцевую систему, при этом кольцо содержит 6 атомов углерода, называемые в данном документе

15 "(C<sub>6</sub>)арилалкил".

**[050]** Термин "карбамат", при использовании по тексту данного документа, относится к форме -R<sub>g</sub>OC(O)N(R<sub>h</sub>)-, -R<sub>g</sub>OC(O)N(R<sub>h</sub>)R<sub>i</sub>- или -OC(O)NR<sub>h</sub>R<sub>i</sub>, где каждый R<sub>g</sub>, R<sub>h</sub> и R<sub>i</sub> независимо выбирают из алкила, алкенила, алкинила, арила, арилалкила, циклоалкила, галогеналкила, гетероарила, гетероциклила и водорода. Типовые карбаматы включают, без ограничения ими, арилкарбаматы или гетероарильные карбаматы (например, где по меньшей мере один из R<sub>g</sub>, R<sub>h</sub> и R<sub>i</sub> независимо выбирают из арила или гетероарила, такого как пиридин, пиридазин, пиримидин и пиазин).

20

**[051]** Термин "карбоцикл", при использовании по тексту данного документа, относится к арильной или циклоалкильной группе.

25 **[052]** Термин "карбоксии", при использовании по тексту данного документа, относится к -COOH или ее соответствующим солям карбоновых кислот (например, -COONa). Термин карбоксии также включает "карбоксикарбонил", например, карбоксильную группу, присоединенную к карбонильной группе, например, -C(O)-COOH или соли, такие как -C(O)-COONa.

30 **[053]** Термин "циано", при использовании по тексту данного документа, относится к -CN.

**[054]** Термин "циклоалкокси", при использовании по тексту данного документа, относится к циклоалкильной группе, присоединенной к атому кислорода.

**[055]** Термин "циклоалкил", при использовании по тексту данного документа, относится к насыщенной или ненасыщенной циклической, бициклической или мостиковой бициклической углеводородной группе с 3-12 атомами углерода или 3-8 атомами углерода, называемой в данном документе "(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил", полученный из циклоалкана. Типовые циклоалкильные группы включают, без ограничения ими, циклогексаны, циклогексены, циклопентаны и циклопентены. Циклоалкильные группы могут быть замещены алкокси, арилокси, алкилом, алкенилом, алкинилом, амидом, амино, арилом, арилалкилом, карбаматом, карбокси, циано, циклоалкилом, сложным эфиром, простым эфиром, формилом, галогеном, галогеналкилом, гетероарилом, гетероциклилом, гидроксилом, кетоном, нитро, фосфатом, сульфидом, сульфинилом, сульфонилом, сульфоновой кислотой, сульфонамидом и тиокетоном. Циклоалкильные группы могут быть сконденсированы с другими циклоалкильными насыщенными или ненасыщенными, арильными или гетероциклическими группами.

**[056]** Термин "двухосновная карбоновая кислота", при использовании по тексту данного документа, относится к группе, содержащей по меньшей мере две группы карбоновых кислот, такие как насыщенные и ненасыщенные углеводородные двухосновные карбоновые кислоты и их соли. Типовые двухосновные карбоновые кислоты включают алкильные двухосновные карбоновые кислоты. Двухосновные карбоновые кислоты могут быть замещены алкокси, арилокси, алкилом, алкенилом, алкинилом, амидом, амино, арилом, арилалкилом, карбаматом, карбокси, циано, циклоалкилом, сложным эфиром, простым эфиром, формилом, галогеном, галогеналкилом, гетероарилом, гетероциклилом, водородом, гидроксилом, кетоном, нитро, фосфатом, сульфидом, сульфинилом, сульфонилом, сульфоновой кислотой, сульфонамидом и тиокетоном. Двухосновные карбоновые кислоты включают, без ограничения ими, янтарную кислоту, глутаровую кислоту, адипиновую кислоту, субериновую кислоту, себациновую кислоту, азелаиновую кислоту, малеиновую кислоту, фталевую кислоту, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, малоновую кислоту, фумаровую кислоту, (+)/(-)-яблочную кислоту, (+)/(-) винную кислоту, изофталевую кислоту и терефталевую кислоту. Двухосновные карбоновые кислоты дополнительно включают производные карбоновых кислот, такие как ангидриды, имидазы, гидразиды (например, янтарный ангидрид и сукцинимид).



**[057]** Термин "сложный эфир" относится к структуре  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)O-R_j-$ ,  $-R_kC(O)O-R_j-$  или  $-R_kC(O)O-$ , где O не связан с атомом водорода, а  $R_j$  и  $R_k$  могут быть независимо выбраны из алкокси, арилокси, алкила, алкенила, алкинила, амида, амина, арила, арилалкила, циклоалкила, простого эфира, галогеналкила, гетероарила и гетероциклила.  $R_k$  может представлять собой водород, но  $R_j$  не может представлять собой водород. Сложный эфир может быть циклическим, например, атом углерода и  $R_j$ , атом кислорода и  $R_k$ , или  $R_j$  и  $R_k$  могут быть соединены с образованием 3-12-членного кольца. Типовые сложные эфиры включают, без ограничения ими, алкиловые эфиры, где по меньшей мере один из  $R_j$  или  $R_k$  представляет собой алкил, такой как  $-O-C(O)$ -алкил,  $-C(O)$ -O-алкил- и  $-алкил-C(O)$ -O-алкил-. Типовые сложные эфиры также включают ариловые или гетероарильные эфиры, например, где по меньшей мере один из  $R_j$  или  $R_k$  представляет собой гетероарильную группу, такую как пиридин, пиридазин, пиримидин и пиазин, например, эфир никотинат. Типовые сложные эфиры также включают обратные эфиры, имеющие структуру  $-R_kC(O)O-$ , где атом кислорода связан с исходной молекулой. Типовые обратные эфиры включают сукцинат, D-аргининат, L-аргининат, L-лизинат и D-лизинат. Сложные эфиры также включают ангидриды карбоновых кислот и галогенангидриды.

**[058]** Термины "гало" или "галоген", при использовании по тексту данного документа, относятся к F, Cl, Br или I.

**[059]** Термин "галогеналкил", при использовании по тексту данного документа, относится к алкильной группе, замещенной одним или более атомами галогена. "Галогеналкилы" также охватывают алкенильные или алкинильные группы, замещенные одним или более атомами галогена.

**[060]** Термин "гетероарил", при использовании по тексту данного документа, относится к моно-, би- или поли-циклической, ароматической кольцевой системе, содержащей один или более гетероатомов, например, 1-3 гетероатома, таких как азот, кислород и сера. Гетероарилы могут быть замещены одним или более заместителями, в том числе алкокси, арилокси, алкилом, алкенилом, алкинилом, амидом, амином, арилом, арилалкилом, карбаматом, карбокси, циано, циклоалкилом, сложным эфиром, простым эфиром, формилом, галогеном, галогеналкилом, гетероарилом, гетероциклилом, гидроксилом, кетоном, нитро, фосфатом, сульфидом, сульфинилом, сульфонилом, сульфоновой кислотой, сульфонамидом и тиокетоном. Гетероарилы также могут быть сконденсированы с неароматическими кольцами. Иллюстративные примеры

гетероарильных групп включают, без ограничения ими, пиридинил, пиридазинил, пиримидил, пиразил, триазинил, пирролил, пиразолил, имидазолил, (1,2,3)- и (1,2,4)-триазолил, пиразинил, пиримидилил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, фурил, фенил, изоксазолил и оксазолил. Типовые гетероарильные группы

5 включают, без ограничения ими, моноциклическое ароматическое кольцо, где кольцо содержит 2-5 атомов углерода и 1-3 гетероатома, называемое в данном документе "(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)гетероарил".

**[061]** Термины "гетероцикл", "гетероциклил" или "гетероциклический", при использовании по тексту данного документа, относятся к насыщенному или

10 ненасыщенному 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членному кольцу, содержащему один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Гетероциклы могут быть ароматическими (гетероарилы) или неароматическими. Гетероциклы могут быть замещены одним или более заместителями, в том числе алкокси, арилокси, алкилом, алкенилом, алкинилом, амидом, амина, арилом, арилалкилом, карбаматом, карбокси,

15 циано, циклоалкилом, сложным эфиром, простым эфиром, формилом, галогеном, галогеналкилом, гетероарилом, гетероциклилом, гидроксилом, кетоном, нитро, фосфатом, сульфидом, сульфинилом, сульфонилом, сульфоновой кислотой, сульфонамидом и тиокетоном. Гетероциклы также включают бициклические, трициклические и тетрациклические группы, в которых любое из указанных выше

20 гетероциклических колец сконденсировано с одним или двумя кольцами, независимо выбранными из арилов, циклоалкилов и гетероциклов. Примеры гетероциклов включают акридинил, бензимидазолил, бензофурил, бензотиазолил, бензотиенил, бензоксазолил, биотинил, циннолинил, дигидрофурил, дигидроиндолил, дигидропиранил, дигидротиенил, дитиазолил, фурил, гомопиперидинил, имидазолидинил, имидазолинил,

25 имидазолил, индолил, изохинолил, изотиазолидинил, изотиазолил, изоксазолидинил, изоксазолил, морфолинил, оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолидинил, пиразинил, пиразолил, пиразолинил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пиримидил, пирролидинил, пирролидин-2-онил, пирролинил, пирролил, хинолинил, хиноксалоил, тетрагидрофурил,

30 тетрагидроизохинолил, тетрагидропиранил, тетрагидрохинолил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолидинил, тиазолил, тиенил, тиоморфолинил, тиопиранил и триазолил.

**[062]** Термины "гидрокси" и "гидроксил", при использовании по тексту данного документа, относятся к -ОН.

**[063]** Термин "гидроксиалкил", при использовании по тексту данного документа, относится к гидроксигруппе, присоединенной к алкильной группе.

**[064]** Термин "гидроксиарил", при использовании по тексту данного документа, относится к гидроксигруппе, присоединенной к арильной группе.

5 **[065]** Термин "кетон", при использовании по тексту данного документа, относится к структуре  $-C(O)-R_n$  (такой как ацетил,  $-C(O)CH_3$ ) или  $-R_n-C(O)-R_o$ . Кетон может быть присоединен к другой группе через  $R_n$  или  $R_o$ .  $R_n$  или  $R_o$  может представлять собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл или арил, или  $R_n$  или  $R_o$  могут быть соединены с образованием 3-12-членного кольца.

10 **[066]** Термин "сложный моноэфир", при использовании по тексту данного документа, относится к аналогу двухосновной карбоновой кислоты, при этом одна из карбоновых кислот функционализирует как сложный эфир, а другая карбоновая кислота представляет собой свободную карбоновую кислоту или соль карбоновой кислоты. Примеры сложных моноэфиров включают, без ограничения ими, сложные моноэфиры  
15 янтарной кислоты, глутаровой кислоты, адипиновой кислоты, субериновой кислоты, себаценовой кислоты, азелаиновой кислоты, щавелевой и малеиновой кислоты.

**[067]** Термин "фенил", при использовании по тексту данного документа, относится к 6-членному карбоциклическому ароматическому кольцу. Фенильная группа также может быть конденсирована с циклогексановым или цикlopentanовым кольцом.  
20 Фенил может быть замещен одним или более заместителями, в том числе алкокси, арилокси, алкилом, алкенилом, алкинилом, амидом, амином, арилом, арилалкилом, карбаматом, карбокси, циано, циклоалкилом, сложным эфиром, простым эфиром, формилом, галогеном, галогеналкилом, гетероарилем, гетероциклом, гидроксидом, кетоном, фосфатом, сульфидом, сульфинилом, сульфонилем, сульфоновой кислотой,  
25 сульфонамидом и тиокетоном.

**[068]** Термин "тиоалкил", при использовании по тексту данного документа, относится к алкильной группе, присоединенной к атому серы ( $-S$ -алкил-).

**[069]** "Алкильные", "алкенильные", "алкинильные", "алкоксильные", "амино" и "амидные" группы могут быть необязательно замещены или прерваны, или  
30 разветвлены по меньшей мере одной группой, выбранной из алкокси, арилокси, алкила, алкенила, алкинила, амида, амином, арила, арилалкила, карбамата, карбонила, карбокси, циано, циклоалкила, сложного эфира, простого эфира, формила, галогена,

галогеналкила, гетероарила, гетероциклила, гидрокси, кетона, фосфата, сульфида, сульфинила, сульфонила, сульфоновой кислоты, сульфонамида, тиокетона, уреидо и N. Заместители могут быть разветвлены с образованием замещенного или незамещенного гетероцикла или циклоалкила.

- 5 **[070]** При использовании по тексту данного документа, подходящая замена на необязательно замещенном заместителе относится к группе, которая не отменяет синтетическую или фармацевтическую полезность соединений по данному изобретению или промежуточных соединений, применяемых для их получения. Примеры подходящих замен включают, без ограничения ими: C<sub>1-8</sub> алкил, алкенил или алкинил; C<sub>1-</sub>  
 10 <sub>6</sub> арил, C<sub>2-5</sub> гетероарил; C<sub>3-7</sub> циклоалкил; C<sub>1-8</sub> алкокси; C<sub>6</sub> арилокси; -CN; -OH; оксо; гало, карбокси; amino, например, -NH(C<sub>1-8</sub> алкил), -N(C<sub>1-8</sub> алкил)<sub>2</sub>, -NH((C<sub>6</sub>)арил) или -N((C<sub>6</sub>)арил)<sub>2</sub>; формил; кетоны, например, -CO(C<sub>1-8</sub> алкил), -CO((C<sub>6</sub> арил) эфиры, такие как -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-8</sub> алкил) и -CO<sub>2</sub> (C<sub>6</sub> арил). Специалист в данной области техники может легко выбрать подходящую замену, основываясь на стабильности, а также фармакологической  
 15 и синтетической активности соединения по данному изобретению.

**[071]** Термин "фармацевтически приемлемый носитель", при использовании по тексту данного документа, относится к любым растворителям, дисперсионным средам, покрытиям, изотоническим и замедляющим абсорбцию агентам и тому подобному, которые подходят для фармацевтического введения. В данной области техники хорошо  
 20 известно применение таких сред и веществ в фармацевтически активных веществах. Данные композиции могут также содержать другие активные соединения, обеспечивающие возможность вспомогательных, дополнительных или улучшенных терапевтических функций.

**[072]** Термин "фармацевтически приемлемая композиция", при использовании по тексту данного документа, относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, составленное вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями.

**[073]** Термин "фармацевтически приемлемые пролекарственные препараты", при использовании по тексту данного документа, представляет те пролекарственные  
 30 препараты соединений по данному изобретению, которые, в пределах объема медицинской оценки, являются пригодными для применения в контакте с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, соразмерно приемлемому соотношению польза/риск, и

эффективными для их предполагаемого применения, а также цвиттерионные формы, где это возможно, соединений по данному изобретению. Обсуждение предлагается в публикации Higuchi *et al.*, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", *ACS Symposium Series*, Vol. 14 и в публикации Roche, E.B., ed. *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, обе из которых включены в данный документ посредством ссылки.

**[074]** Термин "фармацевтически приемлемая соль (соли)" относится к солям кислотных или основных групп, которые могут присутствовать в соединениях, применяемых в данных композициях. Соединения, входящие в данные композиции, которые являются основными по своей природе, способны образовывать широкий спектр солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые могут применяться в получении фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей таких основных соединений, представляют собой кислоты, образующие нетоксичные кислотно-аддитивные соли, то есть соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, в том числе, без ограничения ими, соли сульфата, цитрата, малата, ацетата, оксалата, хлорида, бромида, иодида, нитрата, сульфата, бисульфата, фосфата, кислого фосфата, изоникотината, ацетата, лактата, салицилата, цитрата, тартрата, олеата, танната, пантотената, битартрата, аскорбата, сукцината, малеата, гентизината, фумарата, глюконата, глюкароната, сахарата, формиата, бензоата, глутамата, метансульфоната, этансульфоната, бензолсульфоната, *n*-толуолсульфоната и памоата (то есть 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)). Соединения, входящие в данные композиции, которые содержат аминокислотный фрагмент, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами, в дополнение к упомянутым выше кислотам. Соединения, входящие в данные композиции, которые являются кислыми по своей природе, способны образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных металлов или щелочноземельных металлов и, в частности, соли кальция, магния, натрия, лития, цинка, калия и железа.

**[075]** Соединения по данному изобретению могут содержать один или более хиральных центров и/или двойных связей и, следовательно, существовать в виде стереоизомеров, таких как геометрические изомеры, энантиомеры или диастереомеры. Термин "стереоизомеры", при использовании по тексту данного документа, включает все геометрические изомеры, энантиомеры или диастереомеры. Эти соединения могут быть обозначены символами "R" или "S", в зависимости от конфигурации

заместителей вокруг стереогенного атома углерода. Данное изобретение охватывает различные стереоизомеры этих соединений и их смесей. Стереоизомеры включают энантиомеры и диастереомеры. Смеси энантиомеров или диастереомеров могут быть обозначены "(±)" в номенклатуре, но специалисту в данной области техники будет  
5 понятно, что структура может косвенным образом обозначать хиральный центр.

[076] Отдельные стереоизомеры соединений по данному изобретению могут быть синтезированы из коммерчески доступных исходных материалов, которые содержат асимметрические или стереогенные центры, или посредством получения рацемических смесей с последующими способами разделения, хорошо известными специалистам в  
10 данной области техники. Примерами этих способов разделения служат (1) присоединение смеси энантиомеров к хиральному вспомогательному элементу, разделение полученной смеси диастереомеров посредством перекристаллизации или хроматографии и освобождение оптически чистого продукта от вспомогательного элемента, (2) получение соли с применением оптически активного расщепляющего вещества или (3) прямое  
15 разделение смеси оптических энантиомеров на хиральных хроматографических колонках. Смеси стереоизомеров также могут быть разложены на их составные стереоизомеры с помощью хорошо известных методов, таких как хирально-фазовая газовая хроматография, хирально-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография, кристаллизация соединения в виде хирального солевого комплекса или кристаллизация соединения в  
20 хиральном растворителе. Стереоизомеры также могут быть получены из стереоизомерно чистых промежуточных соединений, реагентов и катализаторов с помощью хорошо известных методов асимметрического синтеза.

[077] Геометрические изомеры также могут существовать в соединениях по данному изобретению. Данное изобретение охватывает различные геометрические  
25 изомеры и их смеси, полученные в результате расположения заместителей вокруг двойной связи углерод-углерод или расположения заместителей вокруг карбоциклического кольца. Заместители вокруг двойной связи углерод-углерод обозначены как находящиеся в конфигурации "Z" или "E", при этом термины "Z" и "E" используются в соответствии со стандартами ИЮПАК. Если не указано иное,  
30 структуры, изображающие двойные связи, охватывают как E, так и Z изомеры.

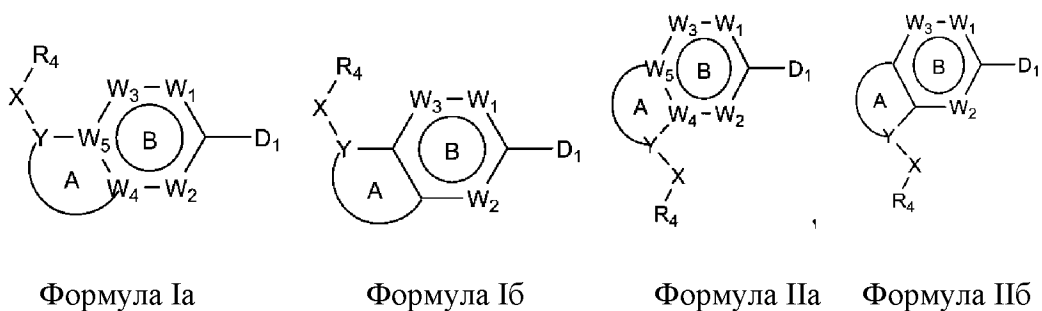
[078] В альтернативном варианте заместители вокруг двойной связи углерод-углерод могут называться "цис" или "транс", где "цис" представляет заместители на той же стороне двойной связи, а "транс" представляет заместители на противоположных сторонах двойной связи. Расположения заместителей вокруг

карбоциклического кольца обозначены как "цис" или "транс". Термин "цис" представляет заместители на той же стороне плоскости кольца, а термин "транс" представляет заместители на противоположных сторонах плоскости кольца. Смеси соединений, в которых заместители расположены как на одной, так и на противоположных сторонах плоскости кольца, обозначены как "цис/транс".

**[079]** Соединения, описанные в данном документе, могут существовать в виде таутомеров, и обе таутомерные формы рассматриваются как входящие в объем данного изобретения, даже если в описании приведена всего лишь одна таутомерная структура.

### ТИПОВЫЕ ВАРИАНТЫ РЕАЛИЗАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**[080]** Данное изобретение относится к соединениям и фармацевтической композиции, содержащей одно или более из этих соединений, при этом структура соединения определена Формулой Ia, Формулой Ib, Формулой Ia и/или Формулой Ib:

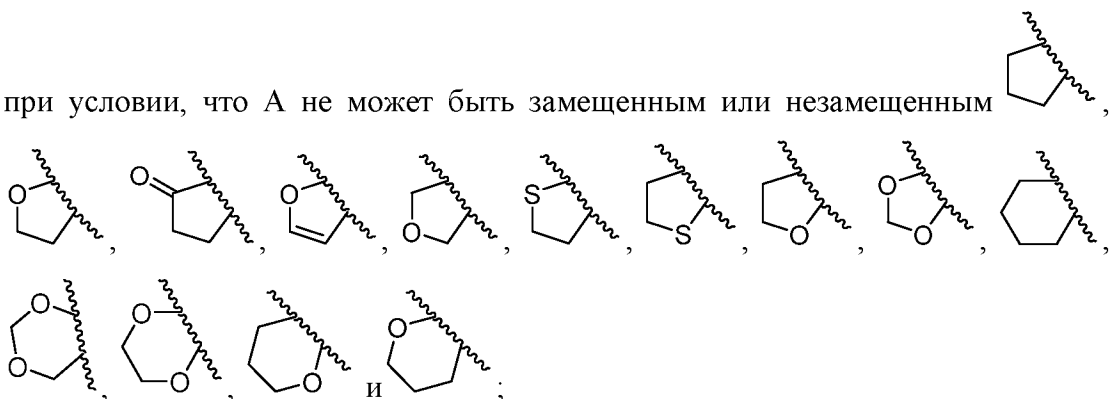


или представляет собой их стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или гидрат,

где:

**A** выбирают из необязательно замещенных 5- или 6-членных моноциклических гетероциклов, сконденсированных с кольцом **B**,

при условии, что **A** не может быть замещенным или незамещенным



**B** представляет собой шестичленный ароматический карбоцикл или гетероцикл;

**Y** выбирают из N и C;

**W<sub>1</sub>** выбирают из N и CR<sub>1</sub>;

**W<sub>2</sub>** выбирают из N и CR<sub>2</sub>;

5 **W<sub>3</sub>** выбирают из N и CR<sub>3</sub>;

**W<sub>4</sub>** и **W<sub>5</sub>**, если они присутствуют, независимо выбирают из N, CH и C;

**W<sub>1</sub>**, **W<sub>2</sub>** и **W<sub>3</sub>** могут быть одинаковыми или отличными друг от друга;

10 **X** выбирают из -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -C(O)-, -C(O)CH<sub>2</sub>-, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(O)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)O-, -C(O)S-, -C(O)NHCH<sub>2</sub>-, -C(O)OCH<sub>2</sub>-, -C(O)SCH<sub>2</sub>-, -CH(OH)- и -CH(CH<sub>3</sub>)-, где один или более атомов водорода могут быть независимо замещены дейтерием, гидроксигруппой, метилом, галогеном, -CF<sub>3</sub>, кетоном, и где S может быть окислена до сульфоксида или сульфона;

**R<sub>4</sub>** выбирают из 3-7-членных карбоциклов и гетероциклов;

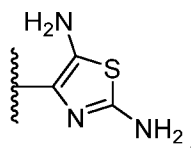
15 **D<sub>1</sub>** выбирают из 5-членных моноциклических гетероциклов, где **D<sub>1</sub>** присоединен к кольцу **B** через атом углерода, который является частью двойной связи в кольце **D<sub>1</sub>**.

**R<sub>1</sub>** и **R<sub>2</sub>** независимо выбирают из водорода, дейтерия, алкила, -OH, -NH<sub>2</sub>, -тиоалкила, алкокси, кетона, сложного эфира, карбоновой кислоты, мочевины, карбамата, амина, амида, галогена, сульфона, сульфоксида, сульфида, сульфонамида и -CN;

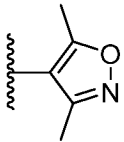
20 **R<sub>3</sub>** выбирают из водорода, -NH<sub>2</sub>, -CN, -N<sub>3</sub>, галогена, дейтерия, -NO<sub>2</sub>, -OMe, -OEt, -NHC(O)Me, NHSO<sub>2</sub>Me, циклоамино, циклоамидо, -OH, -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>Et, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub> и -C(O)OMe;

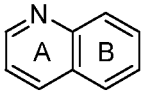
при условии, если **R<sub>3</sub>** представляет собой водород и **A** представляет собой 5-

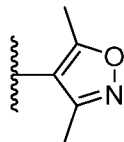
членное кольцо, то **D<sub>1</sub>** не может представлять собой

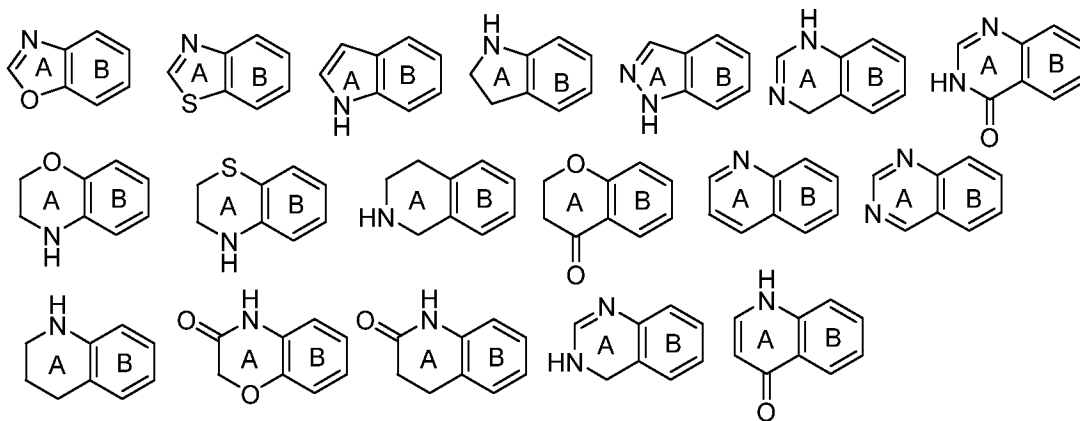




и при условии, если **D<sub>1</sub>** представляет собой  и **R<sub>2</sub>** и **R<sub>3</sub>** представляют собой водород, и **R<sub>1</sub>** представляет собой –OMe, то бициклическое кольцо **A-B** не

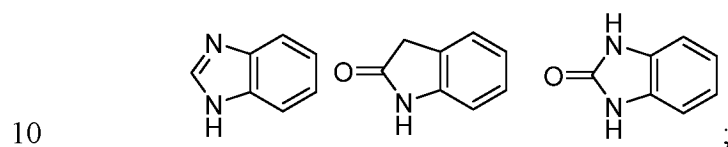
представляет собой  ;

5 и при условии, если **D<sub>1</sub>** представляет собой  и каждый из **R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>**, **R<sub>3</sub>** представляют собой водород, то бициклическое кольцо **A-B** не представляет собой

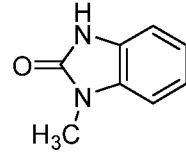


если кольцо **B** не замещено;

и при условии, если каждый из **R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>**, **R<sub>3</sub>** представляют собой водород, то бициклическое кольцо **A-B** не представляет собой



и при условии, если каждый из **R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>**, **R<sub>3</sub>** представляют собой водород, то

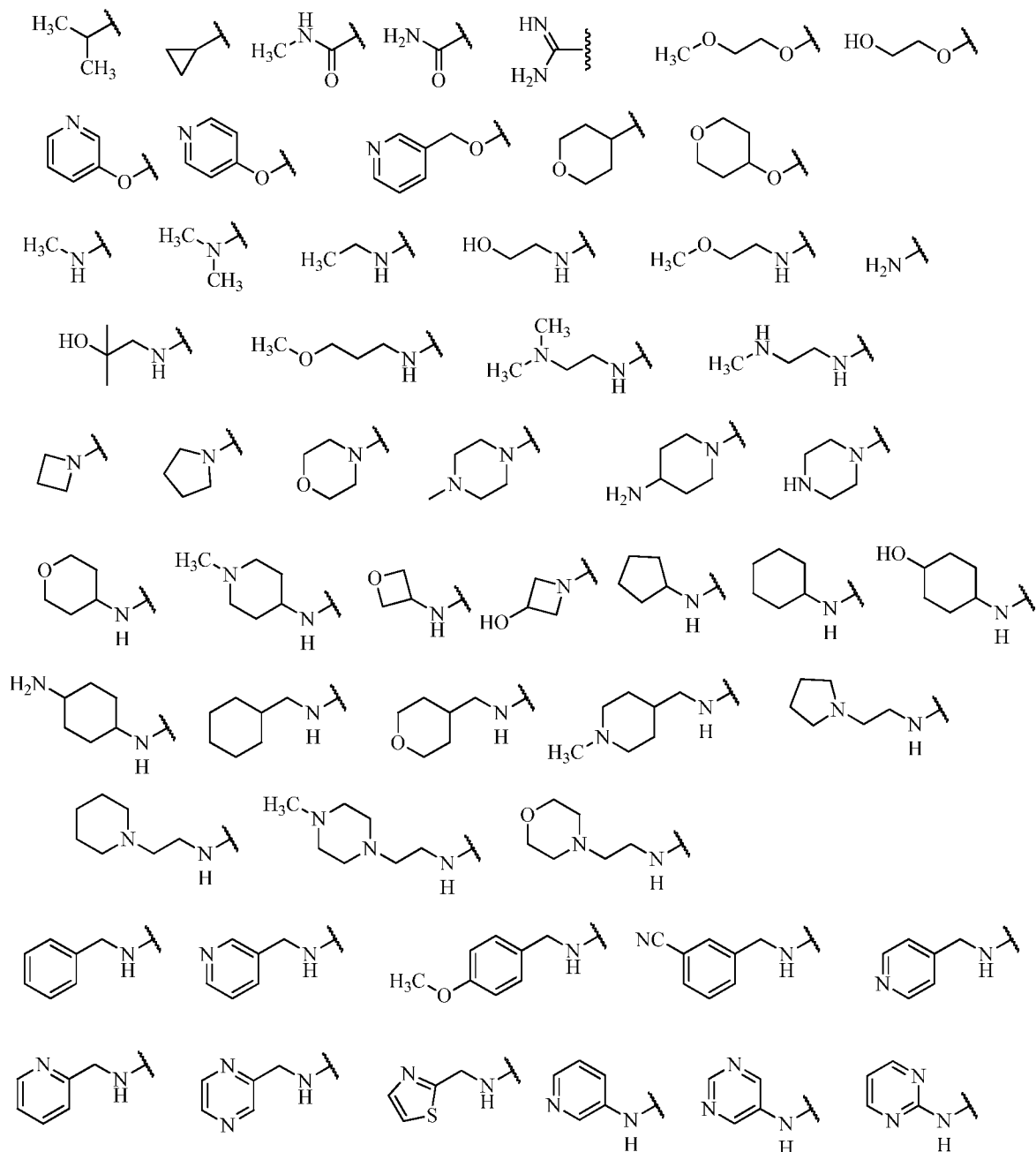
бициклическое кольцо **A-B** не представляет собой  .

[081] В некоторых вариантах реализации изобретения кольцо **A** в соединении любой из Формул Ia, Ib, Ia, Ib, или его стереоизомере или таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате необязательно замещено **Z**, при этом **Z**

15

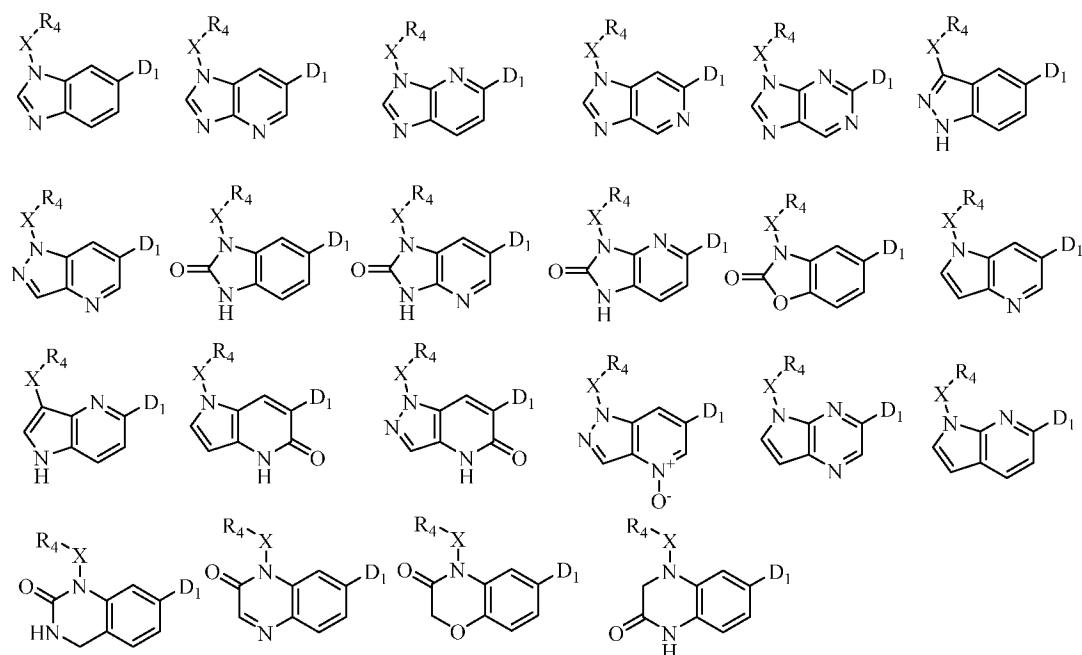
выбирают из водорода, дейтерия,  $-NH_2$ , amino (такого как  $-NH(C_1-C_5)$ ,  $-N(C_1-C_5)_2$ ,  $-NHR$ ,  $-NHBn$ ,  $-NH$ -пиридил,  $-NH$ -гетероцикл( $C_4-C_6$ ),  $-NH$ -карбоцикл( $C_4-C_6$ )), алкила ( $C_1-C_6$ ), тиоалкила( $C_1-C_6$ ), алкенила( $C_1-C_6$ ) и алкокси( $C_1-C_6$ ). В некоторых вариантах реализации изобретения Z выбирают из

$-Me$ ,  $-CF_3$ ,  $-Et$ ,  $CH_3CH_2O-$ ,  $CF_3CH_2-$ ,  $-SMe$ ,  $-SOMe$ ,  $-SO_2Me$ ,  $-CN$ ,



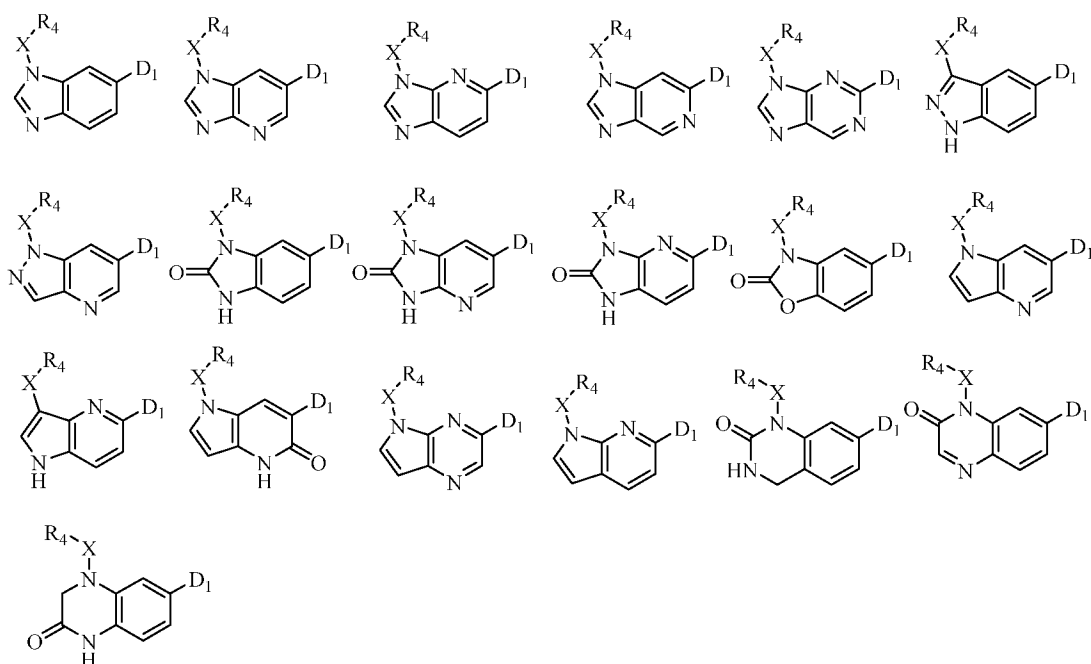
5

**[082]** В некоторых вариантах реализации изобретения соединения любой из Формул Ia, Ib, Ia, Ib, или их стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или гидрат выбирают из



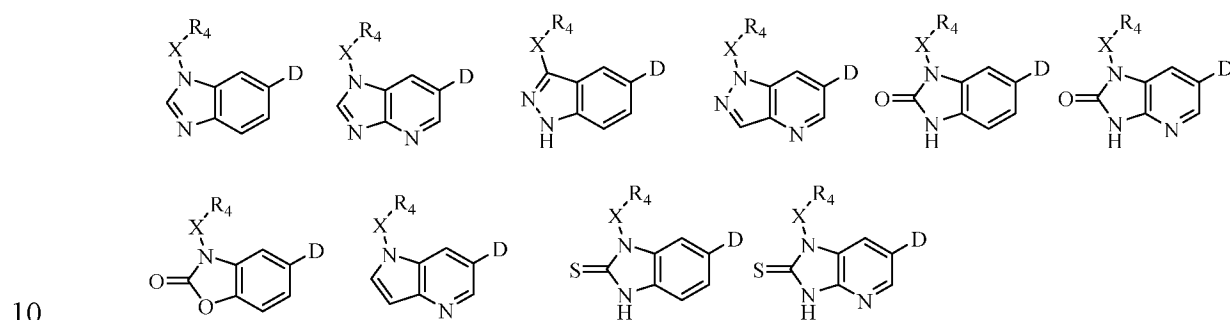
которые могут быть необязательно замещены группами, независимо выбранными из водорода, дейтерия,  $-NH_2$ , amino (такого как  $NH(C_1-C_5)$ , карбоцикл  $(C_1-C_5)_2$ ,  $-NHPh$ ,  $-NHVn$ ,  $-NH$ -пиридил,  $-NH$ -гетероцикл( $C_4-C_6$ ),  $-NH$ -карбоцикл( $C_4-C_6$ )), гетероцикла( $C_4-C_6$ ), карбоцикла( $C_4-C_6$ ), галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-CF_3$ , алкила( $C_1-C_6$ ), тиалкила( $C_1-C_6$ ), алкенила( $C_1-C_6$ ) и алкокси( $C_1-C_6$ ); при этом **X**, **R<sub>4</sub>** и **D<sub>1</sub>** являются такими, как

**[083]** В некоторых вариантах реализации изобретения соединения любой из Формул Ia, Ib, Pa, Pb, или их стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или гидрат выбирают из



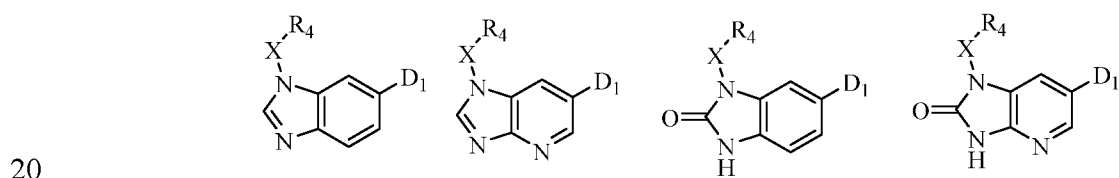
которые могут быть необязательно замещены группами, независимо выбранными из водорода, дейтерия,  $-NH_2$ , amino (такого как  $-NH(C_1-C_5)$ ,  $-N(C_1-C_5)_2$ ,  $-NHPh$ ,  $-NHBn$ ,  $-NH$ -пиридил,  $-NH$ -гетероцикл( $C_4-C_6$ ),  $-NH$ -карбоцикл( $C_4-C_6$ )), гетероцикла( $C_4-C_6$ ), карбоцикла( $C_4-C_6$ ), галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-CF_3$ , алкила( $C_1-C_6$ ), тиаалкила( $C_1-C_6$ ), алкенила( $C_1-C_6$ ) и алкокси( $C_1-C_6$ ); при этом **X**, **R<sub>4</sub>** и **D<sub>1</sub>** являются такими, как

**[084]** В некоторых вариантах реализации изобретения соединения любой из Формул Ia, Ib, Ia, Ib, Ia, Ib, или их стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или гидрат выбирают из



которые могут быть необязательно замещены группами, независимо выбранными из водорода, дейтерия,  $-NH_2$ , amino (такого как  $-NH(C_1-C_5)$ ,  $-N(C_1-C_5)_2$ ,  $-NHPh$ ,  $-NHBn$ ,  $-NH$ -пиридил,  $-NH$ -гетероцикл( $C_4-C_6$ ),  $-NH$ -карбоцикл( $C_4-C_6$ )), гетероцикла( $C_4-C_6$ ), карбоцикла( $C_4-C_6$ ), галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-CF_3$ , алкила( $C_1-C_6$ ), тиаалкила( $C_1-C_6$ ), алкенила( $C_1-C_6$ ) и алкокси( $C_1-C_6$ ); при этом **X**, **R<sub>4</sub>** и **D<sub>1</sub>** являются такими, как

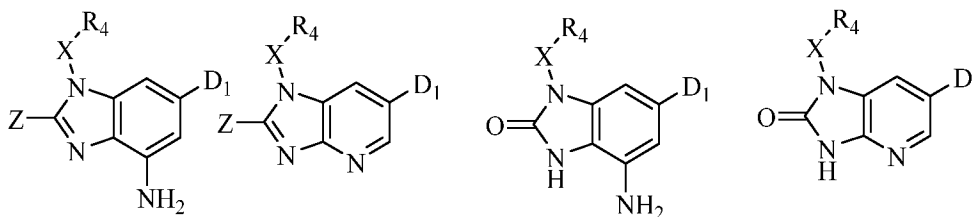
**[085]** В некоторых вариантах реализации изобретения соединения любой из Формул Ia, Ib, Ia, Ib, Ia, Ib, или их стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или гидрат выбирают из



которые могут быть необязательно замещены группами, независимо выбранными из водорода, дейтерия,  $-NH_2$ , amino (такого как  $-NH(C_1-C_5)$ ,  $-N(C_1-C_5)_2$ ,  $-NHPh$ ,  $-NHBn$ ,  $-NH$ -пиридил,  $-NH$ -гетероцикл( $C_4-C_6$ ),  $-NH$ -карбоцикл( $C_4-C_6$ )), гетероцикла( $C_4-C_6$ ), карбоцикла( $C_4-C_6$ ), галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-CF_3$ , алкила( $C_1-C_6$ ), тиаалкила( $C_1-C_6$ ), алкенила( $C_1-C_6$ ) и алкокси( $C_1-C_6$ ); при этом **X**, **R<sub>4</sub>** и **D<sub>1</sub>** являются такими, как

карбоцикла(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), галогена, -CN, -OH, -CF<sub>3</sub>, алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), тиаалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), алкенила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) и алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); при этом определения **X**, **R<sub>4</sub>** и **D<sub>1</sub>** являются такими, как определено для любого из вариантов реализации, описанных в данном документе.

**[086]** В некоторых вариантах реализации изобретения соединения любой из Формул 5 Ia, Ib, IIa, IIb, или их стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или гидрат выбирают из



где **Z** выбирают из водорода, дейтерия, -NH<sub>2</sub>, amino (такого как -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NHPh, -NHbп, -NH-пиридил, -NH-гетероцикл (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-карбоцикл(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)), алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), тиаалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), алкенила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) и алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); карбоксила;

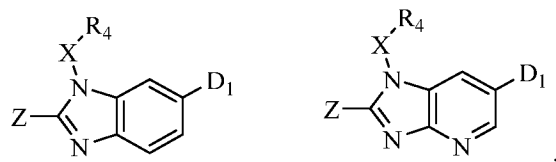


**X** выбирают из -CH<sub>2</sub>- и -CH(CH<sub>3</sub>)-; и

**R<sub>4</sub>** представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное группами, независимо выбранными из одной или более групп, независимо выбранных из дейтерия, алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), галогена, -CF<sub>3</sub>, CN и -тиоалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), где каждый алкил, алкокси и тиаалкил может быть необязательно замещен F, Cl или Br.

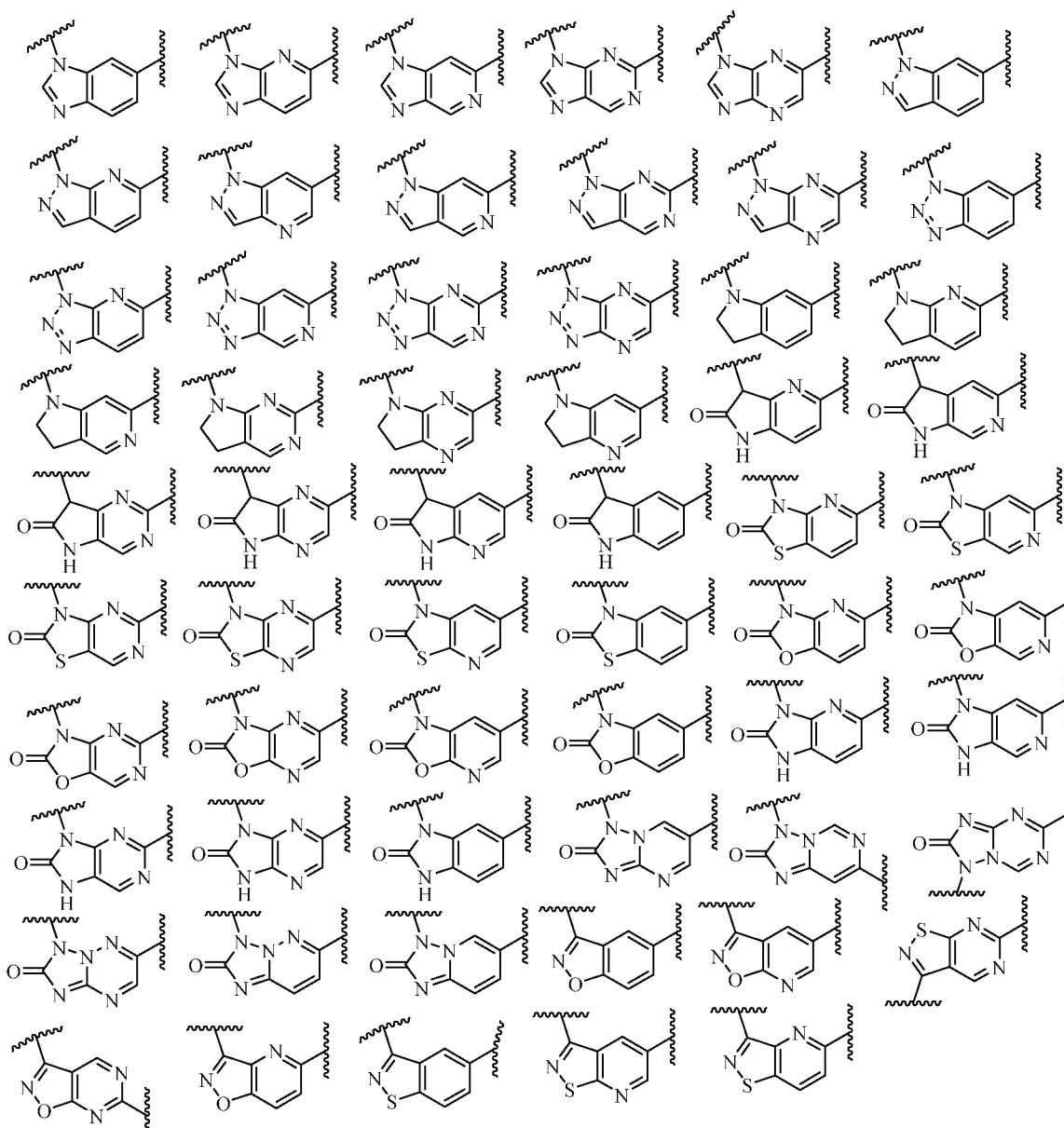
**[087]** В некоторых вариантах реализации изобретения **R<sub>4</sub>** представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное одним или более алкилом(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), выбранным из метила, этила, пропила, изопропила и бутила; алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), выбранным из метокси, этокси и изопропокси; галогеном, выбранным из F и Cl; и тиаалкилом(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), выбранным из -SMe, -SEt, -SPr и -Sbu.

**[088]** В некоторых вариантах реализации изобретения бициклическое кольцо A-B в соединении любой из Формул Ia, Ib, IIa, IIb, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из

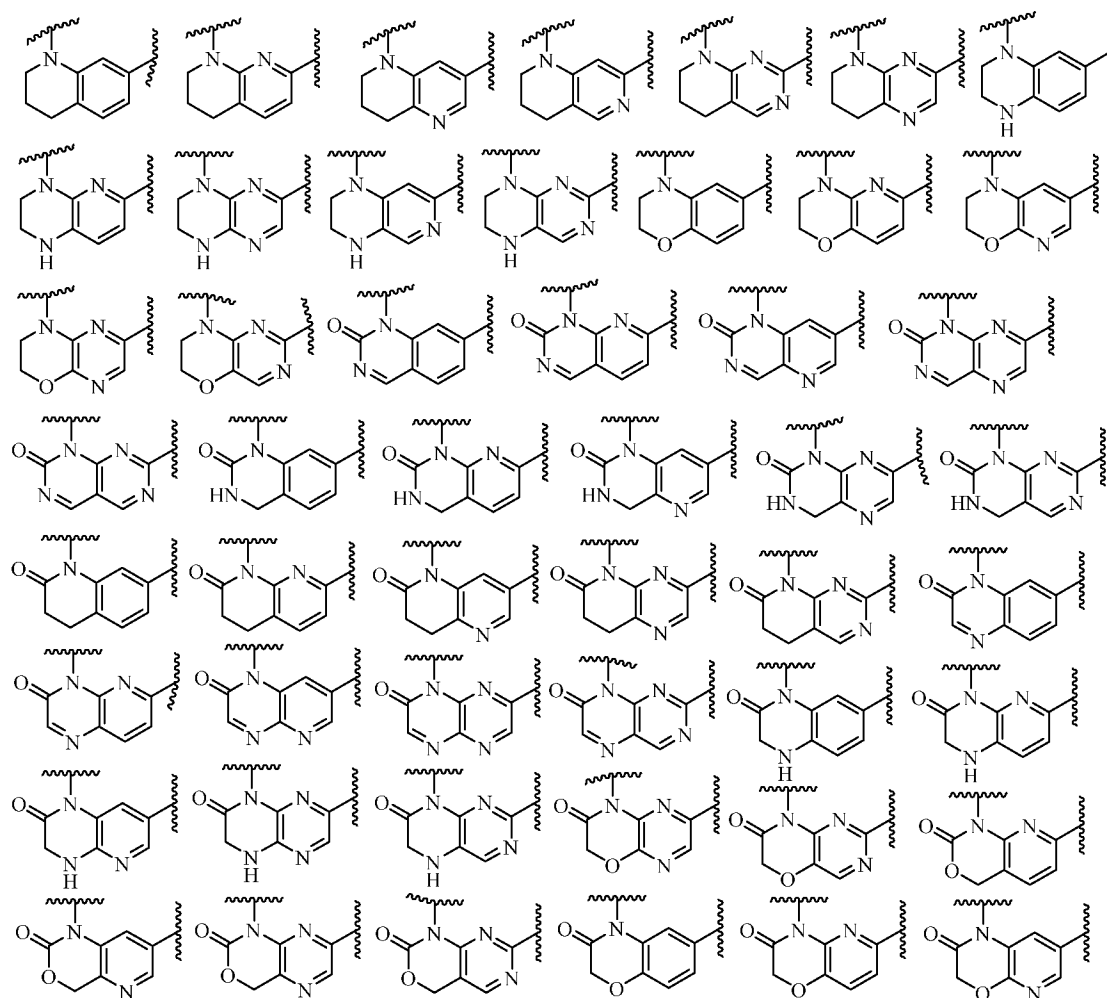


где Z выбирают из водорода, дейтерия,  $-\text{NH}_2$ , amino (такого как  $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_5)$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_5)_2$ ,  $-\text{NHPh}$ ,  $-\text{NHВп}$ ,  $-\text{NH}$ -пиридил,  $-\text{NH}$ -гетероцикл( $\text{C}_4-\text{C}_6$ ),  $-\text{NH}$ -карбоцикл( $\text{C}_4-\text{C}_6$ )), алкила( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ), тиалкила( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ), алкенила( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) и алкокси( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ).

5 [089] В некоторых вариантах реализации изобретения бициклическое кольцо **A-B** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Па и Формулы Пб, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из



[090] В некоторых вариантах реализации изобретения бициклическое кольцо **A-B** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Па и Формулы Пб, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из, без ограничения ими

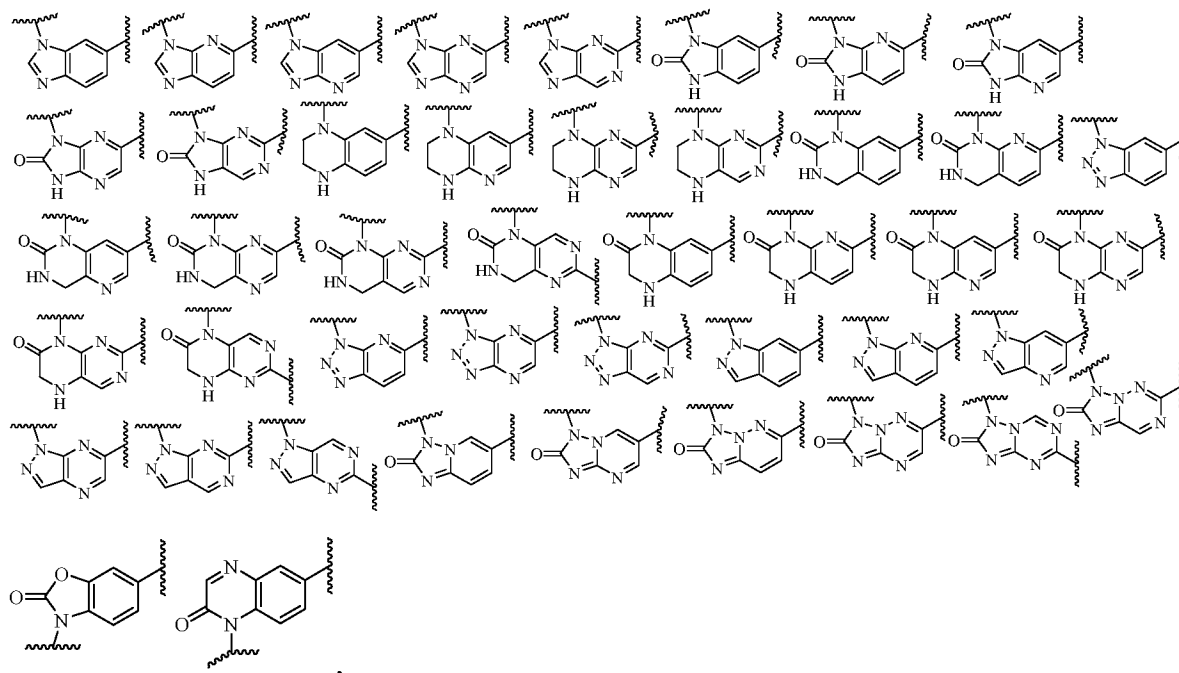


5

которые могут быть необязательно замещены группами, независимо выбранными из водорода, дейтерия,  $-NH_2$ , amino (такого как  $-NH(C_1-C_5)$ ,  $-N(C_1-C_5)_2$ ,  $-NHPh$ ,  $-NHBn$ ,  $-NH$ -пиридил,  $-NH$ -гетероцикл( $C_4-C_7$ ),  $-NH$ -карбоцикл( $C_4-C_7$ )), гетероцикла( $C_4-C_7$ ), карбоцикла( $C_4-C_7$ ), галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-CF_3$ , сульфона, сульфоксида, алкила( $C_1-C_6$ ), тиаалкила( $C_1-C_6$ ), алкенила( $C_1-C_6$ ), алкокси( $C_1-C_6$ ), кетона( $C_1-C_6$ ), сложного эфира, мочевины, карбоновой кислоты, карбамата, амида( $C_1-C_6$ ), оксо и тио-оксо.

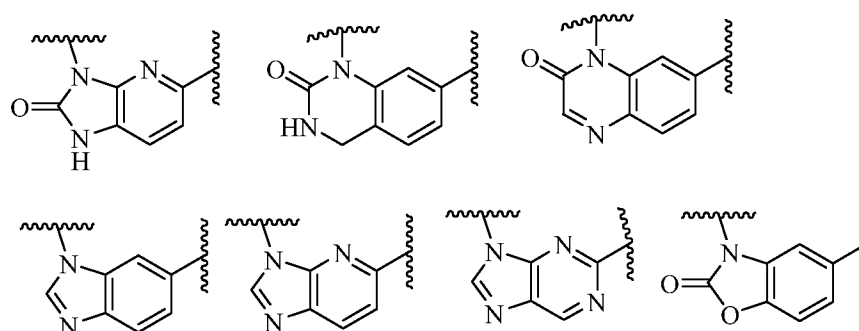
10

[091] В некоторых вариантах реализации любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Па и Формулы Пб, или их стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата бициклическое кольцо **A-B** выбирают из



которые могут быть необязательно замещены группами, независимо выбранными из  
водорода, дейтерия,  $-NH_2$ , amino (такого как  $-NH(C_1-C_5)$ ,  $-N(C_1-C_5)_2$ ,  $-NHPh$ ,  $-NHBn$ , -  
5  $NH$ -пиридил,  $-NH$ -гетероцикл( $C_4-C_7$ ),  $-NH$ -карбоцикл( $C_4-C_7$ )), гетероцикла( $C_4-C_7$ ),  
карбоцикла( $C_4-C_7$ ), галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-CF_3$ , сульфона, сульфоксида, алкила( $C_1-C_6$ ),  
тиоалкила( $C_1-C_6$ ), алкенила( $C_1-C_6$ ), алкокси( $C_1-C_6$ ), кетона( $C_1-C_6$ ), сложного эфира,  
мочевины, карбоновой кислоты, карбамата, амида( $C_1-C_6$ ), оксо и тио-оксо.

[092] В некоторых вариантах реализации изобретения бициклическое кольцо **A-B** в  
10 соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Pa и Формулы Pb, или его  
стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из

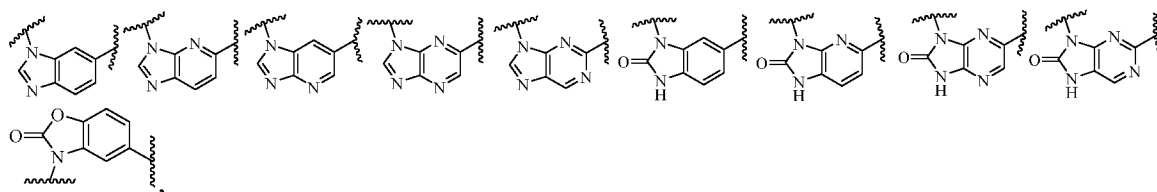


которые могут быть необязательно замещены группами, независимо выбранными из  
водорода, дейтерия,  $-NH_2$ , amino (такого как  $-NH(C_1-C_5)$ ,  $-N(C_1-C_5)_2$ ,  $-NHPh$ ,  $-NHBn$ , -  
15  $NH$ -пиридил,  $-NH$ -гетероцикл( $C_4-C_7$ ),  $-NH$ -карбоцикл( $C_4-C_7$ )), гетероцикла( $C_4-C_7$ ),  
карбоцикла( $C_4-C_7$ ), галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-CF_3$ , сульфона, сульфоксида, алкила( $C_1-C_6$ ),



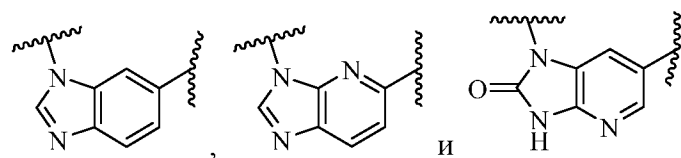
тиоалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), алкенила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), кетона(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), сложного эфира, мочевины, карбоновой кислоты, карбамата, амида(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), оксо и тио-оксо.

**[093]** В некоторых вариантах реализации изобретения бициклическое кольцо **A-B** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Па и Формулы Пб, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из



которые могут быть необязательно замещены группами, независимо выбранными из водорода, дейтерия, -NH<sub>2</sub>, amino (такого как -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NHPh, -NHBn, -NH-пиридил, -NH-гетероцикл(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), -NH-карбоцикл(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)), гетероцикла(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), карбоцикла(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), галогена, -CN, -OH, -CF<sub>3</sub>, сульфона, сульфоксида, сульфонамида, алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), тиоалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), алкенила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), кетона(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), сложного эфира, мочевины, карбоновой кислоты, карбамата, амида(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), оксо и тио-оксо.

**[094]** В некоторых вариантах реализации изобретения бициклическое кольцо **A-B** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Па и Формулы Пб, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из

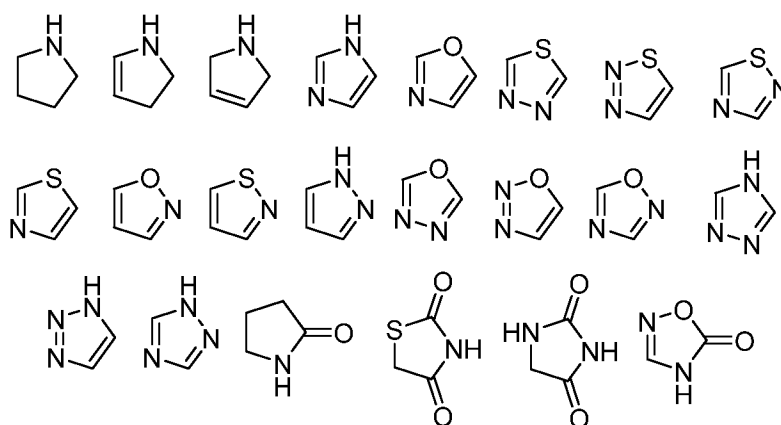


, которые могут быть необязательно замещены группами, независимо выбранными из водорода, дейтерия, -NH<sub>2</sub>, amino (такого как -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NHPh, -NHBn, -NH-пиридил, -NH-гетероцикл(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), -NH-карбоцикл(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)), гетероцикла(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), карбоцикла(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), галогена, -CN, -OH, -CF<sub>3</sub>, сульфона, сульфоксида, сульфонамида, алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), тиоалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), алкенила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), кетона(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), сложного эфира, мочевины, карбоновой кислоты, карбамата, амида(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), оксо и тио-оксо.

**[095]** В некоторых вариантах реализации изобретения кольцо **A** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Па и Формулы Пб, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из 5-членных гетероциклов, сконденсированных с кольцом **B**.

[096] В некоторых вариантах реализации изобретения **Y** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Pa и Формулы Pb, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате представляет собой азот.

5 [097] В некоторых вариантах реализации изобретения **D<sub>1</sub>** в соединении любой из Формулы I, Формулы Ia или Формулы II, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из 5-членного моноциклического гетероцикла, такого как, без ограничения ими:



10 который необязательно замещен водородом, дейтерием, алкилом(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как метил, этил, пропил, изопропил, бутил), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как метокси, этокси, изопропокси), amino (таким как -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NHEt, -NH<sub>i</sub>Pr, -NHBu -NMe<sub>2</sub>, NMeEt, -NEt<sub>2</sub>, -NEtBu, -NHC(O)NH-алкил), галогеном (таким как F, Cl), амидом (таким как -NHC(O)Me, -NHC(O)Et, -C(O)NHMe, -C(O)NEt<sub>2</sub>, -C(O)N<sub>i</sub>Pr), -CF<sub>3</sub>, CN, -N<sub>3</sub>, кетоном (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как ацетил, -C(O)Et, -C(O)Pr), -S(O)алкилом(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как -S(O)Me, -S(O)Et), -SO<sub>2</sub>алкилом(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>Et, -SO<sub>2</sub>Pr), -тиоалкилом(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как -SMe, -SEt, -SP<sub>r</sub>, -SBu), -COOH и/или сложным эфиром (таким как -C(O)OMe, -C(O)OEt, -C(O)OBu), каждый из которых может быть необязательно замещен водородом, F, Cl, Br, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -OMe, -SMe, оксо и/или тио-оксо.

15

[098] В некоторых вариантах реализации изобретения **D<sub>1</sub>** в соединении любой из Формул Ia, Ib, Pa или Pb, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате представляет собой моноциклический гетероцикл, необязательно замещенный водородом, дейтерием, алкилом(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как метил, этил, пропил, изопропил, бутил), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как метокси, этокси, изопропокси), amino (таким как -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NHEt, -NH<sub>i</sub>Pr, -NHBu -NMe<sub>2</sub>, NMeEt, -

20

NEt<sub>2</sub>, -NEtBu, -NHC(O)NH-алкил), галогеном (таким как F, Cl), амидом (таким как -NHC(O)Me, -NHC(O)Et, -C(O)NHMe, -C(O)NEt<sub>2</sub>, -C(O)NiPr), -CF<sub>3</sub>, CN, -N<sub>3</sub>, кетоном (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как ацетил, -C(O)Et, -C(O)Pr), -S(O)алкилом(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как -S(O)Me, -S(O)Et), -SO<sub>2</sub>алкилом(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>Et, -SO<sub>2</sub>Pr), -тиоалкилом(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как -SMe, -SEt, -SPr, -SBu), -COOH и/или сложным эфиром (таким как -C(O)OMe, -C(O)OEt, -C(O)OBu), каждый из которых может быть необязательно замещен водородом, F, Cl, Br, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -OMe, -SMe, оксо и/или тио-оксо.

**[099]** В некоторых вариантах реализации изобретения **D<sub>1</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы IIa и Формулы IIб, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из 5-членного моноциклического гетероцикла, содержащего один атом кислорода и один или два атома азота, где гетероцикл присоединен к остальной части молекулы через связь углерод-углерод, и который необязательно замещен водородом, дейтерием, алкилом(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как метил, этил, пропил, изопропил, бутил), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как метокси, этокси, изопропокси), amino (таким как -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NHEt, -NHiPr, -NHBu -NMe<sub>2</sub>, NMeEt, -NEt<sub>2</sub>, -NEtBu, -NHC(O)NH-алкил), галогеном (таким как F, Cl), амидом (таким как -NHC(O)Me, -NHC(O)Et, -C(O)NHMe, -C(O)NEt<sub>2</sub>, -C(O)NiPr), -CF<sub>3</sub>, CN, -N<sub>3</sub>, кетоном (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как ацетил, -C(O)Et, -C(O)Pr), -S(O)алкилом(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как -S(O)Me, -S(O)Et), -SO<sub>2</sub>алкилом(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>Et, -SO<sub>2</sub>Pr), -тиоалкилом(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как -SMe, -SEt, -SPr, -SBu), -COOH и/или сложным эфиром (таким как -C(O)OMe, -C(O)OEt, -C(O)OBu), каждый из которых может быть необязательно замещен водородом, F, Cl, Br, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -OMe, -SMe, оксо и/или тио-оксо.

**[0100]** В некоторых вариантах реализации изобретения **D<sub>1</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы IIa и Формулы IIб, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате представляет собой изоксазол, необязательно замещенный водородом, дейтерием, алкилом(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как метил, этил, пропил, изопропил, бутил), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как метокси, этокси, изопропокси), amino (таким как -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NHEt, -NHiPr, -NHBu -NMe<sub>2</sub>, NMeEt, -NEt<sub>2</sub>, -NEtBu, -NHC(O)NH-алкил), галогеном (таким как F, Cl), амидом (таким как -NHC(O)Me, -NHC(O)Et, -C(O)NHMe, -C(O)NEt<sub>2</sub>, -C(O)NiPr), -CF<sub>3</sub>, CN, -N<sub>3</sub>, кетоном (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как ацетил, -C(O)Et, -C(O)Pr), -S(O)алкилом(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как -S(O)Me, -S(O)Et), -SO<sub>2</sub>алкилом(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>Et, -SO<sub>2</sub>Pr), -тиоалкилом(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)

(таким как -SMe, -SEt, -SPr, -SBu), -COOH и/или сложным эфиром (таким как -C(O)OMe, -C(O)OEt, -C(O)OBu), каждый из которых может быть необязательно замещен водородом, F, Cl, Br, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -OMe, -SMe, оксо и/или тио-оксо.

**[0101]** В некоторых вариантах реализации изобретения **D<sub>1</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы IIa и Формулы IIб, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из 5-членного моноциклического гетероцикла, который необязательно замещен водородом, дейтерием, алкилом(C1-C4) (таким как метил, этил, пропил), каждый из которых может быть необязательно замещен водородом, -OH, -F и -NH<sub>2</sub>.

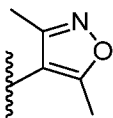
**[0102]** В некоторых вариантах реализации изобретения **D<sub>1</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы IIa и Формулы IIб, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из 5-членного моноциклического гетероцикла, содержащего один атом кислорода и один или два атома азота, где гетероцикл присоединен к остальной части молекулы через связь углерод-углерод, и который необязательно замещен водородом, дейтерием, алкилом(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как метил, этил, пропил), каждый из которых может быть необязательно замещен водородом, -OH, -F и -NH<sub>2</sub>.

**[0103]** В некоторых вариантах реализации изобретения **D<sub>1</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы IIa и Формулы IIб, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате представляет собой изоксазол или пиразол, необязательно замещенный водородом, дейтерием, алкилом(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (таким как метил, этил, пропил), каждый из которых может быть необязательно замещен водородом, -OH, -F и -NH<sub>2</sub>.

**[0104]** В некоторых вариантах реализации изобретения **D<sub>1</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы IIa и Формулы IIб, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате представляет собой

**[0105]** В некоторых вариантах реализации изобретения **D<sub>1</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы IIa и Формулы IIб, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате представляет собой В некоторых вариантах реализации изобретения **D<sub>1</sub>** в соединении любой из Формулы Ia,

Формулы Ib, Формулы Ia и Формулы Ib, или его стереоизомере, таутомере,

фармацевтически приемлемой соли или гидрате представляет собой .

5 [0106] В некоторых вариантах реализации изобретения **W<sub>1</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Ia и Формулы Ib, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате представляет собой CR<sub>1</sub>.

[0107] В некоторых вариантах реализации изобретения **W<sub>2</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Ia и Формулы Ib, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате представляет собой CR<sub>2</sub>.

10 [0108] В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере один из **W<sub>1</sub>** и **W<sub>2</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Ia и Формулы Ib, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате представляет собой азот.

15 [0109] В некоторых вариантах реализации изобретения **W<sub>1</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Ia и Формулы Ib, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате представляет собой CH.

[0110] В некоторых вариантах реализации изобретения **W<sub>2</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Ia и Формулы Ib, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате представляет собой CR<sub>2</sub>, где R<sub>2</sub> выбирают из водорода, дейтерия, -OH, -NH<sub>2</sub>, метила, галогена и -CN.

20 [0111] В некоторых вариантах реализации изобретения **W<sub>2</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Ia и Формулы Ib, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате представляет собой CH.

25 [0112] В некоторых вариантах реализации изобретения **W<sub>4</sub>** и **W<sub>5</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Ia и Формулы Ib, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате представляют собой углерод.

[0113] В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере один из **W<sub>4</sub>** и **W<sub>5</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Ia и Формулы Ib, или

его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате представляет собой азот.

**[0114]** В некоторых вариантах реализации изобретения **W<sub>3</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы IIa и Формулы IIb, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате представляет собой азот.

**[0115]** В некоторых вариантах реализации изобретения **W<sub>3</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы IIa и Формулы IIb, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате представляет собой CR<sub>3</sub>, где R<sub>3</sub> выбирают из водорода, -NH<sub>2</sub> и галогена.

**[0116]** В некоторых вариантах реализации изобретения **R<sub>3</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы IIa и Формулы IIb, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из водорода и -NH<sub>2</sub>.

**[0117]** В некоторых вариантах реализации изобретения **R<sub>3</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы IIa и Формулы IIb, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате представляет собой -NH<sub>2</sub>.

**[0118]** В некоторых вариантах реализации изобретения **X** в соединении любой из Формулы I, Формулы Ia или Формулы II, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -C(O)-, -C(O)NH-, -C(O)O-, -C(O)S-, где один или более атомов водорода могут быть независимо замещены дейтерием, галогеном, и где S может быть окислена до сульфоксида или сульфона.

**[0119]** В некоторых вариантах реализации изобретения **X** в соединении любой из Формулы I, Формулы Ia или Формулы II, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из -CH<sub>2</sub>- и -C(O)-.

**[0120]** В некоторых вариантах реализации изобретения **X** выбирают из -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(OH)-, -NH-, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, где один или более атомов водорода могут быть независимо замещены дейтерием или галогеном.

**[0121]** В некоторых вариантах реализации изобретения **X** выбирают из -CH<sub>2</sub>-, CH(CH<sub>3</sub>)- и -NH-, где один или более атомов водорода могут быть независимо замещены дейтерием или галогеном.

[0122] В некоторых вариантах реализации изобретения **X** выбирают из  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ , где один или более атомов водорода могут быть независимо замещены дейтерием или галогеном.

5 [0123] В некоторых вариантах реализации изобретения **X** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Pa и Формулы Pb, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате представляет собой  $-\text{CH}_2-$ .

10 [0124] В некоторых вариантах реализации изобретения **R<sub>1</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Pa и Формулы Pb, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из водорода, дейтерия, алкила,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{тиоалкила}$ , алкокси, кетона, сложного эфира, карбоновой кислоты, мочевины, карбамата, amino, амида, галогена, карбоцикла, гетероцикла, сульфона, сульфоксида, сульфида, сульфонамида и  $-\text{CN}$ .

15 [0125] В некоторых вариантах реализации изобретения **R<sub>2</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Pa и Формулы Pb, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из водорода, дейтерия, алкила,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{тиоалкила}$ , алкокси, кетона, сложного эфира, карбоновой кислоты, мочевины, карбамата, amino, амида, галогена, карбоцикла, гетероцикла, сульфона, сульфоксида, сульфида, сульфонамида и  $-\text{CN}$ .

20 [0126] В некоторых вариантах реализации изобретения **R<sub>1</sub>** и **R<sub>2</sub>** в соединении любой из Формулы I, Формулы Ia, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате независимо выбирают из водорода, дейтерия, алкила,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{тиоалкила}$ , алкокси, amino, амида, галогена, карбоцикла, гетероцикла и  $-\text{CN}$ .

25 [0127] В некоторых вариантах реализации изобретения **R<sub>1</sub>** и **R<sub>2</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Pa и Формулы Pb, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате независимо выбирают из водорода, дейтерия, алкила( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{тиоалкила}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ , алкокси( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), amino и амида.

[0128] В некоторых вариантах реализации изобретения **R<sub>1</sub>** и **R<sub>2</sub>** представляют собой водород.

30 [0129] В некоторых вариантах реализации изобретения по меньшей мере один из **R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>** и **R<sub>3</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Pa и Формулы Pb,

или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате не представляет собой водород.

**[0130]** В некоторых вариантах реализации изобретения **R<sub>4</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Pa и Формулы Pb, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из 5-6-членных карбоциклов и гетероциклов.

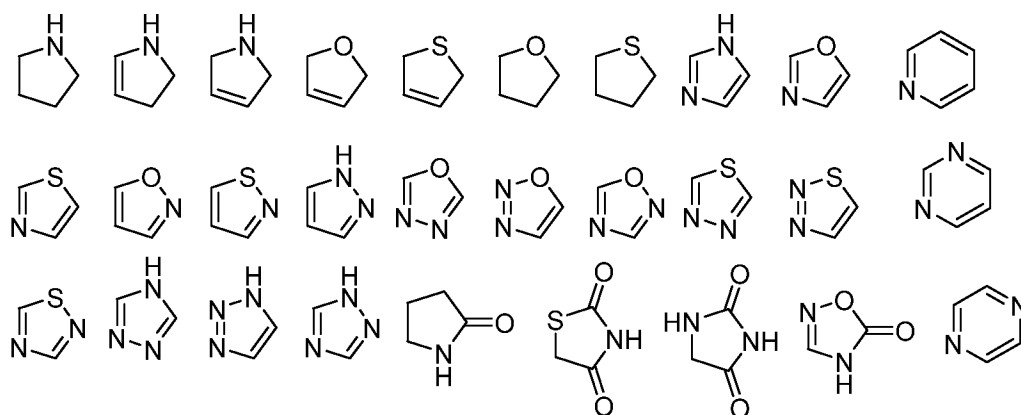
**[0131]** В некоторых вариантах реализации изобретения **R<sub>4</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Pa и Формулы Pb, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из 5-6-членных гетероциклов.

**[0132]** В некоторых вариантах реализации изобретения **R<sub>4</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Pa и Формулы Pb, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из 5-6-членных гетероциклов, содержащих 1 или 2 атома азота, таких как незамещенные и замещенные пиримидиловые кольца, которые необязательно замещены группами, независимо выбранными из водорода, дейтерия, алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метил, этил, пропил, изопропил, бутил), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метокси, этокси, изопропокси), amino (такого как -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NEt, -NH<sub>i</sub>Pr, -NHBu -NMe<sub>2</sub>, NMeEt, -NEt<sub>2</sub>, -NEtBu, -NHC(O)NH-алкил), галогена (такого как F, Cl), амида (такого как -NHC(O)Me, -NHC(O)Et, -C(O)NHMe, -C(O)NEt<sub>2</sub>, -C(O)N<sub>i</sub>Pr), -CF<sub>3</sub>, CN, -N<sub>3</sub>, кетона (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как ацетил, -C(O)Et, -C(O)Pr), -S(O)алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как -S(O)Me, -S(O)Et), -SO<sub>2</sub>алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>Et, -SO<sub>2</sub>Pr), -тиоалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как -SMe, -SEt, -SP<sub>r</sub>, -SBu), карбоксила (такого как -COOH) и/или сложного эфира (такого как -C(O)OMe, -C(O)OEt, -C(O)OBu), каждый из которых может быть необязательно замещен водородом, F, Cl, Br, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -OMe, -SMe, оксо и/или тио-оксо.

**[0133]** В некоторых вариантах реализации изобретения **R<sub>4</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Pa и Формулы Pb, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из 6-членных гетероциклов, содержащих по меньшей мере один атом азота, таких как незамещенные и замещенные пиримидиновые кольца, которые необязательно замещены группами, независимо выбранными из водорода, дейтерия, алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метил, этил, пропил, изопропил, бутил), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метокси, этокси, изопропокси), amino (такого как -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NEt, -NH<sub>i</sub>Pr, -NHBu -NMe<sub>2</sub>, NMeEt, -NEt<sub>2</sub>, -



10



15

20

25

**[0136]** В некоторых вариантах реализации изобретения **R<sub>4</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы IIa и Формулы IIб, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из 5-членного гетероцикла, содержащего один или два атома азота.

5 **[0137]** В некоторых вариантах реализации изобретения **R<sub>4</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы IIa и Формулы IIб, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из 5-6-членных карбоциклов, таких как фенильное кольцо, необязательно замещенное группами, независимо  
10 выбранными из водорода, дейтерия, алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метил, этил, пропил, изопропил, бутил), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метокси, этокси, изопропокси), amino (такого как -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NH<sub>2</sub>Et, -NH<sub>2</sub>iPr, -NH<sub>2</sub>Bu -NMe<sub>2</sub>, NMeEt, -NEt<sub>2</sub>, -NEtBu, -NHC(O)NH-алкил), галогена (такого как F, Cl), амида (такого как -NHC(O)Me, -NHC(O)Et, -C(O)NHMe, -C(O)NEt<sub>2</sub>, -C(O)NiPr), -CF<sub>3</sub>, CN, -N<sub>3</sub>, кетона (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как ацетил, -C(O)Et, -C(O)Pr), -S(O)алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как -S(O)Me, -S(O)Et), -  
15 SO<sub>2</sub>алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>Et, -SO<sub>2</sub>Pr), -тиоалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как -SMe, -SEt, -SP<sub>2</sub>, -SBu), карбоксила (такого как -COOH) и/или сложного эфира (такого как -C(O)OMe, -C(O)OEt, -C(O)OBu), каждый из которых может быть необязательно замещен водородом, F, Cl, Br, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -OMe, -SMe, оксо и/или тио-оксо.

**[0138]** В некоторых вариантах реализации изобретения **R<sub>4</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы IIa и Формулы IIб, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное группами, независимо выбранными из водорода, дейтерия, алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метил, этил, пропил, изопропил, бутил), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метокси, этокси, изопропокси), amino (такого как -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NH<sub>2</sub>Et, -  
25 NH<sub>2</sub>iPr, -NH<sub>2</sub>Bu -NMe<sub>2</sub>, NMeEt, -NEt<sub>2</sub>, -NEtBu, -NHC(O)NH-алкил), галогена (такого как F, Cl), амида (такого как -NHC(O)Me, -NHC(O)Et, -C(O)NHMe, -C(O)NEt<sub>2</sub>, -C(O)NiPr), -CF<sub>3</sub>, CN, -N<sub>3</sub>, кетона (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как ацетил, -C(O)Et, -C(O)Pr), -S(O)алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как -S(O)Me, -S(O)Et), -SO<sub>2</sub>алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>Et, -SO<sub>2</sub>Pr), -тиоалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как -SMe, -SEt, -SP<sub>2</sub>, -SBu), карбоксила (такого как -COOH)  
30 и/или сложного эфира (такого как -C(O)OMe, -C(O)OEt, -C(O)OBu), каждый из которых может быть необязательно замещен водородом, F, Cl, Br, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -OMe, -SMe, оксо и/или тио-оксо.

**[0139]** В некоторых вариантах реализации изобретения **R<sub>4</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы IIa и Формулы IIb, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из арила, необязательно замещенного группами, независимо выбранными из водорода, дейтерия, алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метил, этил, пропил, изопропил, бутил), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метокси, этокси, изопропокси), amino (такого как -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NH<sub>2</sub>Et, -NH<sub>2</sub>iPr, -NH<sub>2</sub>Bu, -NHMe<sub>2</sub>, NMeEt, -NEt<sub>2</sub>, -NEtBu, -NHC(O)NH-алкил), галогена (такого как F, Cl), амида (такого как -NHC(O)Me, -NHC(O)Et, -C(O)NHMe, -C(O)NEt<sub>2</sub>, -C(O)NiPr), -CF<sub>3</sub>, CN, -N<sub>3</sub>, кетона (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как ацетил, -C(O)Et, -C(O)Pr), -S(O)алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как -S(O)Me, -S(O)Et), -SO<sub>2</sub>алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>Et, -SO<sub>2</sub>Pr), -тиоалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как -SMe, -SEt, -SPr, -SBu), карбоксила (такого как -COOH) и/или сложного эфира (такого как -C(O)OMe, -C(O)OEt, -C(O)OBu), каждый из которых может быть необязательно замещен водородом, F, Cl, Br, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -OMe, -SMe, оксо и/или тио-оксо.

**[0140]** В некоторых вариантах реализации изобретения в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы IIa и Формулы IIb, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате **-X-R<sub>4</sub>** выбирают из -CH<sub>2</sub>-арила.

**[0141]** В некоторых вариантах реализации изобретения **R<sub>4</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы IIa и Формулы IIb, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из пиридила, необязательно замещенного группами, независимо выбранными из водорода, дейтерия, алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метил, этил, пропил, изопропил, бутил), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метокси, этокси, изопропокси), amino (такого как -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NH<sub>2</sub>Et, -NH<sub>2</sub>iPr, -NH<sub>2</sub>Bu, -NHMe<sub>2</sub>, NMeEt, -NEt<sub>2</sub>, -NEtBu, -NHC(O)NH-алкил), галогена (такого как F, Cl), амида (такого как -NHC(O)Me, -NHC(O)Et, -C(O)NHMe, -C(O)NEt<sub>2</sub>, -C(O)NiPr), -CF<sub>3</sub>, CN, -N<sub>3</sub>, кетона (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как ацетил, -C(O)Et, -C(O)Pr), -S(O)алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как -S(O)Me, -S(O)Et), -SO<sub>2</sub>алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>Et, -SO<sub>2</sub>Pr), -тиоалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как -SMe, -SEt, -SPr, -SBu), карбоксила (такого как -COOH) и/или сложного эфира (такого как -C(O)OMe, -C(O)OEt, -C(O)OBu), каждый из которых может быть необязательно замещен водородом, F, Cl, Br, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -OMe, -SMe, оксо и/или тио-оксо.

**[0142]** В некоторых вариантах реализации изобретения **R<sub>4</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы IIa и Формулы IIb, или его стереоизомере, таутомере,

фармацевтически приемлемой соли или гидрате необязательно замещен группами, независимо выбранными из водорода, дейтерия, алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метил, этил, пропил, изопропил, бутил), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метокси, этокси, изопропокси), амино (такого как -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NHEt, -NH<sup>i</sup>Pr, -NHBu -NMe<sub>2</sub>, NMeEt, -NEt<sub>2</sub>, -NEtBu, -NHC(O)NH-алкила), галогена (такого как F, Cl), амида (такого как -NHC(O)Me, -NHC(O)Et, -C(O)NHMe, -C(O)NEt<sub>2</sub>, -C(O)N<sup>i</sup>Pr), -CF<sub>3</sub>, CN, -N<sub>3</sub>, кетона (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как ацетил, -C(O)Et, -C(O)Pr), -S(O)алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как -S(O)Me, -S(O)Et), -SO<sub>2</sub>алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>Et, -SO<sub>2</sub>Pr), -тиоалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как -SMe, -SEt, -SPr, -SBu), карбоксила (такого как -COOH) и/или сложного эфира (такого как -C(O)OMe, -C(O)OEt, -C(O)OBu), каждый из которых может быть необязательно замещен водородом, F, Cl, Br, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -OMe, -SMe, оксо и/или тио-оксо.

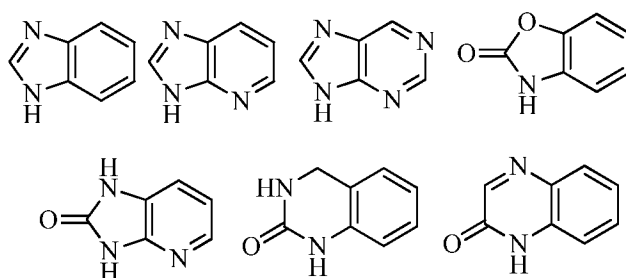
**[0143]** В некоторых вариантах реализации изобретения **R<sub>4</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы IIa и Формулы IIб, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из 5-6-членных карбоциклов.

**[0144]** В некоторых вариантах реализации изобретения **R<sub>4</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы IIa и Формулы IIб, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате выбирают из небольшого циклоалкильного(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) и фенильного кольца, необязательно замещенного одной или более группами, независимо выбранными из дейтерия, алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метил, этил, пропил, изопропил и бутил), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метокси, этокси и изопропокси), галогена (такого как F и Cl), -CF<sub>3</sub>, CN и -тиоалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как, например, -SMe, -SEt, -SPr и -Sbu), где каждый алкил, алкокси и тиоалкил может быть необязательно замещен F, Cl или Br.

**[0145]** В некоторых вариантах реализации изобретения **R<sub>4</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы IIa и Формулы IIб, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное одной или более группами, независимо выбранными из дейтерия, алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метил, этил, пропил, изопропил и бутил), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метокси, этокси и изопропокси), галогена (такого как F и Cl), -CF<sub>3</sub>, CN и -тиоалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как, например, -SMe, -SEt, -SPr и -Sbu), где каждый алкил, алкокси и тиоалкил может быть необязательно замещен F, Cl или Br.

[0146] В некоторых вариантах реализации изобретения **R<sub>4</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Pa и Формулы Pb, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате представляет собой арил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из дейтерия, алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метил, этил, пропил, изопропил и бутил), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метокси, этокси и изопропокси), галогена (такого как F и Cl), -CF<sub>3</sub>, CN и -тиоалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как, например, -SMe, -SEt, -SPr и -Sbu), где каждый алкил, алкокси и тиоалкил может быть необязательно замещен F, Cl или Br.

[0147] В некоторых вариантах реализации изобретения в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Pa и Формулы Pb, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате бициклическое кольцо **A-B** выбирают из



которые могут быть необязательно замещены группами, независимо выбранными из водорода, дейтерия, -NH<sub>2</sub>, amino (такого как -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NHPh, -NHBn, -NH-пиридил, -NH-гетероцикл(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), -NH-карбоцикл(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)), гетероцикла(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), карбоцикла(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), галогена, -CN, -OH, -CF<sub>3</sub>, сульфона, сульфоксида, алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), тиоалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), алкенила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), кетона(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), сложного эфира, мочевины, карбоновой кислоты, карбамата, амида(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), оксо и тио-оксо;

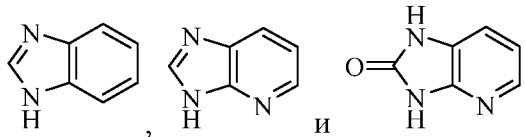


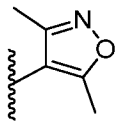
**X** выбирают из -CH<sub>2</sub>- и -C(O)-;

**R<sub>4</sub>** представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное группами, независимо выбранными из водорода, дейтерия, алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метил, этил, пропил, изопропил, бутил), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метокси, этокси, изопропокси), amino (такого как -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NEt, -NHiPr, -NHBu -NMe<sub>2</sub>, NMeEt, -NEt<sub>2</sub>, -NEtBu, -NHC(O)NH-алкил), галогена (такого как F, Cl), амида (такого как -NHC(O)Me, -

NHC(O)Et, -C(O)NHMe, -C(O)NEt<sub>2</sub>, -C(O)NiPr, -CF<sub>3</sub>, CN, -N<sub>3</sub>, кетона (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как ацетил, -C(O)Et, -C(O)Pr), -S(O)алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как -S(O)Me, -S(O)Et), -SO<sub>2</sub>алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>Et, -SO<sub>2</sub>Pr), -тиоалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как -SMe, -SEt, -SPr, -SBu), карбоксила (такого как -COOH) и/или сложного эфира (такого как -C(O)OMe, -C(O)OEt, -C(O)OBu), каждый из которых может быть необязательно замещен водородом, F, Cl, Br, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -OMe, -SMe, оксо и/или тио-оксо.

**[0148]** В некоторых вариантах реализации изобретения в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы Pa и Формулы Pb, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате бициклическое кольцо **A-B** выбирают из

10 , которые могут быть необязательно замещены группами, независимо выбранными из водорода, дейтерия, -NH<sub>2</sub>, amino (такого как -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NHPh, -NHBn, -NH-пиридил, -NH-гетероцикл(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), -NH-карбоцикл(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>)), гетероцикла(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), карбоцикла(C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>), галогена, -CN, -OH, -CF<sub>3</sub>, сульфона, сульфоксида, сульфонамида, алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), тиоалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), алкенила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), кетона(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), сложного эфира, мочевины, карбоновой кислоты, карбамата, амида(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), оксо и тио-оксо.

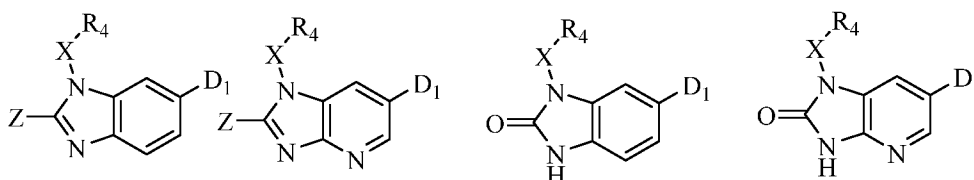
**D<sub>1</sub>** представляет собой  ;

**X** выбирают из -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(OH)- и -NH-;

**R<sub>4</sub>** представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное группами, независимо выбранными из водорода, дейтерия, алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метил, этил, пропил, изопропил, бутил), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метокси, этокси, изопропокси), amino (такого как -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NHEt, -NH<sub>i</sub>Pr, -NHBu, -NMe<sub>2</sub>, NMeEt, -NEt<sub>2</sub>, -NEtBu, -NHC(O)NH-алкил), галогена (такого как F, Cl), амида (такого как -NHC(O)Me, -NHC(O)Et, -C(O)NHMe, -C(O)NEt<sub>2</sub>, -C(O)NiPr, -CF<sub>3</sub>, CN, -N<sub>3</sub>, кетона (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как ацетил, -C(O)Et, -C(O)Pr), -S(O)алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как -S(O)Me, -S(O)Et), -SO<sub>2</sub>алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>Et, -SO<sub>2</sub>Pr), -тиоалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как -SMe, -SEt, -SPr, -SBu), карбоксила (такого как -COOH) и/или сложного эфира (такого как -C(O)OMe, -C(O)OEt, -C(O)OBu), каждый из которых может быть необязательно замещен водородом, F, Cl, Br, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -OMe, -SMe, оксо и/или тио-оксо.

[0149] В некоторых вариантах реализации изобретения **-X-R<sub>4</sub>** в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы IIa и Формулы IIб, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате представляет собой **-CH<sub>2</sub>-арил**.

5 [0150] В некоторых вариантах реализации изобретения в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы IIa и Формулы IIб, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате бициклическое кольцо **A-B** выбирают из



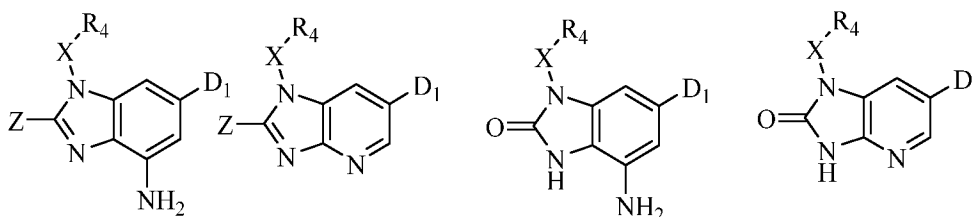
10 где **Z** выбирают из водорода, дейтерия, **-NH<sub>2</sub>**, amino (такого как **-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)**), **-N(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)<sub>2</sub>**, **-NHPh**, **-NH<sub>2</sub>Ph**, **-NH-пиридил**, **-NH-гетероцикл(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)**, **-NH-карбоцикл(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)**), алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), тиаalkила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), алкенила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) и алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), карбоксила;



**X** выбирают из **-CH<sub>2</sub>-** и **-CH(CH<sub>3</sub>)-**; и

15 **R<sub>4</sub>** представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное группами, независимо выбранными из одной или более групп, независимо выбранных из дейтерия, алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), галогена, **-CF<sub>3</sub>**, **CN** и **-тиоalkила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)**, где каждый алкил, алкокси и тиаalkил может быть необязательно замещен **F**, **Cl** или **Br**.

20 [0151] В некоторых вариантах реализации изобретения в соединении любой из Формулы Ia, Формулы Ib, Формулы IIa и Формулы IIб, или его стереоизомере, таутомере, фармацевтически приемлемой соли или гидрате бициклическое кольцо **A-B** выбирают из



где **Z** выбирают из водорода, дейтерия, -NH<sub>2</sub>, amino (такого как -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NHPh, -NHBn, -NH-пиридил, -NH-гетероцикл(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-карбоцикл(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)), алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), тиаалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), алкенила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) и алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); карбоксила;



5 **X** выбирают из -CH<sub>2</sub>- и -CH(CH<sub>3</sub>)-; и

**R**<sub>4</sub> представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное одной или более группами, независимо выбранными из одной или более групп, независимо выбранных из дейтерия, алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метил, этил, пропил, изопропил и бутил), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как метокси, этокси и изопропокси), галогена (такого как F и Cl), -CF<sub>3</sub>, CN и -тиоалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (такого как, например, -SMe, -SEt, -SPr и -Sbu), где каждый алкил, алкокси и тиаалкил может быть необязательно замещен F, Cl или Br.

[0152] В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы I, Формулы Ia или Формулы II выбирают из:

- 15 9-Бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9H-пурин-6-амин;
- 3-Бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3H)-она;
- 1-Бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3H)-она;
- 4-(3-Бензил-3H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;
- 4-(1-Бензил-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;
- 20 3-Бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензо[*d*]оксазол-2(3H)-она;
- 1-Бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[*d*]имидазол-4-амин;
- 1-Бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[*d*]имидазол-7-амин;
- N*,1-Дибензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[*d*]имидазол-4-амин;
- 1-Бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3H)-она;



1-Бензил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)хиноксалин-2(1*H*)-она; и

1-Бензил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1*H*)-она.

**[0153]** В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы I, Формулы Ia или Формулы II выбирают из:

- 5            9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-пурин-6-амин;
- 3-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3Н)-она;
- 1-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3Н)-она;
- 4-(3-бензил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;
- 4-(1-бензил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;
- 10           3-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензо[*d*]оксазол-2(3Н)-она;
- 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-амин;
- 1-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-7-амин;
- N,1-дибензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-амин;
- 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3Н)-она;
- 15           1-бензил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)хиноксалин-2(1Н)-она;
- 1-бензил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1Н)-она;
- 4-(1-бензил-2-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;
- 4-(1-(циклопропилметил)-2-метил-4-нитро-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-3,5-  
диметилизоксазола;
- 20           1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1Н-бензо[*d*]имидазол-2(3Н)-она;
- 4-амино-1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-2(3Н)-она;
- 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-этокси-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-этил-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N2-этил-1H-бензо[d]имидазол-2,4-диамин;

5 метил 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилата;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамида;

10 4-(аминометил)-1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она;

5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-фенил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-амин;

6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-3-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин 4-оксида;

15 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-3-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5(4H)-она;

4-(3-бензил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-3,5-диметилизоксазола;

6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-4-амин;

6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-N-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-амин;

20 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-N,N-диметил-1H-бензо[d]имидазол-4-амин;

3,5-диметил-4-(1-(1-фенилэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)изоксазола;

4-(1-бензил-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-оксида;

25 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-амин;

4-(1-бензил-3-бром-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-карбальдегида;

5 1-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-ил)этанона;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил формиата;

4-((6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-1-ил)метил)бензамида;

10 4-(1-бензил-3-нитро-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

3,5-диметил-4-(3-(4-(трифторметил)бензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)изоксазола;

3,5-диметил-4-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)изоксазола;

15 4-(3-(4-хлорбензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(1-(4-хлорбензил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(3-(4-фторбензил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(1-(4-фторбензил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

20 3,5-диметил-4-(3-(пиридин-2-илметил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)изоксазола;

3,5-диметил-4-(1-(пиридин-2-илметил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)изоксазола;

4-(1-(4-фторбензил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(1-(4-фторбензил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

25 4-(5-(4-фторбензил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-3-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(1-(4-фторбензил)-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-амин;

5 4-(1-(4-фторбензил)-3-метил-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-индазол-4-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5(4Н)-он;

10 3-((5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-ил)амино)бензонитрил;

4-(1-(4-фторбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(1-бензил-2-этокси-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

15 4-((6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-1-ил)метил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(1-(4-метоксибензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

20 4-(1-(циклопропилметил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

N-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-ил)ацетамида;

25 N-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-ил)этансульфонамида;

4-(1-бензил-4-метокси-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-  
диметилизоксазола;

7-амино-3-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензо[d]оксазол-2(3Н)-она;

3,5-диметил-4-(2-метил-1-(пиридин-3-илметил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-  
5 ил)изоксазола;

3,5-диметил-4-(2-метил-1-(тиофен-2-илметил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-  
ил)изоксазола;

4-((6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-1-  
ил)метил)бензонитрила;

10 4-(1-бензил-1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

1-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)-  
N,N-диметилметанамина;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин;

3,5-диметил-4-(2-метил-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-  
15 ил)изоксазола;

1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-  
бензо[d]имидазол-4-амин;

3,5-диметил-4-(2-метил-1-((5-метилтиофен-2-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-  
b]пиридин-6-ил)изоксазола;

20 4-(1-((5-хлортиофен-2-ил)метил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-  
диметилизоксазола;

5-((6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-1-  
ил)метил)тиофен-2-карбонитрила;

6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-4-  
25 оксида;

6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил ацетата;

1-бензил-6-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-4-нитро-1H-бензо[d]имидазола;

5 1-бензил-6-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-амин;

4-(1-(4-хлорбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

10 4-((6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)фенола;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбонитрила;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-карбонитрила;

15 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-морфолино-1H-бензо[d]имидазол-4-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила;

4-(1-бензил-3-хлор-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

20 4-амино-1-(4-хлорбензил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она;

1-(4-хлорбензил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она;

4-(1-бензил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

25 4-(1-(4-хлорбензил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

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

4-(1-(3,4-дихлорбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-  
диметилизоксазола;

6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1-(1-фенилэтил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-  
4-амин;

5 2-(ацетидин-1-ил)-1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-  
бензо[*d*]имидазол-4-амин;

3,5-диметил-4-(1-(тиофен-3-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-  
ил)изоксазола;

10 N-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-  
ил)ацетамида;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-амин;

1-(3,4-дихлорбензил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-  
2(3Н)-он;

1-(4-хлорбензил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-индазол-4-амин;

15 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-метоксибензил)-4-нитро-1Н-  
бензо[*d*]имидазол-2(3Н)-он;

4-амино-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-метоксибензил)-1Н-  
бензо[*d*]имидазол-2(3Н)-он;

20 1-(4-хлорбензил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-  
2(3Н)-он;

6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(тиофен-2-илметил)-1Н-имидазо[4,5-  
*b*]пиридин-2(3Н)-он;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-этил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-  
амин;

25 3,5-диметил-4-(2-метил-1-(1-фенилэтил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-  
ил)изоксазола;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2,4-диамина;

6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она;

5 N-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)ацетамида;

6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-фенилэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-она;

10 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-этил-1-(1-фенилэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амина;

4-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)морфолина;

4-амино-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она;

15 4-(1-(циклобутилметил)-2-метил-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(1-(циклопентилметил)-2-метил-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

20 1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-она;

N-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(этиламино)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)ацетамида;

N-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)ацетамида;

25 4-(1-бензил-4-бром-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

3-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-этил-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она;



4-(2-(ацетидин-1-ил)-1-бензил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-  
диметилизоксазола;

1-((5-хлортиофен-2-ил)метил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-  
*b*]пиридин-2(3Н)-она;

5 (S)-3,5-диметил-4-(2-метил-4-нитро-1-(1-фенилэтил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-  
ил)изоксазола;

(R)-3,5-диметил-4-(2-метил-4-нитро-1-(1-фенилэтил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-  
ил)изоксазола;

10 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-этил-4-нитро-1-(1-фенилэтил)-1Н-  
бензо[*d*]имидазол-2-амина;

4-(1-бензил-2-этил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-амино-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-гидроксибензил)-1Н-  
бензо[*d*]имидазол-2(3Н)-она;

15 N-(2-(ацетидин-1-ил)-1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-  
бензо[*d*]имидазол-4-ил)ацетамида;

1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-этил-1Н-имидазо[4,5-  
*b*]пиридин-2-амина;

1-(циклобутилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-  
бензо[*d*]имидазол-4-амина;

20 1-(циклопентилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-  
бензо[*d*]имидазол-4-амина;

6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N2-этил-1-(1-фенилэтил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-  
2,4-диамина;

25 4-(1-бензил-4-нитро-2-(пирролидин-1-ил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-3,5-  
диметилизоксазола;

4-(1-бензил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-нитро-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-3,5-  
диметилизоксазола;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(2-метоксиэтил)-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

4-(1-бензил-2-циклопропил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

5 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N2-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2,4-диамина;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(пирролидин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-амин;

10 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-амин;

1-бензил-N6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4,6-диамина;

(S)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-4-амин;

15 (R)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-4-амин;

1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он;

20 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

N,1-дибензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-N-(пиридин-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

25 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-2-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-метил-4-нитро-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-она;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2,4-диамина;

5 N2,1-дибензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2,4-диамина;

N,1-дибензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

1-бензил-2-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридина;

N-(1-бензил-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол-4-амин;

10 4-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1Н)-она;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N2-(пиридин-3-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2,4-диамина;

4-(1-бензил-4-фтор-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

15 1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-этил-4-нитро-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин;

1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N2-этил-1Н-бензо[d]имидазол-2,4-диамина;

4-амино-1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-она;

20 4-амино-1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-она;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фтор-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-она;

N-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)ацетида;

25 4-(1-бензил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-бензил-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1Н)-она;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(2-метоксиэтил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

5 4-(1-бензил-2-метил-4-(метилсульфонил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(пиридин-4-илметил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

10 1-бензил-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3Н)-она;

(S)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1-(1-фенилэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-она;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-ола;

15 (R)-4-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-метил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1Н)-она;

4-(1-бензил-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)морфолина;

1-бензил-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

20 4-амино-1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-тиона;

(S)-4-амино-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-фенилэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-она;

25 (R)-4-амино-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-фенилэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-она;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3Н)-она;

4-(1-бензил-2,7-диметил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

5 4-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-ил)морфолина;

1-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-ил)ацетидин-2-она;

10 1-бензил-2-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(пиридин-3-илметил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин;

4-(4-бром-2-метил-1-фенэтил-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

15 4-(4-бром-2-метил-1-(3-фенилпропил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(7-бром-2-метил-1-(3-фенилпропил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазола;

20 4-(4-бром-2-метил-1-(2-феноксиэтил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(7-бром-2-метил-1-(2-феноксиэтил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(1-(циклогексилметил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

25 4-(1-(циклопентилметил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(1-(циклобутилметил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-  
диметилизоксазола;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(пиридин-2-илметил)-1H-  
имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

5 4-(1-бензил-2-(пирролидин-1-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-  
диметилизоксазола;

2-((1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-  
ил)амино)этанола;

10 1-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-  
ил)ацетидин-3-ола;

1-бензил-3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-  
2(3H)-она;

4-амино-1-бензил-3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-  
2(3H)-она;

15 (4-бром-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-  
ил)(фенил)метанона;

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

1-(циклопентилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-  
b]пиридин-2(3H)-она;

20 1-(циклобутилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-  
b]пиридин-2(3H)-она;

N-(1-бензил-3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-  
бензо[d]имидазол-4-ил)ацетамида;

25 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-  
b]пиридин-2-амин;

1-бензил-2-метил-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина;

4-((1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)амино)циклогексанола;

4-(1-(циклопентилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)морфолина;

5 4-(2-(ацетидин-1-ил)-1-(циклопентилметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(1-(циклобутилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)морфолина;

10 4-(2-(ацетидин-1-ил)-1-(циклобутилметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

N1-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)-N2,N2-диметилэтан-1,2-диамина;

4-(1-бензил-2-(пиперазин-1-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

15 1-бензил-N-циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(2-морфолиноэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

20 3-(((1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)амино)метил)бензонитрила;

(R)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-фенилэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он;

25 (S)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-фенилэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он;

4-(1-бензил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-карбоксамид;

1-(циклопентилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

5 1-(циклобутилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

N1-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)циклогексан-1,4-диамин;

10 1-бензил-N-(циклогексилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(3-метоксипропил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(оксетан-3-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

15 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(пиразин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

20 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-N-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

25 1-(4-хлорбензил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;



1-бензил-N-циклогексил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

5 4-(1-бензил-2-(пиридин-3-илокси)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

1-((1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)амино)-2-метилпропан-2-ол;

10 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

(R)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он;

15 4-(1-бензил-7-метокси-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(тиазол-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

20 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-карбоксимидамид;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-карбоксамид;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

25 1-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)ацетидин-3-ол;

4-(1-бензил-2-(пиридин-4-илокси)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(пиридин-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин; и

3-(1-бензил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-4-этил-1Н-1,2,4-триазол-5(4Н)-она;

или их стереоизомера, таутомера, соли или гидрата.

- 5 **[0154]** Другой аспект данного изобретения относится к способу ингибирования функции белка ВЕТ посредством связывания с бромодоменами, и их применению в лечении и профилактике заболеваний и состояний у млекопитающих (например, человека), включающему введение терапевтически эффективного количества соединения Формулы I, Формулы Ia и/или Формулы II.
- 10 **[0155]** В одном варианте реализации изобретения, из-за мощного воздействия ингибиторов ВЕТ *in vitro* на транскрипцию IL-6 и IL-17, соединения ингибиторов ВЕТ Формулы I, Формулы Ia и/или Формулы II могут применяться в качестве терапевтических средств при воспалительных заболеваниях, в которых к заболеванию были причастны IL-6 и/или IL-17. Следующие аутоиммунные заболевания поддаются
- 15 терапевтическому применению ингибирования ВЕТ посредством введения соединения Формулы I, Формулы Ia и/или Формулы II, или стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или гидрата Формулы I, Формулы Ia и/или Формулы II в связи важной ролью IL-6 и/или IL-17: острый рассеянный энцефаломиелит (Ishizu, T., et al., "CSF cytokine and chemokine profiles in acute disseminated encephalomyelitis", *J Neuroimmunol* 175(1-2): 52-8 (2006)), агаммаглобулинемия (Gonzalez-Serrano, M.E., et al., "Increased Pro-inflammatory Cytokine Production After Lipopolysaccharide Stimulation in Patients with X-linked Agammaglobulinemia", *J Clin Immunol* 32(5):967-74 (2012)), аллергия (McKinley, L., et al., "TH17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice", *J Immunol* 181(6):4089-97 (2008)), анкилозирующий
- 25 спондилит (Taylan, A., et al., "Evaluation of the T helper 17 axis in ankylosing spondylitis", *Rheumatol Int* 32(8):2511-5 (2012)), анти-ГБМ/анти-БМК нефрит (Ito, Y., et al., "Pathogenic significance of interleukin-6 in a patient with antglomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis with multinucleated giant cells", *Am J Kidney Dis* 26(1):72-9 (1995)), антифосфолипидный синдром (Soltesz, P., et al., "Immunological features of
- 30 primary anti-phospholipid syndrome in connection with endothelial dysfunction", *Rheumatology* (Oxford) 47(11):1628-34 (2008)), аутоиммунная апластическая анемия (Gu, Y., et al., "Interleukin (IL)-17 promotes macrophages to produce IL-8, IL-6 and tumour

- necrosis factor-alpha in aplastic anaemia", *Br J Haematol* 142(1):109-14 (2008)), аутоиммунный гепатит (Zhao, L., et al., "Interleukin-17 contributes to the pathogenesis of autoimmune hepatitis through inducing hepatic interleukin-6 expression", *PLoS One* 6(4):e18909 (2011)), аутоиммунное заболевание внутреннего уха (Gloddek, B., et al.,
- 5 "Pharmacological influence on inner ear endothelial cells in relation to the pathogenesis of sensorineural hearing loss", *Adv Otorhinolaryngol* 59:75-83 (2002)), аутоиммунный миокардит (Yamashita, T., et al., "IL-6-mediated Th17 differentiation through ROR $\gamma$  is essential for the initiation of experimental autoimmune myocarditis", *Cardiovasc Res* 91(4):640-8 (2011)), аутоиммунный панкреатит (Ni, J., et al., "Involvement of Interleukin-
- 10 17A in Pancreatic Damage in Rat Experimental Acute Necrotizing Pancreatitis", *Inflammation* (2012)), аутоиммунная ретинопатия (Hohki, S., et al., "Blockade of interleukin-6 signaling suppresses experimental autoimmune uveoretinitis by the inhibition of inflammatory Th17 responses", *Exp Eye Res* 91(2):162-70 (2010)), аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура (Ma, D., et al., "Profile of Th17 cytokines (IL-17, TGF-beta, IL-6) and Th1 cytokine
- 15 (IFN-gamma) in patients with immune thrombocytopenic purpura", *Ann Hematol* 87(11):899-904 (2008)), болезнь Бехчета (Yoshimura, T., et al., "Involvement of Th17 cells and the effect of anti-IL-6 therapy in autoimmune uveitis", *Rheumatology (Oxford)* 48(4):347-54 (2009)), буллезный пемфигоид (D'Auria, L., P. et al., "Cytokines and bullous pemphigoid", *Eur Cytokine Netw* 10(2):123-34 (1999)), болезнь Кастлемана (El-Osta, H.E. and R. Kurzrock,
- 20 "Castleman's disease: from basic mechanisms to molecular therapeutics", *Oncologist* 16(4):497-511 (2011)), глютенная болезнь (Lahdenpera, A.I., et al., "Up-regulation of small intestinal interleukin-17 immunity in untreated coeliac disease but not in potential coeliac disease or in type 1 diabetes", *Clin Exp Immunol* 167(2):226-34 (2012)), синдром Черджа-Стросс (Fujioka, A., et al., "The analysis of mRNA expression of cytokines from skin lesions in
- 25 Churg-Strauss syndrome", *J Dermatol* 25(3):171-7 (1998)), болезнь Крона (Holtta, V., et al., "IL-23/IL-17 immunity as a hallmark of Crohn's disease", *Inflamm Bowel Dis* 14(9):1175-84 (2008)), синдром Когана (Shibuya, M., et al., "Successful treatment with tocilizumab in a case of Cogan's syndrome complicated with aortitis", *Mod Rheumatol* (2012)), сухой кератоконъюнктивит (De Paiva, C.S., et al., "IL-17 disrupts corneal barrier following
- 30 desiccating stress", *Mucosal Immunol* 2(3):243-53 (2009)), эссенциальная криоглобулинемия смешанного типа (Antonelli, A., et al., "Serum levels of proinflammatory cytokines interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor alpha in mixed cryoglobulinemia", *Arthritis Rheum* 60(12):3841-7 (2009)), дерматомиозит (Chevrel, G., et al., "Interleukin-17 increases the effects of IL-1 beta on muscle cells: arguments for the role of

- T cells in the pathogenesis of myositis", *J Neuroimmunol* 137(1-2):125-33 (2003)), болезнь Девика (Linhares, U.C., et al., "The Ex Vivo Production of IL-6 and IL-21 by CD4(+) T Cells is Directly Associated with Neurological Disability in Neuromyelitis Optica Patients", *J Clin Immunol* (2012)), энцефалит (Kyburz, D. и M. Corr, "Th17 cells generated in the absence of TGF-beta induce experimental allergic encephalitis upon adoptive transfer", *Expert Rev Clin Immunol* 7(3):283-5 (2011)), эозинофильный эзофагит (Dias, P.M. and G. Banerjee, "The Role of Th17/IL-17 on Eosinophilic Inflammation", *J Autoimmun* (2012)), эозинофильный фасциит (Dias, P.M. и G. Banerjee, "The Role of Th17/IL-17 on Eosinophilic Inflammation", *J Autoimmun* (2012)), узловатая эритема (Kahawita, I.P. и D.N. Lockwood, "Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum", *Trans R Soc Trop Med Hyg* 102(4):329-37 (2008)), гигантоклеточный артериит (Deng, J., et al., "Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis", *Circulation* 121(7):906-15 (2010)), гломерулонефрит (Ooi, J.D., et al., "Review: T helper 17 cells: their role in glomerulonephritis", *Nephrology* (Carlton) 15(5):513-21 (2010)), синдром Гудпасчера (Ito, Y., et al., "Pathogenic significance of interleukin-6 in a patient with antiglomerular basement membrane antibody-induced glomerulonephritis with multinucleated giant cells", *Am J Kidney Dis* 26(1):72-9 (1995)), гранулематоз с полиангиитом (Вегенера) (Nakahama, H., et al., "Distinct responses of interleukin-6 and other laboratory parameters to treatment in a patient with Wegener's granulomatosis", *Intern Med* 32(2):189-92 (1993)), болезнь Грейвса (Kim, S.E., et al., "Increased serum interleukin-17 in Graves' ophthalmopathy", *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 250(10):1521-6 (2012)), синдром Гийена-Барре (Lu, M.O. and J. Zhu, "The role of cytokines in Guillain-Barre syndrome", *J Neurol* 258(4):533-48 (2011)), тиреоидит Хашимото (Figuerola-Vega, N., et al., "Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis", *J Clin Endocrinol Metab* 95(2):953-62 (2009)), гемолитическая анемия (Xu, L., et al., "Critical role of Th17 cells in development of autoimmune hemolytic anemia", *Exp Hematol* (2012)), пурпура Геноха-Шенлейна (Jen, H.Y., et al., "Increased serum interleukin-17 and peripheral Th17 cells in children with acute Henoch-Schonlein purpura", *Pediatr Allergy Immunol* 22(8):862-8 (2011)), IgA-нефропатия (Lin, F.J., et al., "Imbalance of regulatory T cells to Th17 cells in IgA nephropathy", *Scand J Clin Lab Invest* 72(3):221-9 (2012)), миозит с включенными тельцами (Baron, P., et al., "Production of IL-6 by human myoblasts stimulated with Abeta: relevance in the pathogenesis of IBM", *Neurology* 57(9):1561-5 (2001)), диабет I типа (Belkina, A.C. и G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer", *Nat Rev Cancer* 12(7):465-77 (2012)), интерстициальный цистит (Lamale, L.M., et al., "Interleukin-6, histamine, and

methylhistamine as diagnostic markers for interstitial cystitis", *Urology* 68(4):702-6 (2006)),  
 болезнь Кавасаки (Jia, S., et al., "The T helper type 17/regulatory T cell imbalance in patients  
 with acute Kawasaki disease", *Clin Exp Immunol* 162(1):131-7 (2010)),  
 лейкоцитокластический васкулит (Min, C.K., et al., "Cutaneous leucoclastic vasculitis (LV)  
 5 following bortezomib therapy in a myeloma patient; association with pro-inflammatory  
 cytokines", *Eur J Haematol* 76(3):265-8 (2006)), красный плоский лишай (Rhodus, N.L., et  
 al., "Proinflammatory cytokine levels in saliva before and after treatment of (erosive) oral  
 lichen planus with dexamethasone", *Oral Dis* 12(2):112-6 (2006)), волчанка (СКВ) (Mok,  
 M.Y., et al., "The relation of interleukin 17 (IL-17) and IL-23 to Th1/Th2 cytokines and disease  
 10 activity in systemic lupus erythematosus", *J Rheumatol* 37(10):2046-52 (2010)),  
 микроскопический полиангиит (Muller Kobold, A.C., et al., "In vitro up-regulation of E-  
 selectin and induction of interleukin-6 in endothelial cells by autoantibodies in Wegener's  
 granulomatosis and microscopic polyangiitis", *Clin Exp Rheumatol* 17(4):433-40 (1999)),  
 рассеянный склероз (Jadidi-Niaragh, F. and Mirshafiey A., "Th17 cell, the new player of  
 15 neuroinflammatory process in multiple sclerosis", *Scand J Immunol* 74(1):1-13 (2011)),  
 тяжелая миастения (Aricha, R., et al., "Blocking of IL-6 suppresses experimental autoimmune  
 myasthenia gravis", *J Autoimmun* 36(2):135-41 (2011)), миозит (Chevrel, G., et al.,  
 "Interleukin-17 increases the effects of IL-1 beta on muscle cells: arguments for the role of T  
 cells in the pathogenesis of myositis", *J Neuroimmunol* 137(1-2):125-33 (2003)), неврит  
 20 зрительного нерва (Icoz, S., et al., "Enhanced IL-6 production in aquaporin-4 antibody  
 positive neuromyelitis optica patients", *Int J Neurosci* 120(1):71-5 (2010)), пемфигус (Lopez-  
 Robles, E., et al., "TNFalpha and IL-6 are mediators in the blistering process of pemphigus",  
*Int J Dermatol* 40(3):185-8 (2001)), POEMS-синдром (Kallen, K.J., et al., "New  
 developments in IL-6 dependent biology and therapy: where do we stand and what are the  
 25 options?" *Expert Opin Investig Drugs* 8(9):1327-49 (1999)), узелковый полиартериит  
 (Kawakami, T., et al., "Serum levels of interleukin-6 in patients with cutaneous polyarteritis  
 nodosa", *Acta Derm Venereol* 92(3):322-3 (2012)), первичный билиарный цирроз (Harada,  
 K., et al., "Periductal interleukin-17 production in association with biliary innate immunity  
 contributes to the pathogenesis of cholangiopathy in primary biliary cirrhosis", *Clin Exp*  
 30 *Immunol* 157(2):261-70 (2009)), псориаз (Fujishima, S., et al., "Involvement of IL-17F via the  
 induction of IL-6 in psoriasis", *Arch Dermatol Res* 302(7):499-505 (2010)), псориатический  
 артрит (Raychaudhuri, S.P., et al., "IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic  
 arthritis", *Mol Cell Biochem* 359(1-2):419-29 (2012)), гангренозная пиодермия (Kawakami,  
 T., et al., "Reduction of interleukin-6, interleukin-8, and anti-phosphatidylserine-prothrombin

complex antibody by granulocyte and monocyte adsorption apheresis in a patient with pyoderma gangrenosum and ulcerative colitis", *Am J Gastroenterol* 104(9):2363-4 (2009)), рецидивирующий полихондрит (Kawai, M., et al., "Sustained response to tocilizumab, anti-interleukin-6 receptor antibody, in two patients with refractory relapsing polychondritis", *Rheumatology (Oxford)* 48(3):318-9 (2009)), ревматоидный артрит (Ash, Z. and P. Emery, "The role of tocilizumab in the management of rheumatoid arthritis", *Expert Opin Biol Ther*, 12(9):1277-89 (2012)), саркоидоз (Belli, F., et al., "Cytokines assay in peripheral blood and bronchoalveolar lavage in the diagnosis and staging of pulmonary granulomatous diseases", *Int J Immunopathol Pharmacol* 13(2):61-67 (2000)), склеродермия (Radstake, T.R., et al., "The pronounced Th17 profile in systemic sclerosis (SSc) together with intracellular expression of TGFbeta and IFNgamma distinguishes SSc phenotypes", *PLoS One*, 4(6): e5903 (2009)), синдром Шегрена (Katsifis, G.E., et al., "Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjogren's syndrome immunopathogenesis", *Am J Pathol* 175(3):1167-77 (2009)), артериит Такаясу (Sun, Y., et al., "MMP-9 and IL-6 are potential biomarkers for disease activity in Takayasu's arteritis", *Int J Cardiol* 156(2):236-8 (2012)), поперечный миелит (Graber, J.J., et al., "Interleukin-17 in transverse myelitis and multiple sclerosis", *J Neuroimmunol* 196(1-2):124-32 (2008)), неспецифический язвенный колит (Mudter, J. и M.F. Neurath, "IL-6 signaling in inflammatory bowel disease: pathophysiological role and clinical relevance", *Inflamm Bowel Dis* 13(8):1016-23 (2007)), увеит (Haruta, H., et al., "Blockade of interleukin-6 signaling suppresses not only th17 but also interphotoreceptor retinoid binding protein-specific Th1 by promoting regulatory T cells in experimental autoimmune uveoretinitis", *Invest Ophthalmol Vis Sci* 52(6):3264-71 (2011)) и витилиго (Bassiouny, D.A. и O. Shaker, "Role of interleukin-17 in the pathogenesis of vitiligo", *Clin Exp Dermatol* 36(3):292-7 115. (2011)). Таким образом, данное изобретение включает соединения Формулы I, Формулы Ia и/или Формулы II, их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или гидраты; фармацевтические композиции, содержащие одно или более из этих соединений; и способы применения этих соединений или композиций в лечении этих заболеваний.

**[0156]** Острые и хронические (неаутоиммунные) воспалительные заболевания, которые характеризуются повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов, в том числе IL-6, MCP-1 и IL-17, также поддаются терапевтическому ингибированию ВЕТ. Они включают, без ограничения ими, синусит (Bradley, D.T. и S.E. Kountakis, "Role of interleukins and transforming growth factor-beta in chronic rhinosinusitis and nasal

polyposis", *Laryngoscope* 115(4):684-6 (2005)), пневмонию (Besnard, A.G., et al., "Inflammasome-IL-1-Th17 response in allergic lung inflammation" *J Mol Cell Biol* 4(1):3-10 (2012)), остеомиелит (Yoshii, T., et al., "Local levels of interleukin-1beta, -4, -6 and tumor necrosis factor alpha in an experimental model of murine osteomyelitis due to staphylococcus aureus", *Cytokine* 19(2):59-65 2002), гастрит (Bayraktaroglu, T., et al., "Serum levels of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interleukin-8 are not increased in dyspeptic patients with Helicobacter pylori-associated gastritis", *Mediators Inflamm* 13(1):25-8 (2004)), энтерит (Mitsuyama, K., et al., "STAT3 activation via interleukin 6 trans-signalling contributes to ileitis in SAMP1/Yit mice", *Gut* 55(9):1263-9. (2006)), гингивит (Johnson, R.B., et al., "Interleukin-11 and IL-17 and the pathogenesis of periodontal disease", *J Periodontol* 75(1):37-43 (2004)), аппендицит (Latifi, S.Q., et al., "Persistent elevation of serum interleukin-6 in intraabdominal sepsis identifies those with prolonged length of stay", *J Pediatr Surg* 39(10):1548-52 (2004)), синдром раздраженного кишечника (Ortiz-Lucas, M., et al., "Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part two: the role of cytokines", *Rev Esp Enferm Dig* 102(12):711-7 (2010)), отторжение тканей трансплантата (Kappel, L.W., et al., "IL-17 contributes to CD4-mediated graft-versus-host disease", *Blood* 113(4):945-52 (2009)), хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) (Traves, S.L. и L.E. Donnelly, "Th17 cells in airway diseases", *Curr Mol Med* 8(5):416-26 (2008)), септический шок (токсический шок, ССБП, бактериальный сепсис и т.д.) (Nicodeme, E., et al., "Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic", *Nature* 468(7327):1119-23 (2010)), остеоартрит (Chen, L., et al., "IL-17RA aptamer-mediated repression of IL-6 inhibits synovium inflammation in a murine model of osteoarthritis", *Osteoarthritis Cartilage* 19(6):711-8 (2011)), острую подагру (Urano, W., et al., "The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis", *J Rheumatol* 29(9):1950-3 (2002)), острое повреждение легких (Traves, S.L. и L.E. Donnelly, "Th17 cells in airway diseases", *Curr Mol Med* 8(5):416-26 (2008)), острую почечную недостаточность (Simmons, E.M., et al., "Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure", *Kidney Int* 65(4):1357-65 (2004)), ожоги (Paquet, P. и G.E. Pierard, "Interleukin-6 and the skin", *Int Arch Allergy Immunol* 109(4):308-17 (1996)), реакцию Геркссхаймера (Kaplanski, G., et al., "Jarisch-Herxheimer reaction complicating the treatment of chronic Q fever endocarditis: elevated TNFalpha and IL-6 serum levels", *J Infect* 37(1):83-4 (1998)) и ССБП, связанный с вирусными инфекциями (Belkina, A.C. и G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer", *Nat Rev Cancer* 12(7):465-77 (2012)). Таким образом, данное

изобретение включает соединения Формулы I, Формулы Ia и/или Формулы II, их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или гидраты; фармацевтические композиции, содержащие одно или более из этих соединений; и способы применения этих соединений или композиций в лечении этих заболеваний.

- 5 [0157] В одном варианте реализации изобретения соединения ингибиторов BET Формулы I, Формулы Ia и/или Формулы II, их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или гидраты, или композиции, содержащие одно или более из этих соединений, могут применяться в лечении ревматоидного артрита (РА) и рассеянного склероза (РС). Существуют сильные собственные данные
- 10 полезности ингибиторов BET в доклинических моделях РА и РС. R. Jahagirdar, S.M. et al., "An Orally Bioavailable Small Molecule RVX-297 Significantly Decreases Disease in a Mouse Model of Multiple Sclerosis", *World Congress of Inflammation*, Paris, France (2011). Как РА, так и РС характеризуются нарушением регуляции воспалительных путей IL-6 и IL-17 (Kimura, A. и T. Kishimoto, "IL-6: regulator of Treg/Th17 balance", *Eur J Immunol*
- 15 40(7):1830-5 (2010)) и, следовательно, были бы особенно чувствительными к ингибированию BET. В другом варианте реализации изобретения соединения ингибиторов BET Формулы I, Формулы Ia и/или Формулы II могут применяться в лечении сепсиса и связанных с ним поражений. Было показано, что ингибирование BET ингибирует развитие сепсиса, в некоторой степени, посредством ингибирования
- 20 экспрессии IL-6, в доклинических моделях как в опубликованных (Nicodeme, E., et al., "Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic", *Nature* 468(7327):1119-23 (2010)) так и собственных данных.

- [0158] В одном варианте реализации изобретения соединения ингибиторов BET Формулы I, Формулы Ia и/или Формулы II, их стереоизомеры, таутомеры,
- 25 фармацевтически приемлемые соли или гидраты, или композиции, содержащие одно или более из этих соединений, могут применяться в лечении рака. Виды рака, которые обладают сверхэкспрессией, транслокацией, амплификацией или перестройкой c-myc или других онкобелков семейства myc (MYCN, L-myc), являются особенно чувствительными к ингибированию BET. Delmore, J.E., et al., "BET bromodomain
- 30 inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc", *Cell* 146(6):904-17 (2010); Mertz, J.A., et al., "Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains", *Proc Natl Acad Sci USA* 108(40):16669-74 (2011). Эти виды рака включают, без ограничения ими, острый В-клеточный лимфоцитарный лейкоз, лимфому Беркитта, диффузную



крупноклеточную лимфому, множественную миелому, первичный плазмноклеточный лейкоз, атипичный карциноид легкого, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак желудочно-кишечного тракта, глиобластома, гепатоцеллюлярную карциному, крупноклеточную нейроэндокринную карциному, медуллобластома, узловую меланому, поверхностно-распространяющуюся меланому, нейробластома, плоскоклеточную карциному пищевода, остеосаркому, рак яичников, рак предстательной железы, светлоклеточную карциному почек, ретинобластома, рабдомиосаркому и мелкоклеточную карциному легкого. Vita, M. и M. Henriksson, "The Muc oncoprotein as a therapeutic target for human cancer", *Semin Cancer Biol* 16(4):318-30 (2006).

**[0159]** В одном варианте реализации изобретения соединения ингибиторов BET Формулы I, Формулы Ia и/или Формулы II, их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или гидраты, или композиции, содержащие одно или более из этих соединений, могут применяться в лечении видов рака, которые возникают вследствие aberrантной регуляции (сверхэкспрессии, транслокации и т.д.) белков BET. Они включают, без ограничения ими, NUT-срединную карциному (транслокация Brd3 или Brd4 в ген nutlin 1) (French, C.A., "NUT midline carcinoma", *Cancer Genet Cytogenet* 203(1):16-20 (2010)), В-клеточную лимфому (сверхэкспрессия Brd2) (Greenwald, R.J., et al., "E mu-BRD2 transgenic mice develop B-cell lymphoma and leukemia", *Blood* 103(4):1475-84 (2004)), немелкоклеточный рак легкого (сверхэкспрессия BrdT) (Grunwald, C., et al., "Expression of multiple epigenetically regulated cancer/germline genes in nonsmall cell lung cancer", *Int J Cancer* 118(10):2522-8 (2006)), рак пищевода и плоскоклеточную карциному головы и шеи (сверхэкспрессия BrdT) (Scanlan, M.J., et al., "Expression of cancer-testis antigens in lung cancer: definition of bromodomain testis-specific gene (BRDT) as a new CT gene, CT9", *Cancer Lett* 150(2):55-64 (2000)), и рак толстой кишки (Brd4) (Rodriguez, R.M., et al., "Aberrant epigenetic regulation of bromodomain BRD4 in human colon cancer", *J Mol Med (Berl)* 90(5):587-95 (2012)).

**[0160]** В одном варианте реализации изобретения, так как ингибиторы BET снижают Brd-зависимое рекрутирование pTEFb к генам, участвующим в пролиферации клеток, соединения ингибиторов BET Формулы I, Формулы Ia и/или Формулы II, их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или гидраты, или композиции, содержащие одно или более из этих соединений, могут применяться в лечении видов рака, которые зависят от pTEFb (Cdk9/циклин T) и белков BET в части

- регуляции онкогенов. Эти виды рака включают, без ограничения ими, хронический лимфоцитарный лейкоз и множественную миелому (Tong, W.G., et al., "Phase I and pharmacologic study of SNS-032, a potent and selective Cdk2, 7, and 9 inhibitor, in patients with advanced chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma", *J Clin Oncol* 28(18):3015-22 (2010)), фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому с фенотипом зародышевого центра, лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина, фолликулярные лимфомы и активированную, анапластическую крупноклеточную лимфому (Bellan, C., et al., "CDK9/CYCLIN T1 expression during normal lymphoid differentiation and malignant transformation", *J Pathol* 203(4):946-52 (2004)), нейробластому и первичную нейроэктодермальную опухоль (De Falco, G., et al., "Cdk9 regulates neural differentiation and its expression correlates with the differentiation grade of neuroblastoma and PNET tumors", *Cancer Biol Ther* 4(3):277-81 (2005)), рабдомиосаркому (Simone, C. и A. Giordano, "Abrogation of signal-dependent activation of the cdk9/cyclin T2a complex in human RD rhabdomyosarcoma cells", *Cell Death Differ* 14(1):192-5 (2007)), рак предстательной железы (Lee, D.K., et al., "Androgen receptor interacts with the positive elongation factor P-TEFb and enhances the efficiency of transcriptional elongation", *J Biol Chem* 276(13):9978-84 (2001)) и рак молочной железы (Bartholomeeusen, K., et al., "BET bromodomain inhibition activates transcription via a transient release of P-TEFb from 7SK snRNP", *J Biol Chem* (2012)).
- [0161]** В одном варианте реализации изобретения соединения ингибиторов BET Формулы I, Формулы Ia и/или Формулы II, их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или гидраты, или композиции, содержащие одно или более из этих соединений, могут применяться в лечении видов рака, в которых повышающе регулируются BET-чувствительные гены, такие как CDK6, Bcl2, TYRO3, MYB и hTERT. Dawson, M.A., et al., "Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia", *Nature* 478(7370):529-33 (2011); Delmore, J.E., et al., "BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc", *Cell* 146(6):904-17 (2010). Эти виды рака включают, без ограничения ими, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак толстой кишки, глиобластому, аденокистозную карциному, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, злокачественную глиому, рак мочевого пузыря, медуллобластому, рак щитовидной железы, меланому, множественную миелому, аденокарциному Баррета, гепатому, рак предстательной железы, промиелоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный

лейкоз, мантийноклеточную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому, мелкоклеточный рак легкого и карциному почек. Ruden, M. и N. Puri, "Novel anticancer therapeutics targeting telomerase", *Cancer Treat Rev* (2012); Kelly, P.N. и A. Strasser, "The role of Bcl-2 and its pro-survival relatives in tumorigenesis and cancer therapy" *Cell Death Differ* 18(9):1414-24 (2011); Uchida, T., et al., "Antitumor effect of bcl-2 antisense phosphorothioate oligodeoxynucleotides on human renal-cell carcinoma cells in vitro and in mice", *Mol Urol* 5(2):71-8 (2001).

**[0162]** Опубликованные и собственные данные показали непосредственное воздействие ингибирования BET на пролиферацию клеток в различных видах рака. В одном варианте реализации изобретения соединения ингибиторов BET Формулы I, Формулы Ia и/или Формулы II, их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или гидраты, или композиции, содержащие одно или более из этих соединений, могут применяться в лечении видов рака, для которых существуют опубликованные и, для некоторых, собственные *in vivo* и/или *in vitro* данные, показывающие непосредственное воздействие ингибирования BET на пролиферацию клеток. Эти виды рака включают NMC (NUT-срединную карциному), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый В-клеточный лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ), лимфому Беркитта, В-клеточную лимфому, меланому, недифференцированный лейкоз, множественную миелому, промиелоцитарный лейкоз (ПМЛ) и неходжкинскую лимфому. Filippakopoulos, P., et al., "Selective inhibition of BET bromodomains", *Nature* 468(7327):1067-73 (2010); Dawson, M.A., et al., "Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia", *Nature* 478(7370):529-33 (2011); Zuber, J., et al., "RNAi screen identifies Brd4 as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia", *Nature* 478(7370):524-8 (2011); Miguel F. Segura, et al, "BRD4 is a novel therapeutic target in melanoma", *Cancer Research*. 72(8):Supplement 1 (2012). Соединения по данному изобретению продемонстрировали BET-ингибирующее воздействие на пролиферацию клеток *in vitro* для следующих видов рака: нейробластома, медуллобластома, карцинома легкого (НМРЛ, МРЛ) и карцинома толстой кишки.

**[0163]** В одном варианте реализации изобретения, из-за потенциальных синергетических или аддитивных эффектов между ингибиторами BET и другим видом терапии рака, соединения ингибиторов BET Формулы I, Формулы Ia и/или Формулы II, их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или гидраты, или композиции, содержащие одно или более из этих соединений, можно комбинировать с

другими видами терапии, химиотерапевтическими средствами или антипролиферативными средствами в лечении рака и других пролиферативных расстройств у человека. Перечень терапевтических средств, которые можно комбинировать с ингибиторами BET в лечении рака, включает, без ограничения ими,

5 АВТ-737, азациитидин (Видаза), AZD1152 (Барасертиб), AZD2281 (Олапариб), AZD6244 (Селуметиниб), BEZ235, блеомицина сульфат, бортезомиб (Велкейд), бусульфан (Милеран), камптотецин, цисплатин, циклофосфамид (Клафен), СУТ387, цитарабин (Ара-С), дакарбазин, DAPT (GSI-IX), децитабин, дексаметазон, доксорубицин (Адриамицин), этопозид, эверолимус (RAD001), флавопиридол

10 (Альвоцидиб), ганетеспиб (STA-9090), гефитиниб (Иресса), идарубицин, ифосфамид (Митоксана), IFN $\alpha$ 2a (Роферон-А), мелфалан (Алкеран), метазоластон (Темозоломид), метформин, митоксантрон (Новантрон), паклитаксел, фенформин, РКС412 (Мидостаурин), PLX4032 (Вемурафениб), помалидомид (CC-4047), преднизон (Дельтазон), рапамицин, ревлимид (Леналидомид), руксолитиниб (INCB018424),

15 сорафениб (Нексавар), SU11248 (Сунитиниб), SU11274, винбластин, винкристин (Онковин), винорелбин (Навельбин), вориностат (SANA) и WP1130 (Деграсин).

**[0164]** В одном варианте реализации изобретения соединения ингибиторов BET Формулы I, Формулы Ia и/или Формулы II, их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или гидраты, или композиции, содержащие одно

20 или более из этих соединений, могут применяться в лечении доброкачественных пролиферативных и фиброзных расстройств, в том числе, без ограничения ими, доброкачественных опухолей мягких тканей, опухолей костей, опухолей головного и спинного мозга, опухолей века и глазницы, гранулемы, липомы, менингиомы, множественных эндокринных новообразований, носовых полипов, опухолей гипофиза,

25 пролактиномы, доброкачественной внутричерепной гипертензии, себорейного кератоза, полипов желудка, узлового зоба, кистозных новообразований поджелудочной железы, гемангиом, узелков на голосовых связках, полипов и кист, болезни Кастлемана, хронической пилонидальной болезни, дерматофибромы, волосяной кисты, пиогенной гранулемы, синдрома юношеского полипоза, идиопатического фиброза

30 легких, фиброза почек, послеоперационной стриктуры, келоидных образований, склеродермии и фиброза миокарда. Tang, X et al., "Assessment of Brd4 Inhibition in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Lung Fibroblasts and in Vivo Models of Lung Fibrosis", Am J Pathology in press (2013).

**[0165]** В одном варианте реализации изобретения, из-за их способности повышающе регулировать транскрипцию ApoA-1 и экспрессию белка (Mirguet, O., et al., "From ApoA1 upregulation to BET family bromodomain inhibition: discovery of I-BET151", *Bioorg Med Chem Lett* 22(8):2963-7 (2012); Chung, C.W., et al., "Discovery and  
5 characterization of small molecule inhibitors of the BET family bromodomains", *J Med Chem* 54(11):3827-38 (2011)), соединения ингибиторов BET Формулы I, Формулы Ia и/или Формулы II, их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или гидраты, или композиции, содержащие одно или более из этих соединений, могут применяться в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, которые, как правило, в том  
10 числе связаны с дислипидемией, атеросклерозом, гиперхолестеринемией и метаболическим синдромом (Belkina, A.C. и G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer", *Nat Rev Cancer* 12(7):465-77 (2012); Denis, G.V., "Bromodomain coactivators in cancer, obesity, type 2 diabetes, and inflammation", *Discov Med* 10(55):489-99 (2010)). В другом варианте реализации изобретения соединения  
15 ингибиторов BET Формулы I, Формулы Ia и/или Формулы II могут применяться в лечении не-серечно-сосудистых заболеваний, характеризующийся дефицитом ApoA-1, в том числе болезни Альцгеймера. Elliott, D.A., et al., "Apolipoproteins in the brain: implications for neurological and psychiatric disorders", *Clin Lipidol* 51(4):555-573 (2010).

**[0166]** В одном варианте реализации изобретения соединения ингибиторов BET  
20 Формулы I, Формулы Ia и/или Формулы II, их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или гидраты, или композиции, содержащие одно или более из этих соединений, могут применяться у пациентов с резистентностью к инсулину и диабетом II типа. Belkina, A.C. и G.V. Denis, "BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer", *Nat Rev Cancer* 12(7):465-77 (2012); Denis, G.V.,  
25 "Bromodomain coactivators in cancer, obesity, type 2 diabetes, and inflammation", *Discov Med* 10(55):489-99 (2010); Wang, F., et al., "Brd2 disruption in mice causes severe obesity without Type 2 diabetes", *Biochem J* 425(1):71-83 (2010); Denis, G.V., et al, "An emerging role for bromodomain-containing proteins in chromatin regulation and transcriptional control of adipogenesis", *FEBS Lett* 584(15):3260-8 (2010). Противовоспалительные действия  
30 ингибирования BET имели бы дополнительную ценность в уменьшении воспаления, связанного с диабетом и метаболическим заболеванием. Alexandraki, K., et al., "Inflammatory process in type 2 diabetes: The role of cytokines", *Ann N Y Acad Sci* 1084:89-117 (2006).

[0167] В одном варианте реализации изобретения, из-за их способности понижающе регулировать вирусные промоторы, соединения ингибиторов BET Формулы I, Формулы Ia и/или Формулы II, их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или гидраты, или композиции, содержащие одно или более из этих соединений, могут применяться в качестве терапевтических средств для лечения видов рака, которые связаны с вирусами, в том числе с вирусом Эпштейна-Барр (EBV), вирусом гепатита (HBV, HCV), ассоциированным с саркомой Капоши вирусом (KSHV), вирусом папилломы человека (ВПЧ), полиомавирусом клеток Меркеля и цитомегаловирусом человека (ЦМВ). Gagnon, D., et al., "Proteasomal degradation of the papillomavirus E2 protein is inhibited by overexpression of bromodomain-containing protein 4", *J Virol* 83(9):4127-39 (2009); You, J., et al., "Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus latency-associated nuclear antigen interacts with bromodomain protein Brd4 on host mitotic chromosomes", *J Virol* 80(18):8909-19 (2006); Palermo, R.D., et al., "RNA polymerase II stalling promotes nucleosome occlusion and pTEFb recruitment to drive immortalization by Epstein-Barr virus", *PLoS Pathog* 7(10):e1002334 (2011); Poreba, E., et al., "Epigenetic mechanisms in virus-induced tumorigenesis", *Clin Epigenetics* 2(2):233-47. 2011. В другом варианте реализации изобретения, из-за их способности реактивировать ВИЧ-1 в моделях латентной инфекции Т-клеток и латентной инфекции моноцитов, ингибиторы BET могли бы применяться в комбинации с антиретровирусными терапевтическими средствами для лечения ВИЧ. Zhu, J., et al., "Reactivation of Latent HIV-1 by Inhibition of BRD4", *Cell Rep* (2012); Banerjee, C., et al., "BET bromodomain inhibition as a novel strategy for reactivation of HIV-1", *J Leukoc Biol* (2012); Bartholomeeusen, K., et al., "BET bromodomain inhibition activates transcription via a transient release of P-TEFb from 7SK snRNP", *J Biol Chem* (2012); Li, Z., et al., "The BET bromodomain inhibitor JQ1 activates HIV latency through antagonizing Brd4 inhibition of Tat-transactivation", *Nucleic Acids Res* (2012).

[0168] В одном варианте реализации изобретения, из-за роли эпигенетических процессов и бромодомен-содержащих белков в неврологических нарушениях, соединения ингибиторов BET Формулы I, Формулы Ia и/или Формулы II, их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или гидраты, или композиции, содержащие одно или более из этих соединений, могут применяться в лечении заболеваний, в том числе, без ограничения ими, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, биполярного расстройства, шизофрении,

синдрома Рубинштейна-Тэйби и эпилепсии. Prinjha, R.K., J. Witherington и K. Lee, "Place your BETs: the therapeutic potential of bromodomains", *Trends Pharmacol Sci* 33(3):146-53 (2012); Muller, S., et al., "Bromodomains as therapeutic targets", *Expert Rev Mol Med* 13:e29 (2011).

- 5 **[0169]** В одном варианте реализации изобретения, из-за эффекта истощения BRDT или ингибирования на стадии развития сперматид, соединения ингибиторов BET Формулы I, Формулы Ia и/или Формулы II, их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или гидраты, или композиции, содержащие одно или более из этих соединений, могут применяться в качестве обратимых, мужских  
10 контрацептивных средств. Matzuk, M.M., et al., "Small-Molecule Inhibition of BRDT for Male Contraception", *Cell* 150(4): p. 673-684 (2012); Berkovits, B.D., et al., "The testis-specific double bromodomain-containing protein BRDT forms a complex with multiple spliceosome components and is required for mRNA splicing and 3'-UTR truncation in round spermatids", *Nucleic Acids Res* 40(15):7162-75 (2012).

15 **Фармацевтические композиции**

- [0170]** Фармацевтические композиции по данному изобретению содержат по меньшей мере одно соединение Формул I-II или его таутомер, стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль или гидрат, составленные вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Эти композиции включают  
20 композиции, подходящие для перорального, ректального, местного, трансбуккального и парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутрикожного или внутривенного) введения. Наиболее подходящая форма введения в любом данном случае будет зависеть от степени и выраженности состояния, подлежащего лечению, а также от природы определенного применяемого соединения.

- 25 **[0171]** Композиции, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, крахмальные капсулы, леденцы или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество соединения по данному изобретению в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной или неводной основе; или в виде эмульсии типа "масло в воде" или "вода в  
30 масле". Как указано, такие композиции могут быть приготовлены любым подходящим аптечным способом, который включает этап объединения по меньшей мере одного соединения по данному изобретению в качестве активного соединения и носителя или

наполнителя (которые могут представлять собой один или более вспомогательных компонентов). Носитель должен быть приемлемым в плане совместимости с другими компонентами композиции и не должен быть вредным для реципиента. Носитель может быть твердым или жидким, или и тем, и другим, и может быть составлен по меньшей мере с одним соединением, описанным в данном документе в качестве активного соединения, в композицию с унифицированной дозой, например, таблетку, которая может содержать от около 0,05% до около 95% по весу по меньшей мере одного активного соединения. Также могут присутствовать другие фармакологически активные вещества, в том числе другие соединения. Композиции по данному изобретению могут быть получены с помощью любых из известных аптечных методов, включающих, по сути, смешивание компонентов.

**[0172]** Для твердых композиций обычные нетоксичные твердые носители включают, маннитол, лактозу, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, тальк, целлюлозу, глюкозу, сахарозу, карбонат магния и тому подобное фармацевтической степени чистоты. Жидкие фармацевтически вводимые композиции могут, например, быть получены посредством, например, растворения или диспергирования по меньшей мере одного активного соединения по данному изобретению, описанного в данном документе, и необязательно фармацевтических адъювантов во вспомогательном веществе, таком как, например, вода, солевой раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и тому подобное с образованием раствора или суспензии. В целом, подходящие композиции могут быть получены посредством равномерного и тщательного смешивания по меньшей мере одного активного соединения по данному изобретению с жидким или мелко измельченным твердым носителем, или и тем, и другим, и затем, в случае необходимости, формования продукта. Например, таблетка может быть получена посредством прессования или формования порошка или гранул по меньшей мере одного соединения по данному изобретению, которое можно необязательно комбинировать с одним или более дополнительными компонентами. Прессованные таблетки могут быть получены посредством прессования в соответствующем аппарате по меньшей мере одного соединения по данному изобретению в сыпучей форме, такого как порошок или гранулы, которые могут быть необязательно смешаны со связующим веществом, смазывающим веществом, инертным разбавителем и/или поверхностно-активным/диспергирующим веществом (веществами). Формованные таблетки могут быть получены посредством формования в соответствующем аппарате, в котором



порошкообразную форму по меньшей мере одного соединения по данному изобретению увлажняют инертным жидким разбавителем.

**[0173]** Композиции, подходящие для трансбуккального (сублингвального) введения, включают леденцы, содержащие по меньшей мере одно соединение по данному изобретению в ароматизированной основе, как правило, сахарозе и гуммиарабике или трагаканте, и пастилки, содержащие по меньшей мере одно соединение в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и гуммиарабик.

**[0174]** Композиции по данному изобретению, подходящие для парентерального введения, включают стерильные водные препараты по меньшей мере одного соединения Формул I-II или его таутомеров, стереоизомеров, фармацевтически приемлемых солей и гидратов, которые практически изотоничны с кровью предполагаемого реципиента. Эти препараты вводят внутривенно, хотя введение может быть также осуществлено посредством подкожного, внутримышечного или внутрикожного введения. Такие препараты могут быть удобно получены посредством смешивания по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе, с водой и придания полученному раствору стерильности и изотоничности с кровью. Композиции для инъекций по данному изобретению могут содержать от около 0,1 до около 5% масс./масс. активного соединения.

**[0175]** Композиции, подходящие для ректального введения, представлены в виде суппозиториев с унифицированной дозой. Они могут быть получены посредством смешивания по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе, с одним или более обычными твердыми носителями, например, маслом какао, с последующим формованием полученной смеси.

**[0176]** Композиции, подходящие для местного нанесения на кожу, могут иметь форму мази, крема, лосьона, пасты, геля, спрея, аэрозоля или масла. Носители и наполнители, которые могут быть применены, включают вазелин, ланолин, полиэтиленгликоли, спирты и комбинации двух или более из них. Активное соединение (то есть по меньшей мере одно соединение Формул I-IV или его таутомеры, стереоизомеры, фармацевтически приемлемые соли и гидраты), как правило, присутствует в концентрации, составляющей от около 0,1% до около 15% масс./масс. композиции, например, от около 0,5 до около 2%.

[0177] Количество вводимого активного соединения может зависеть от субъекта, подлежащего лечению, веса субъекта, способа введения и решения лечащего врача. Например, режим дозирования может включать суточное или полусуточное введение инкапсулированного соединения в установленной дозировке, составляющей от около 1 мкг до около 1000 мг. В другом варианте реализации изобретения может быть применено дробное введение дозы инкапсулированного соединения, такое как на месячной или годовой основе. Инкапсуляция облегчает доступ к месту действия и обеспечивает возможность введения действующих веществ одновременно, теоретически, приводя к синергетическому эффекту. В соответствии со стандартными режимами дозирования врачи легко определяют оптимальные дозировки и смогут легко скорректировать введение для достижения таких дозровок.

[0178] Терапевтически эффективное количество соединения или композиции, описанных в данном документе, может быть измерено с помощью терапевтической эффективности соединения. Тем не менее, дозировка может варьировать в зависимости от требований пациента, выраженности состояния, подлежащего лечению, и применяемого соединения. В одном варианте реализации изобретения терапевтически эффективное количество описанного соединения является достаточным для установления максимальной концентрации в плазме крови. Предварительные дозы, например, определяют в соответствии с испытаниями на животных, а определение доз для введения человеку осуществляется в соответствии с практикой, принятой в данной области техники.

[0179] Токсичность и терапевтическая эффективность могут быть определены с помощью стандартных фармацевтических методик на клеточных культурах или экспериментальных животных, например, для определения  $LD_{50}$  (дозы, летальной для 50% популяции) и  $ED_{50}$  (дозы, терапевтически эффективной для 50% популяции). Дозовое соотношение между токсичным и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс и может быть выражено в виде соотношения  $LD_{50}/ED_{50}$ . Композиции, которые проявляют высокие терапевтические индексы, являются предпочтительными.

[0180] Данные, полученные из анализов клеточных культур или исследований на животных, могут быть использованы при определении диапазона доз для применения у людей. Терапевтически эффективные дозы, достигнутые в одной животной модели, могут

быть пересчитаны для применения у другого животного, в том числе людей, с помощью коэффициентов пересчета, известных в данной области техники (смотри, например, публикацию Freireich et al., *Cancer Chemother. Reports* 50(4):219-244 (1966) и Таблицу I эквивалентных коэффициентов дозирования на основе площади поверхности тела).

**5 Таблица 1: Эквивалентные коэффициенты дозирования на основе площади поверхности тела**

| <b>В:<br/>Из:</b> | <b>Мышь<br/>(20 г)</b> | <b>Крысу<br/>(150 г)</b> | <b>Обезьяну<br/>(3,5 кг)</b> | <b>Собаку<br/>(8 кг)</b> | <b>Человека<br/>(60 кг)</b> |
|-------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Мыши              | 1                      | 1/2                      | 1/4                          | 1/6                      | 1/12                        |
| Крысы             | 2                      | 1                        | 1/2                          | 1/4                      | 1/7                         |
| Обезьяны          | 4                      | 2                        | 1                            | 3/5                      | 1/3                         |
| Собаки            | 6                      | 4                        | 3/5                          | 1                        | 1/2                         |
| Человека          | 12                     | 7                        | 3                            | 2                        | 1                           |

- [0181]** Дозировка таких соединений предпочтительно находится в пределах диапазона циркулирующих концентраций, которые включают ED<sub>50</sub> с небольшой токсичностью или без нее. Дозировка может варьироваться в пределах этого диапазона в зависимости от применяемой лекарственной формы и используемого способа введения. Как правило, терапевтически эффективное количество может варьировать в зависимости от возраста, состояния и пола субъекта, а также от выраженности заболевания у субъекта. Дозировка может быть определена врачом и корректироваться, по мере необходимости, в соответствии с наблюдаемыми эффектами лечения.
- [0182]** В одном варианте реализации изобретения соединение Формул I-II или его таутомер, стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль или гидрат вводят в комбинации с другим терапевтическим средством. Другое терапевтическое средство может обеспечивать аддитивное или синергетическое значение по сравнению с введением только соединения по данному изобретению. Терапевтическое средство может представлять собой, например, статин; агонист PPAR, например, тиазолидинион или фибрат; ниацин, агонист RVX, FXR или LXR; ингибитор обратного захвата желчной кислоты; ингибитор абсорбции холестерина; ингибитор синтеза холестерина; транспортный белок холестеринных эфиров (ТБХЭ), ионообменную смолу; антиоксидант; ингибитор Ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазы (ингибитор АХАТ); тирфостин; лекарственное средство на основе сульфонилмочевины; бигуанид; ингибитор альфа-глюкозидазы; регулятор аполипопротеина Е; ингибитор редуктазы

ГМГ-КоА, микросомальный белок переноса триглицеридов; лекарственное средство, снижающее уровень ЛПНП; лекарственное средство, повышающее уровень ЛПВП; усилитель ЛПВП; регулятор генов аполипопротеина А-IV и/или аполипопротеина; или любое сердечно-сосудистое лекарственное средство.

- 5 **[0183]** В другом варианте реализации изобретения соединение Формулы I и/или Формулы II, или его таутомер, стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль или гидрат вводят в комбинации с одним или более противовоспалительными средствами. Противовоспалительные средства могут включать иммунодепрессанты, ингибиторы
- 10 TNF, кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) и тому подобное. Типовые противовоспалительные средства включают, например, преднизон; метилпреднизолон (Medrol<sup>®</sup>), триамцинолон, метотрексат (Rheumatrex<sup>®</sup>, Trexall<sup>®</sup>), гидроксихлорохин (Plaquenil<sup>®</sup>), сульфасалазин (Azulfidine<sup>®</sup>), лефлуномид (Arava<sup>®</sup>), этанерцепт (Enbrel<sup>®</sup>), инфликсимаб (Remicade<sup>®</sup>), адалимумаб (Humira<sup>®</sup>), ритуксимаб
- 15 (Rituxan<sup>®</sup>), абатацепт (Orencia<sup>®</sup>), интерлейкин-1, анакинру (Kineret<sup>™</sup>), ибупрофен, кетопрофен, фенопрофен, напроксен, аспирин, ацетаминофен, индометацин, сулиндак, мелоксикам, пироксикам, теноксикам, лорноксикам, кеторолак, этодолак, мефенамовую кислоту, меклофенамовую кислоту, флуфенамовую кислоту, толфенамовую кислоту, диклофенак, оксапрозин, апазон, нимесулид, набуметон, тенидап, этанерцепт, толметин,
- 20 фенилбутазон, оксифенбутазон, дифлунизал, салсалат, олсалазин или сульфасалазин.

## ПРИМЕРЫ

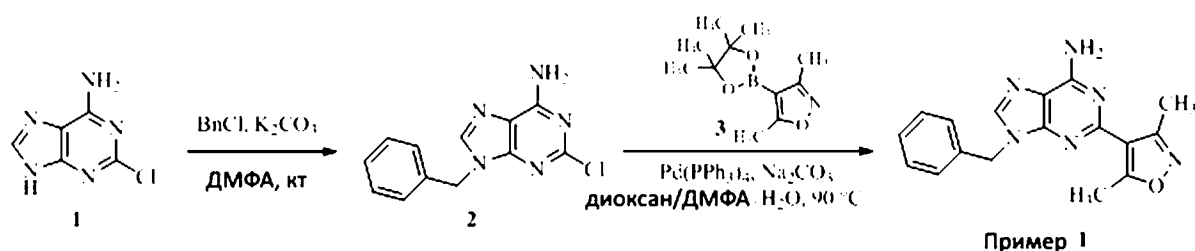
- [0184] Общие способы.** Если не указано иное, применяли реагенты и растворители, полученные у коммерческих поставщиков. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса получали на спектрометре Bruker AVANCE 300 при 300 МГц или
- 25 спектрометре Bruker AVANCE 500 при 500 МГц, или спектрометре Bruker AVANCE 300 при 300 МГц. Спектры приведены в м.д. ( $\delta$ ), а константы взаимодействия, значения  $J$ , приведены в герцах (Гц). В качестве внутреннего стандарта для <sup>1</sup>H ядерного магнитного резонанса применяли тетраметилсилан. Масс-спектральные анализы выполняли на масс-спектрометре Waters Aquity UPLC в режиме ESI или APCI в
- 30 соответствующих случаях, масс-спектрометре Agilent 6130A в режиме ESI, APCI или MultiMode в соответствующих случаях или спектрометре Applied Biosystems API-150EX в режиме ESI или APCI в соответствующих случаях. Хроматографию на

силикагеле, как правило, выполняли на системе Teledyne Isco CombiFlash® Rf 200 или системе Teledyne Isco CombiFlash® Companion.

**[0185] Сокращения:** КДИ: 1,1'-карбонилдиимидазол; ДМАП: *N,N*-диметиламинопропиламин; EDC: 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид; *m*-ХНБК: 3-хлорнадбензойная кислота; БСИ: *N*-бромсукцинимид.

### Общая методика А:

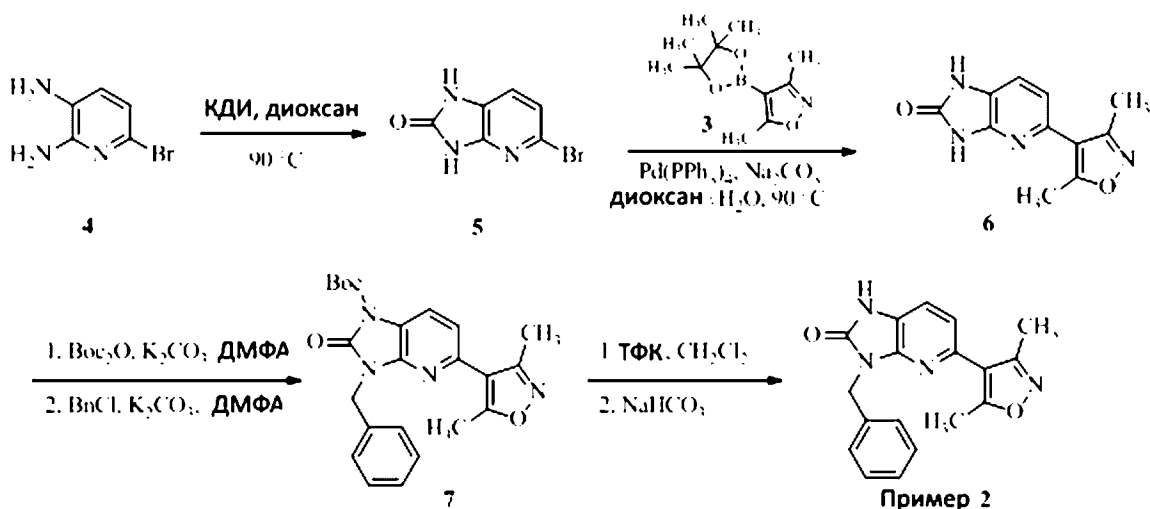
**Получение 9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9*H*-пурин-6-амина (Типовое соединение 1)**



**[0186] Этап 1:** К суспензии **1** (1,50 г, 8,84 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли карбонат калия (3,64 г, 26,4 ммоль) и бензилхлорид (1,01 мл, 8,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт (комнатной температуре) в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат выливали в воду (100 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Твердое вещество собирали и сушили с получением **2** (1,60 г, 70%) в виде желтого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,26 (с, 1H), 7,80 (уш.с, 2H), 7,38-7,26 (м, 5H), 5,34 (с, 2H); ESI *m/z* 260 [M + H]<sup>+</sup>.

**[0187] Этап 2:** К раствору **2** (260 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и ДМФА (4 мл) добавляли 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (335 мг, 1,5 ммоль), карбонат натрия (2,0 М в H<sub>2</sub>O, 1,0 мл, 2,0 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (116 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и нагревали при 80 °С в течение 16 ч. Смесь разбавляли метиленхлоридом (20 мл) и фильтровали. Фильтрат выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-5% метиленхлорид/метанол) с последующим растиранием в порошок со смесью EtOAc/гексаны с получением 9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9*H*-пурин-6-амин (**Типовое соединение 1**) (110 мг, 34%) в виде белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,29 (с, 1H), 7,36-7,28 (м, 7H), 5,38 (с, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,51 (с, 3H); ESI *m/z* 321 [M + H]<sup>+</sup>.

**Получение 3-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3*H*)-она (Типовое соединение 2)**



**[0188] Этап 1:** К раствору **4** (500 мг, 2,66 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли КДИ (517 мг, 3,19 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 16 ч. Твердое вещество собирали и сушили с получением **5** (340 мг, 60%) в виде светло-фиолетового твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,58 (уш.с, 1H), 11,02 (уш.с, 1H), 7,19 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,13 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H).

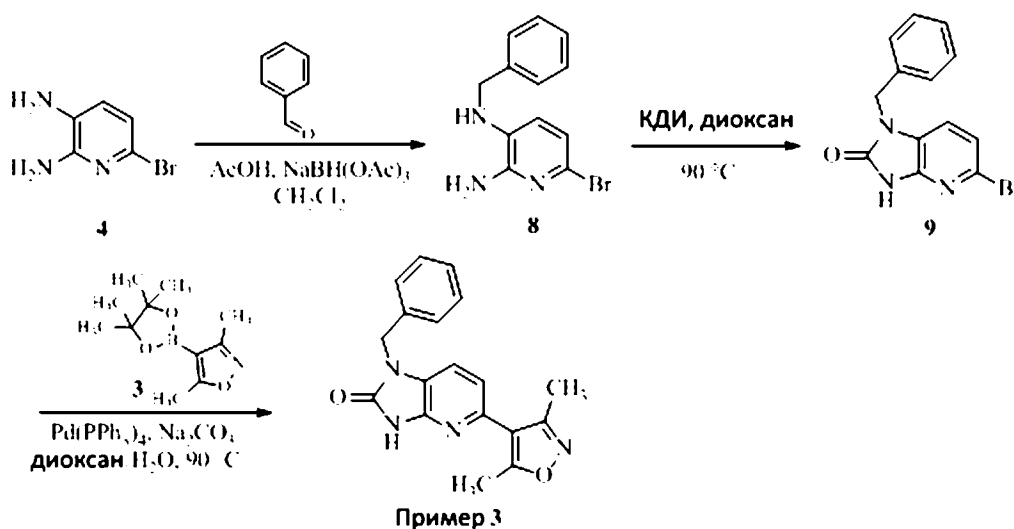
**[0189] Этап 2:** К раствору **5** (170 мг, 0,79 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и ДМФА (6 мл) добавляли 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (352 мг, 1,58 ммоль), карбонат натрия (2,0 М в H<sub>2</sub>O, 1,19 мл, 2,37 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (92 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и нагревали при 80 °С в течение 16 ч. Смесь разбавляли метиленхлоридом (20 мл) и фильтровали. Фильтрат выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-5% метиленхлорид/метанол) с получением **6** (130 мг, 71%) в виде белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,38 (уш.с, 1H), 10,90 (уш.с, 1H), 7,30 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,07 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,33 (с, 3H).

**[0190] Этап 3:** К раствору **6** (100 мг, 0,43 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли карбонат калия (72 мг, 0,52 ммоль) и ди-*трет*-бутил дикарбонат (104 мг, 0,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли карбонат калия (72 мг, 0,52 ммоль) и бензилхлорид (0,14 мл, 0,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. После очистки с помощью

хроматографии (силикагель, 0-30% этилацетат/гексаны) получали **6** (130 мг, 71%) в виде бесцветной смолы:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,97 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,38-7,27 (м, 6H), 5,05 (с, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,61 (с, 9H).

**[0191] Этап 4:** Раствор **7** (130 мг, 0,31 ммоль) в метиленхлориде (4 мл) и ТФК (2 мл) перемешивали при кт в течение 2 ч. Смесь выпаривали, остаток растворяли в метиленхлориде (100 мл), промывали насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл  $\times$  2) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали с получением 3-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3H)-она (**Типовое соединение 2**) (81 мг, 81%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,31 (с, 1H), 7,40 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,34-7,25 (м, 5 H), 7,15 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,28 (с, 3H); ESI  $m/z$  321  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Получение 1-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3H)-она (Типовое соединение 3)**



15

**[0192] Этап 1:** К раствору **4** (500 мг, 2,66 ммоль) и бензальдегида (282 мг, 2,66 ммоль) в метиленхлориде (15 мл) добавляли уксусную кислоту (319 мг, 5,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 30 минут с последующим добавлением  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1,69 г, 7,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Смесь разбавляли метиленхлоридом (100 мл) и медленно добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток растирали в порошок со смесью метиленхлорид/ $\text{EtOAc}$  с получением **8** (401 мг, 54%) в виде светло-коричневого твердого

20

вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,34-7,22 (м, 5H), 6,48 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 6,40 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 6,02 (уш.с, 2H), 5,54 (т,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 4,27 (д,  $J = 5,4$  Гц, 2H).

**[0193] Этап 2:** К раствору **8** (400 мг, 1,44 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли КДИ (514 мг, 3,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110 °С в течение 16 ч.

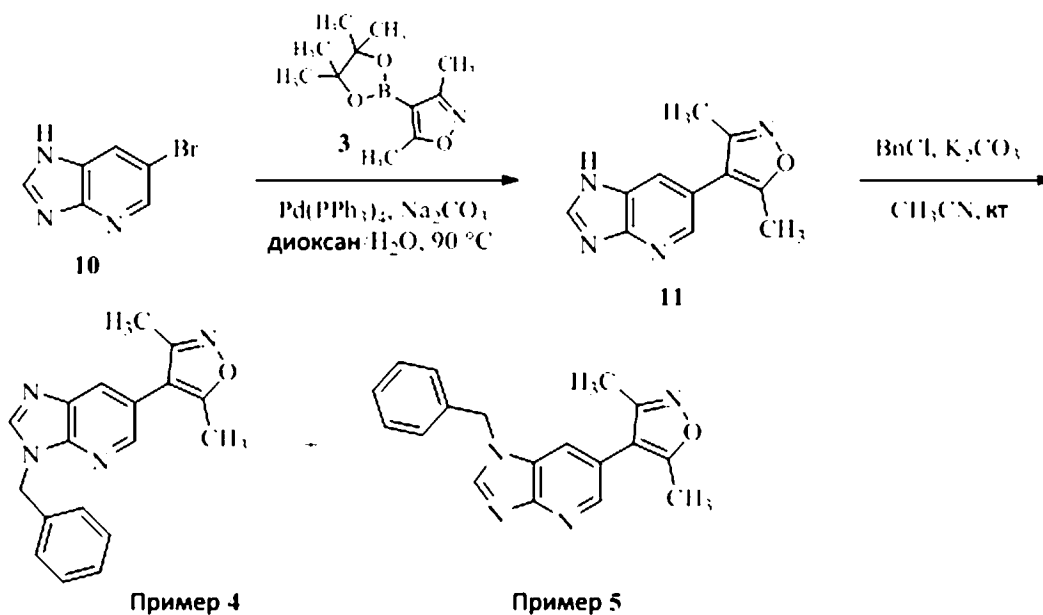
- 5 Реакционную смесь выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (силикагель, 0-40% этилацетат/гексаны) получали **9** (310 мг, 71%) в виде белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,96 (с, 1H), 7,35-7,27 (м, 6H), 7,19 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 5,02 (с, 2H).

- [0194] Этап 3:** К раствору **9** (310 мг, 1,02 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (341 мг, 1,53 ммоль), карбонат натрия (2,0 М в  $\text{H}_2\text{O}$ , 1,02 мл, 2,04 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (59 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и нагревали при 80 °С в течение 16 ч. Смесь разбавляли метиленхлоридом (20 мл) и фильтровали. Фильтрат выпаривали, и остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-80%  $\text{EtOAc}$ /гексаны) и растирания в порошок с  $\text{EtOAc}$  с получением 1-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3*H*)-она (**Типовое соединение 3**) (202 мг, 62%) в виде белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,76 (с, 1H), 7,44 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,36-7,28 (м, 5H), 7,11 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,32 (с, 3H); ESI  $m/z$  321  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .
- 15

20 **Общая методика Б:**

**Получение 4-(3-бензил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (Типовое соединение 4) и 4-(1-бензил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (Типовое соединение 5)**

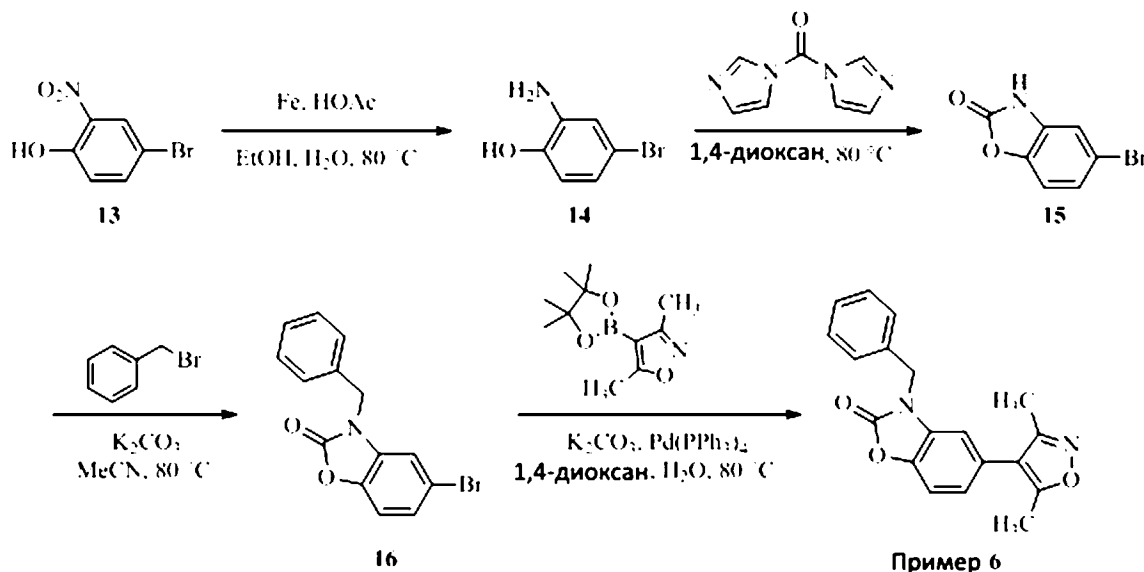




**[0195] Этап 1:** К раствору **10** (400 мг, 2,0 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (669 мг, 1,5 ммоль), карбонат натрия (2,0 М в H<sub>2</sub>O, 2,0 мл, 4,0 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (116 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и нагревали при 80 °C в течение 16 ч. Смесь выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-8% метиленхлорид/метанол) с последующим растиранием в порошок со смесью EtOAc/гексаны с получением **11** (228 мг, 53%) в виде светло-желтого твердого вещества: ESI *m/z* 215 [M + H]<sup>+</sup>.

**[0196] Этап 2:** К раствору **11** (220 мг, 1,03 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (10 мл) добавляли карбонат калия (426 мг, 3,09 ммоль) и бензилхлорид (0,12 мл, 1,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Смесь выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-10% метанол/метиленхлорид) с получением 4-(3-бензил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (**Типовое соединение 4**) (34 мг, 11%) в виде не совсем белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,34 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,99 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,40-7,31 (м, 5H), 5,52 (с, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,30 (с, 3H); ESI *m/z* 305 [M + H]<sup>+</sup>; 4-(1-бензил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (**Типовое соединение 5**) (39 мг, 12%) в виде не совсем белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,40-7,37 (м, 3H), 7,34 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,24-7,21 (м, 2H), 5,41 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI *m/z* 305 [M + H]<sup>+</sup>.

**Получение 3-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензо[*d*]оксазол-2(3*H*)-она**  
**(Типовое соединение 6)**



[0197] **Этап 1:** К раствору **13** (5,00 г, 22,9 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл), этаноле (100 мл) и воде (5 мл) добавляли порошок железа (6,42 г, 115 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-100% гексаны/этилацетат) с получением **14** (3,27 г, 76%) в виде коричневого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,88 (д, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,77 (дд, *J* = 8,3, 2,3 Гц, 1H), 6,60 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,00-5,20 (уш.с, 3H).

[0198] **Этап 2:** К раствору **14** (1,50 г, 7,98 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (1,55 г, 9,58 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 17 ч в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 2N водный раствор HCl (40 мл). Раствор разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали солевым раствором (2 × 50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат/гексаны) получали **15** (1,08 г, 63%) в виде оранжевого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,81 (с, 1H), 7,27-7,25 (м, 3H).

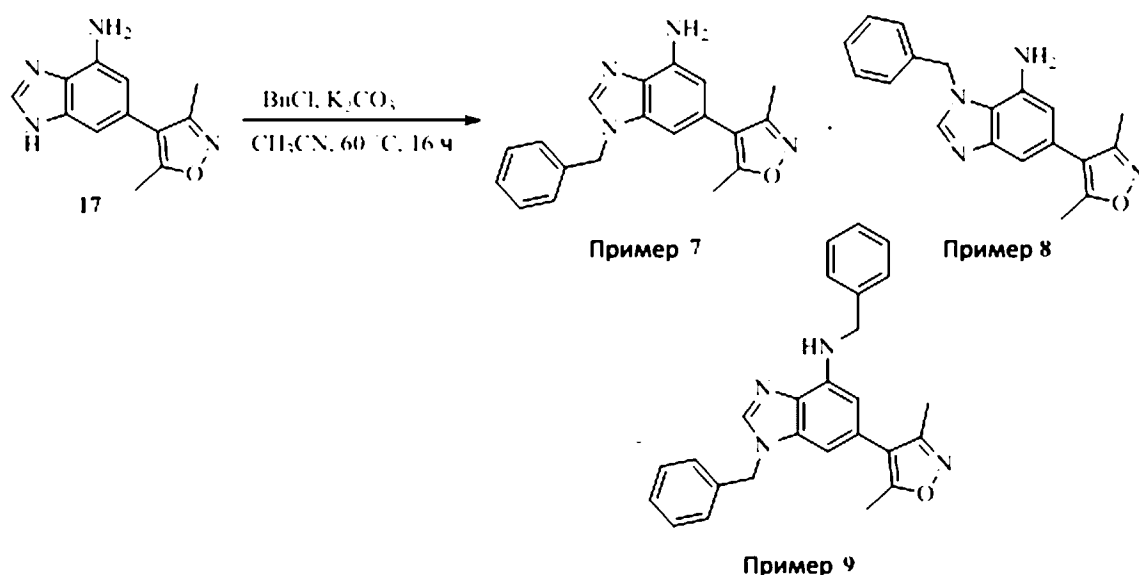
[0199] **Этап 3:** К раствору **15** (150 мг, 0,701 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли бензилбромид (180 мг, 1,05 ммоль) и карбонат калия (193 мг, 1,40 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат/гексаны) с получением **16** (195 мг, 92%) в виде не совсем белого твердого

вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41-7,30 (м, 5H), 7,22 (дд,  $J = 8,5, 1,7$  Гц, 1H), 7,08 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 6,97 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 4,97 (с, 2H).

**[0200] Этап 4:** К раствору **16** (195 мг, 0,641 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (172 мг, 0,769 ммоль), карбонат калия (177 мг, 1,28 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (37 мг, 0,032 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и нагревали при 100 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-30% этилацетат/гексаны). Ее дополнительно очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Polaris, элюируемой 10-90%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в  $\text{H}_2\text{O}$ , с получением 3-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензо[*d*]оксазол-2(3*H*)-она (**Типовое соединение 6**) (115 мг, 56%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,47-7,42 (м, 3H), 7,40-7,34 (м, 2H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,23 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,12 (дд,  $J = 8,2$  Гц, 7,7 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ESI  $m/z$  321  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## 15 Общая методика В:

**Получение 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-амин (Типовое соединение 7), 1-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-7-амин (Типовое соединение 8) и *N*,1-дibenзил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-амин (Типовое соединение 9)**



20

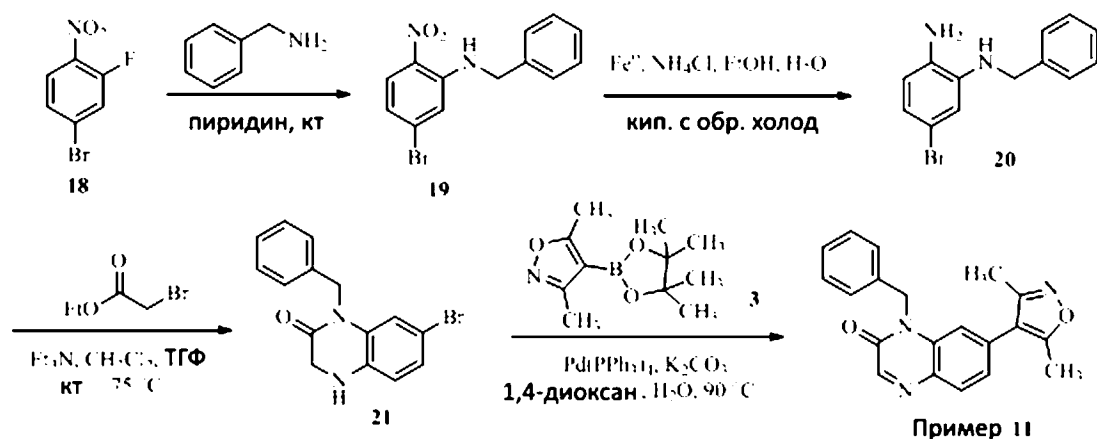
**[0201]** К раствору 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-амин **17** (290 мг, 1,27 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (15 мл) добавляли карбонат калия (350 мг, 2,54 ммоль) и

- бензилхлорид (200 мг, 1,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. Смесь разбавляли метиленхлоридом (20 мл) и фильтровали через слой *целлита*. Фильтрат выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-10% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-амин (**Типовое соединение 7**) (109 мг, 27%) в виде не совсем белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (с, 1H), 7,37-7,34 (м, 3H), 7,23-7,20 (м, 2H), 6,46 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,40 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI MS *m/z* 319 [M + H]<sup>+</sup>; 1-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-7-амин (**Типовое соединение 8**) (19 мг, 4,7%) в виде не совсем белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (с, 1H), 7,43-7,40 (м, 3H), 7,23 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,20-7,17 (м, 2H), 6,39 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,27 (с, 3H); ESI MS *m/z* 319 [M + H]<sup>+</sup>; *N*,1-добензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-амин (**Типовое соединение 9**) (40 мг, 8%) в виде не совсем белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,27 (с, 1H), 7,40-7,18 (м, 10H), 6,62 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,57 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 5,97 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,48 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,94 (с, 3H); ESI MS *m/z* 409 [M + H]<sup>+</sup>.

**Получение 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3*H*)-она (Типовое соединение 10)**



- [0202]** 1-Бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3*H*)-он (**Типовое соединение 10**) получали по способу получения **Примера 3** с получением продукта (158 мг, 47%) в виде белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,81 (с, 1H), 7,90 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,44-7,25 (м, 6H), 5,05 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ММ *m/z* 321 [M + H]<sup>+</sup>.
- Получение 1-бензил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)хиноксалин-2(1*H*)-она (Типовое соединение 11)**



**[0203] Этап 1:** Раствор **18** (500 мг, 2,3 ммоль), бензиламина (1,2 г, 11,4 ммоль) и пиридина (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель удаляли *в вакууме*, и продукт очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-10% этилацетат/гексаны) с получением **19** (630 мг, 91%) в виде желтого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,38 (с, 1H), 8,05 (д,  $J = 9,1$  Гц, 1H), 7,40-7,32 (м, 5H), 7,01 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 6,79 (дд,  $J = 9,1, 1,9$  Гц, 1H), 4,51 (д,  $J = 5,5$  Гц, 2H).

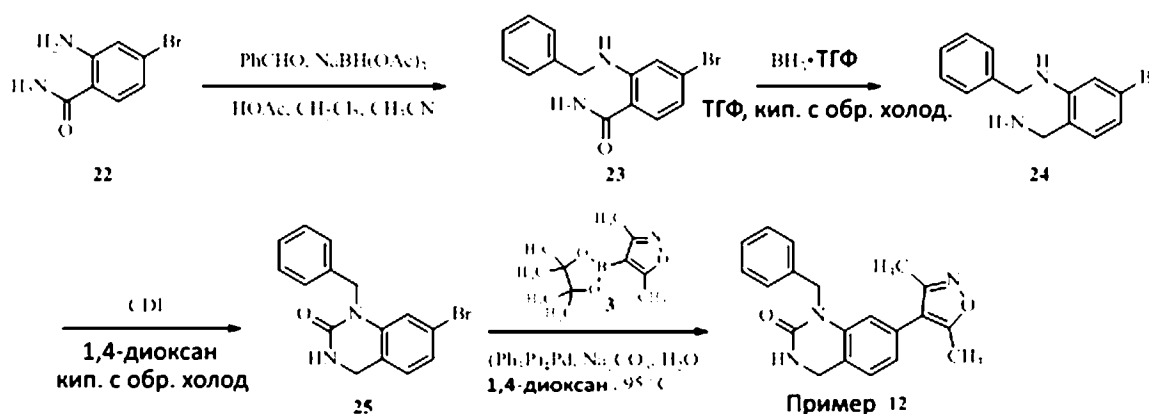
**[0204] Этап 2:** Смесь **19** (100 мг, 0,33 ммоль), порошка железа (127 мг, 2,28 ммоль), хлорида аммония (27 мг, 0,5 ммоль), воды (0,5 мл) и этанола (3 мл) нагревали с обратным холодильником при температуре кипения в течение 0,5 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Растворитель удаляли с получением **20** (90 мг, 100%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40-7,29 (м, 5H), 6,81-6,77 (м, 2H), 6,61-6,58 (м, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,41 (с, 1H); ESI  $m/z$  278  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**[0205] Этап 3:** К смеси **20** (100 мг, 0,36 ммоль), триэтиламина (48 мг, 0,47 ммоль),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 мл) и ТГФ (1,0 мл) добавляли раствор этилбромацетата (78 мг, 0,47 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов с последующим нагреванием до 75 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь выпаривали, и продукт очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-30% этилацетат/гексаны) с получением **21** (44 мг, 39%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38-7,29 (м, 4H), 7,24-7,22 (м, 2H), 6,98-6,93 (м, 2H), 6,55 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,05 (с, 2H); ESI  $m/z$  318  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**[0206] Этап 4:** Смесь **21** (44 мг, 0,14 ммоль), **3** (47 мг, 0,21 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (39 мг, 0,28 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (8 мг, 0,01 ммоль), 1,4-диоксана (3 мл) и воды (0,5 мл) нагревали при 90 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь выпаривали на силикагеле, и продукт очищали с помощью хроматографии

(силикагель, 0-50% этилацетат/гексаны) с получением 1-бензил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)хиноксалин-2(1*H*)-она (**Типовое соединение 11**) (16 мг, 34%) в виде не совсем белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,43 (с, 1H), 7,94 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,35-7,32 (м, 2H), 7,29-7,27 (м, 1H), 7,21-7,18 (м, 3H), 7,04 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 2,16 (с, 3H), 2,02 (с, 3H); ESI *m/z* 332 [M + H]<sup>+</sup>.

**Получение 1-бензил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1*H*)-она (Типовое соединение 12)**



**[0207] Этап 1:** К раствору **22** (1,19 г, 5,53 ммоль) и бензальдегида (594 мг, 5,60 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) и CH<sub>3</sub>CN (50 мл) добавляли уксусную кислоту (0,2 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3,52 г, 16,59 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 8 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и выпаривали, остаток суспендировали в EtOAc (300 мл), промывали солевым раствором (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-50% EtOAc/гептан) с получением **23** (201 мг, 12%) в виде не совсем белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,75 (д, *J* = 5,7 Гц, 1H), 7,93 (уш.с, 1H), 7,55 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,38-7,31 (м, 6H), 6,76 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 6,69 (дд, *J* = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 4,39 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H).

**[0208] Этап 2:** К раствору **23** (518 мг, 1,70 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли NH<sub>3</sub>·ТГФ (1,0 М в ТГФ, 8,50 мл, 8,50 ммоль). Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. Медленно добавляли MeOH (40 мл) с последующим добавлением 2 N HCl (40 мл). Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. Добавляли NH<sub>4</sub>OH (60 мл), смесь экстрагировали EtOAc (200 мл × 3). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

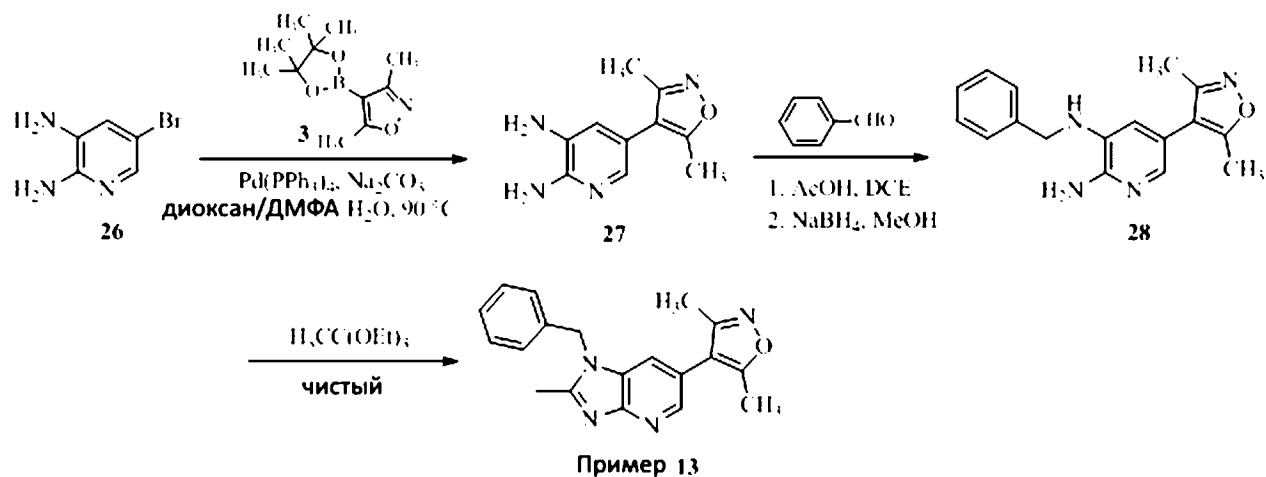
выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-10% MeOH/метиленхлорид) с получением **24** (372 мг, 75%) в виде бесцветной смолы:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,32-7,21 (м, 5H), 6,98 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 6,87 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 6,65 (дд,  $J = 8,1, 2,1$  Гц, 1H), 6,53 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 4,33 (д,  $J = 5,7$  Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 1,92 (уш.с, 2H).

[0209] **Этап 3:** С помощью методики, применяемой для этапа 2 **Типового соединения 3**, начиная с соединения **24** (362 мг, 1,24 ммоль), получали **25** (325 мг, 85%) в виде желтого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,33-7,31 (м, 3H), 7,25-7,23 (м, 3H), 7,09 (д,  $J = 1,8$  Гц, 2H), 6,86 (с, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,35 (д,  $J = 1,5$  Гц, 2H).

[0210] **Этап 4:** С помощью методики, применяемой для этапа 3 **Типового соединения 3**, начиная с соединения **25** (317 мг, 1,00 ммоль), получали **Типовое соединение 12** (199 мг, 60%) в виде белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,34-7,21 (м, 7H), 6,90 (дд,  $J = 7,5, 1,0$  Гц, 1H), 6,58 (д,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 2,06 (с, 3H), 1,89 (с, 3H); ММ  $m/z$  334  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Общая методика Г:

**Получение 4-(1-бензил-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (Типовое соединение 13)**



[0211] **Этап 1:** К смеси **26** (1,00 г, 5,32 ммоль) и **3** (1,78 г, 7,98 ммоль) в 1,4-диоксане (35 мл) и воде (7,5 мл) добавляли карбонат калия (1,47 г, 10,6 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (307 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 90 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли

метанолом (20 мл) и добавляли силикагель (15 г). Суспензию выпаривали досуха, а полученный порошок наносили на силикагель и элюировали 0-90% этилацетатом в гексанах. Чистый продукт выпаривали с получением **27** (939 мг, 70%) в виде желто-зеленого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45 (т,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 6,78 (т,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,22 (с, 3H).

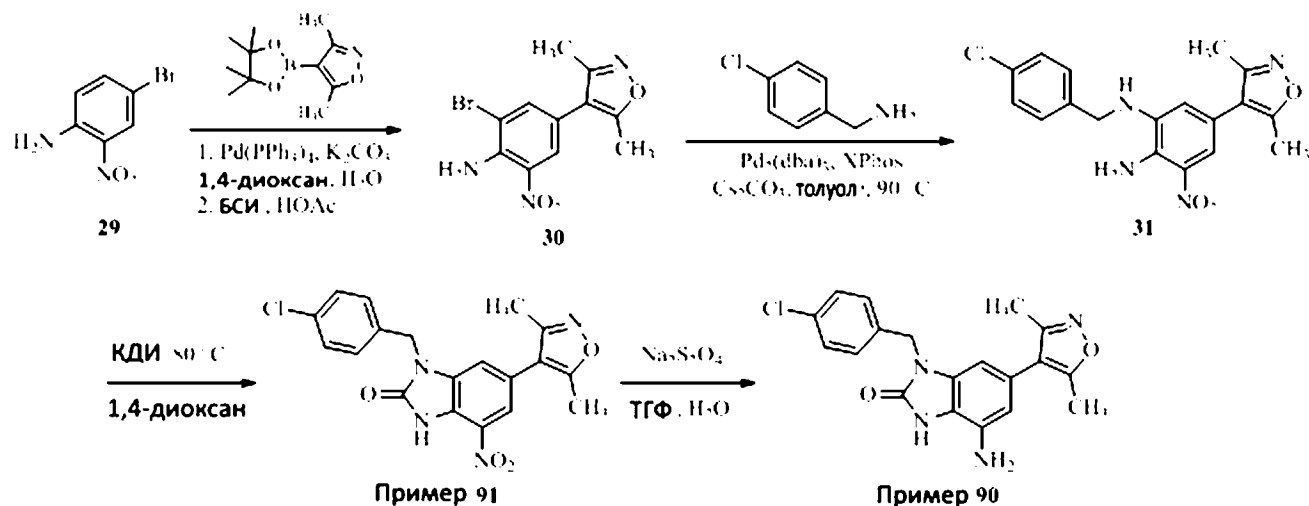
**[0212] Этап 2:** К раствору **27** (300 мг, 1,47 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (15 мл) добавляли бензальдегид (156 мг, 1,47 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (200 мкл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 17 ч, добавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) с последующим добавлением насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл, медленно). Органический слой отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Суспензию фильтровали и выпаривали. Материал очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-60% этилацетат в гексанах) с получением желтого твердого вещества, которое растворяли в метаноле (10 мл), добавляли боргидрид натрия (52 мг, 1,35 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 ч, добавляли дополнительный объем боргидрида натрия (156 мг, 3,40 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. 2N водный раствор  $\text{HCl}$  добавляли к смеси до достижения pH 4 (2 мл) с последующим добавлением насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  для подщелачивания до pH 8 (2 мл). Добавляли воду (10 мл) и раствор экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 100$  мл). Этилацетатные экстракты объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали с получением **28** (401 мг, 93%) в виде белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48 (с, 1H), 7,37-7,26 (м, 5H), 6,58 (с, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,33 (уш.с, 2H), 3,77 (уш.с, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,08 (с, 3H).

**[0213] Этап 3:** К **28** (350 мг, 1,19 ммоль) добавляли триэтилортоацетат (3,0 мл, 16,4 ммоль) и сульфаминовую кислоту (1 мг). Смесь нагревали до 100 °C в течение 1 ч. Смесь разбавляли метанолом (20 мл) и адсорбировали на силикагеле (10 г). Материал очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-60% этилацетат в гексанах, затем 0-5% метанол в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением 4-(1-бензил-2-метил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (**Типовое соединение 13**, 169 мг, 45%) в виде белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,32 (д,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 7,78 (д,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 7,36-7,29 (м, 3H), 7,20-7,17 (м, 2H), 5,56 (с, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,18 (с, 3H); ESI  $m/z$  319  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### **Общая методика Д:**



**Получение 1-(4-хлорбензил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она (Типовое соединение 91) и 4-амино-1-(4-хлорбензил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она (Типовое соединение 90)**



5

**[0214] Этап 1:** К раствору **29** (1,00 г, 4,61 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (4 мл) добавляли 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (1,23 г, 5,53 ммоль), карбонат калия (1,27 г, 9,22 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (266 мг, 0,231 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и нагревали при 90 °С на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-30% этилацетат/гексаны) с получением желтого твердого вещества, которое растворяли в уксусной кислоте (15 мл), добавляли *N*-бромсукцинимид (753 мг, 4,23 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали на протяжении ночи. Смесь выпаривали *in vacuo*. Остаток суспендировали в горячем MeOH, охлаждали до комнатной температуры и подщелачивали 10% водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Смесь разбавляли водой и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой и сушили *in vacuo* с получением **30** (1,10 г, 87%) в виде желтого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 7,61 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 6,69 (уш.с, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,26 (с, 3H); ESI *m/z* 312 [M + H]<sup>+</sup>.

20

**[0215] Этап 2:** К раствору **30** (500 мг, 1,60 ммоль) в толуоле (50 мл) в атмосфере азота добавляли 4-хлорбензиламин (1,36 г, 9,62 ммоль), карбонат цезия (1,04 г, 3,02 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-изо-пропил-1,1'-бифенил (114 мг, 0,240

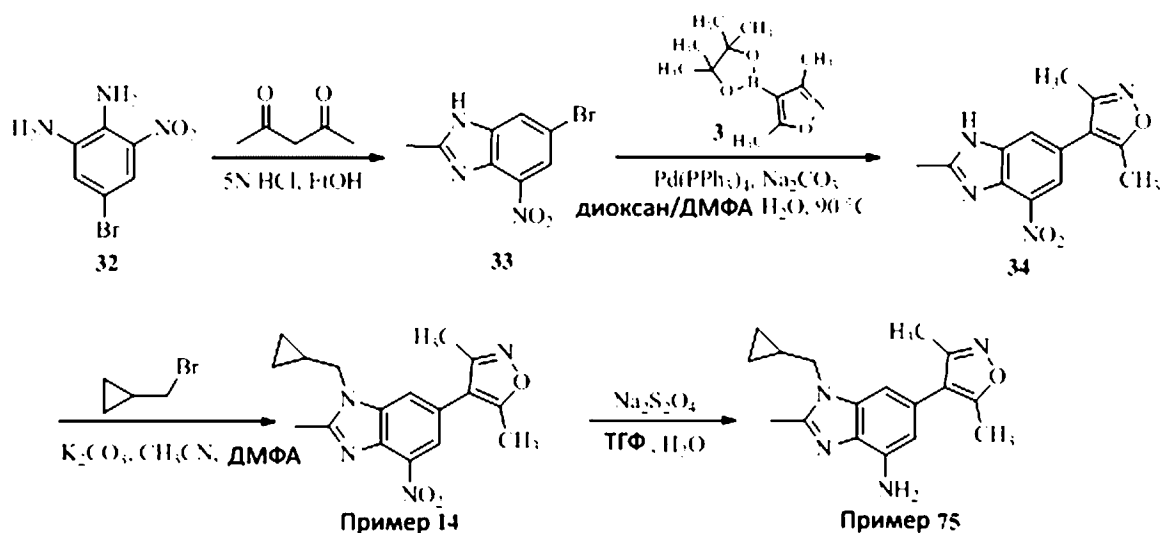
ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (146 мг, 0,160 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90 °С на протяжении ночи, охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат в гексанах) с получением **31** (290 мг, 49%) в виде красного твердого вещества: ESI  $m/z$  373 [M + H]<sup>+</sup>.

- 5 **[0216] Этап 3:** К смеси **31** (290 мг, 0,779 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (630 мг, 3,89 ммоль) и ДМАП (кристалл). Реакционную смесь нагревали в запаянной трубке при 130 °С в течение 4 дней. Смесь выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) с  
10 получением **Типового соединения 91** (144 мг, 46%) в виде оранжевого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,80 (д,  $J$  = 1,4 Гц, 1H), 7,40-7,35 (м, 4H), 7,24 (д,  $J$  = 1,4 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ESI  $m/z$  399 [M + H]<sup>+</sup>.

- [0217] Этап 4:** К раствору **Типового соединения 91** (70 мг, 0,18 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли дитионит натрия (183 мг, 1,05 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении  
15 ночи и выпаривали в вакууме. К остатку добавляли 2N HCl и нагревали до кипения с обратным холодильником, охлаждали до комнатной температуры и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH и подщелачивали концентрированным раствором NH<sub>4</sub>OH, выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-  
20 100% гексаны/этилацетат). Его дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Polaris C<sub>18</sub>, элюируемой 10-90% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O, с получением **Типового соединения 90** (34 мг, 51%) в виде не совсем белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,36-7,28 (м, 4H), 6,40 (д,  $J$  = 1,4 Гц, 1H), 6,25 (д,  $J$  = 1,4 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); ESI  $m/z$  369 [M + H]<sup>+</sup>.

### **Общая методика Е:**

- 25 **Получение 4-(1-(циклопропилметил)-2-метил-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (Типовое соединение 14) и 1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-амин (Типовое соединение 75)**



**[0218] Этап 1:** Раствор **32** (488 мг, 2,10 ммоль) и 2,4-пентандиона (421 мг, 4,21 ммоль) в абсолютном этаноле (28 мл) и 5 N водном растворе HCl (7,8 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь выпаривали досуха и добавляли этилацетат (200 мл). Раствор промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (250 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (250 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-40% гексаны/этилацетат) с получением **33** (495 мг, 92%) в виде оранжевого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,38 (уш.с, 1 H), 8,24 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,12 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H).

**[0219] Этап 2:** К смеси **33** (200 мг, 0,78 ммоль) и **3** (262 мг, 1,17 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (1,5 мл) добавляли карбонат калия (216 мг, 1,56 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (45 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 90 °C в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом (20 мл) и добавляли силикагель (15 г). Суспензию выпаривали досуха, и полученный порошок очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-90% гексаны/этилацетат) с получением **34** ((187 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,30 (с, 3H).

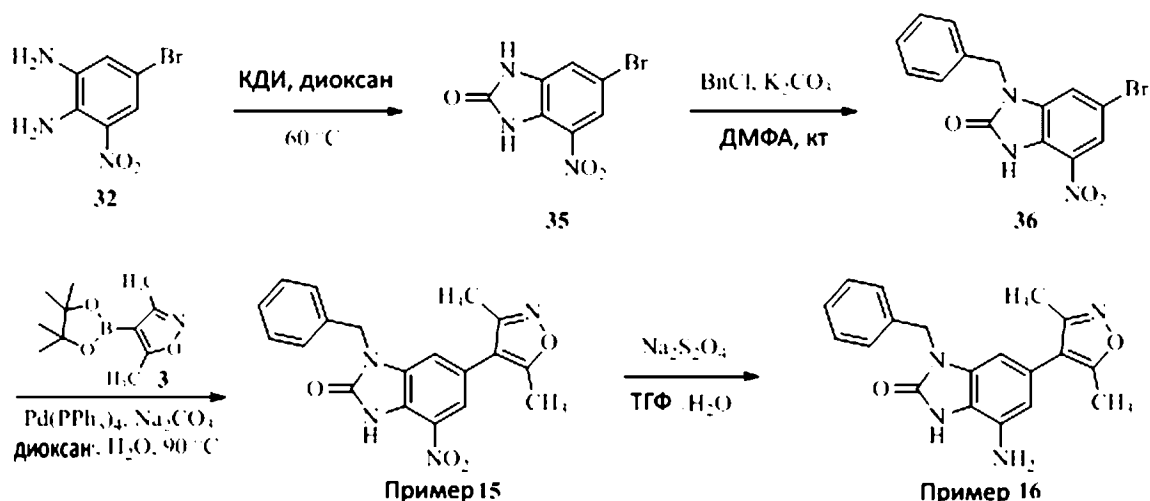
**[0220] Этап 3:** К раствору **34** (217 мг, 0,797 ммоль), карбоната калия (220 мг, 1,59 ммоль), ацетонитрила (5 мл) и ДМФА (1 мл) добавляли бромметилциклопропан (129 мг, 0,956 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 17 ч. Материал охлаждали до комнатной температуры и вливали в насыщенный водный раствор NaCl

(30 мл). Добавляли этилацетат (100 мл) и слои разделяли. Этилацетатный слой промывали насыщенным водным раствором NaCl ( $2 \times 20$  мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-90% гексаны/этилацетат) с получением **Примера 14** (178 мг, 68%) в виде желтого  
 5 твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,03 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,93 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 4,27 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,38-1,28 (м, 1H), 0,65-0,60 (м, 2H), 0,51-0,46 (м, 2H). ESI  $m/z$  327 [M + H]<sup>+</sup>.

**[0221] Этап 4:** К раствору **Типового соединения 14** (160 мг, 0,51 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли раствор дитионита натрия (446 мг, 2,56 ммоль) в воде (10 мл)  
 10 в течение 5 мин. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и растворители удаляли *в вакууме*. Добавляли метанол (20 мл) и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали досуха. Раствор 2N водной HCl (10 мл) добавляли к остатку, и смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 5 мин. После  
 15 выпаривания досуха добавляли метанол (20 мл) и раствор доводили до pH 8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Добавляли силикагель (10 г) и суспензию выпаривали досуха. Полученный порошок очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-5% метанол/метиленхлорид), затем продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Polaris C<sub>18</sub>, элюируемой 10-90%  
 20 CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O, с получением **Типового соединения 75** (131 мг, 99%) в виде белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  6,70 (с, 1H), 6,44 (д,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 4,08 (д,  $J = 6,5$  Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,30-1,19 (м, 1H), 0,62-0,53 (м, 2H), 0,45-0,40 (м, 2H). ESI  $m/z$  297 [M + H]<sup>+</sup>.

### Общая методика Ё:

25 **Получение 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она (Типовое соединение 15) и 4-амино-1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она (Типовое соединение 16)**



[0222] **Этап 1:** К раствору **32** (232 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли КДИ (194 мг, 1,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 16 ч. Твердое вещество собирали и сушили с получением **35** (202 мг, 78%) в виде коричнево-желтого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,83 (уш.с, 1H), 11,53 (уш.с, 1H), 7,86 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H).

[0223] **Этап 2:** К раствору **35** (200 мг, 0,78 ммоль) в ДМФА (7 мл) добавляли карбонат калия (118 мг, 0,85 ммоль) и бензилхлорид (98 мг, 0,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Смесь разбавляли ЕтОАс (этилацетатом) (100 мл) и промывали солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат/гексаны) получали **36** (101 мг, 37%) в виде желтого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,15 (с, 1H), 7,90 (д,  $J = 0,9$  Гц, 1H), 7,75 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 7,36-7,28 (м, 5H), 5,10 (с, 2H).

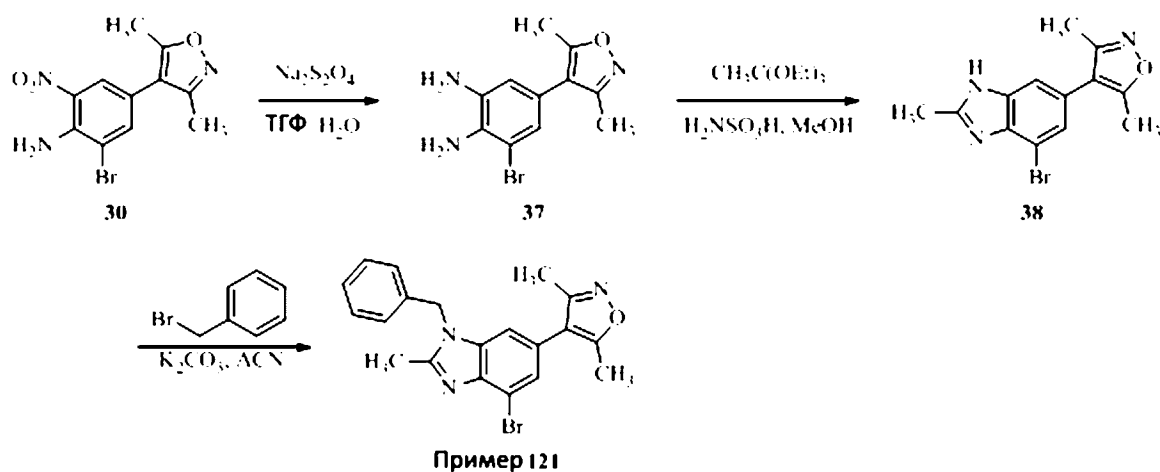
[0224] **Этап 3:** К раствору **36** (100 мг, 0,29 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) добавляли 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (128 мг, 0,57 ммоль), карбонат натрия (2,0 М в  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,43 мл, 0,86 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (34 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и нагревали при 80 °С в течение 16 ч. Смесь разбавляли метиленхлоридом (20 мл) и фильтровали. Фильтрат выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 10-50% этилацетат/гексаны) с последующим растиранием в порошок с этилацетатом с получением **Типового соединения 15** (70 мг, 66%) в виде желтого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,11 (с, 1H), 7,72 (д,  $J =$

1,5 Гц, 1H), 7,50 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,42-7,28 (м, 5H), 5,13 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ESI  $m/z$  365  $[M + H]^+$ .

**[0225] Этап 4:** К раствору **Типового соединения 15** (52 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (4 мл) добавляли  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (149 мг, 0,86 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 4 ч, добавляли 2N HCl (1 мл), смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 15 минут с последующим охлаждением до кт. Медленно добавляли  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  для доведения pH до 9. Смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл), органический слой промывали соевым раствором (50 мл), фильтровали, выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 70-100% этилацетат/гексаны) с получением **Типового соединения 16** (30 мг, 63%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,44 (с, 1H), 7,36-7,25 (м, 5H), 6,28 (с, 2H), 5,04 (с, 2H), 4,95 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,10 (с, 3H); ESI  $m/z$  335  $[M + H]^+$ .

### Общая методика Ж:

**Получение 4-(1-бензил-4-бром-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (Типовое соединение 121)**



**[0226] Этап 1:** К раствору **30** (1,09 г, 3,49 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли дитионит натрия (4,86 г, 28,0 ммоль) в воде (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH/вода (1:1, 150 мл) и твердое вещество осаждали посредством удаления некоторого количества MeOH в вакууме. Твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме с получением **37** (440 мг, 34%) в виде желтого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,85 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H),

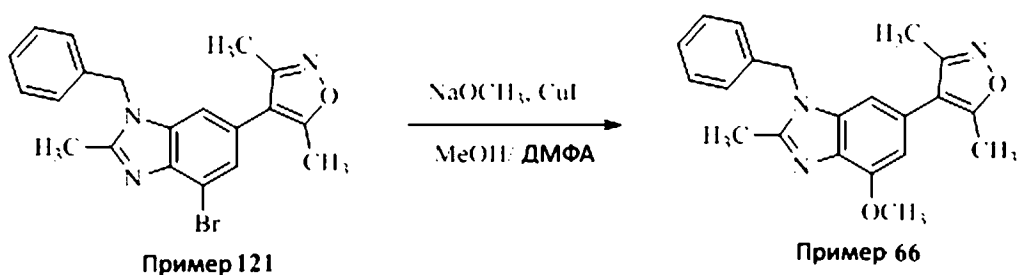
6,51 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 4,00-3,60 (уш.с, 2H), 3,60-3,30 (уш.с, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,23 (с, 3H); ESI  $m/z$  282  $[M + H]^+$ .

[0227] **Этап 2:** К раствору **37** (4,01 г, 14,2 ммоль) в метаноле (87 мл) добавляли триэтилортоацетат (3,45 г, 21,3 ммоль) и сульфаминовую кислоту (69 мг, 0,71 ммоль).

- 5 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), подщелачивали  $\text{NaHCO}_3$  и фильтровали. Твердое вещество сушили с получением **38** (4,2 г, 96%) в виде коричневого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,82 (уш.с, 1H), 7,42 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,31 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).

- 10 [0228] **Этап 3:** Смесь **38** (300 мг, 0,980 ммоль), бензилбромид (503 мг, 2,94 ммоль) и карбоната калия (676 мг, 4,90 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) нагревали в запаянной трубке при 75 °C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) с получением **Типового соединения 121** (276 мг, 71%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,40-7,25 (м, 5H), 7,15 (д,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 5,51 (с, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ESI  $m/z$  396  $[M + H]^+$ .
- 15

**Получение 4-(1-бензил-4-метокси-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (Типовое соединение 66)**

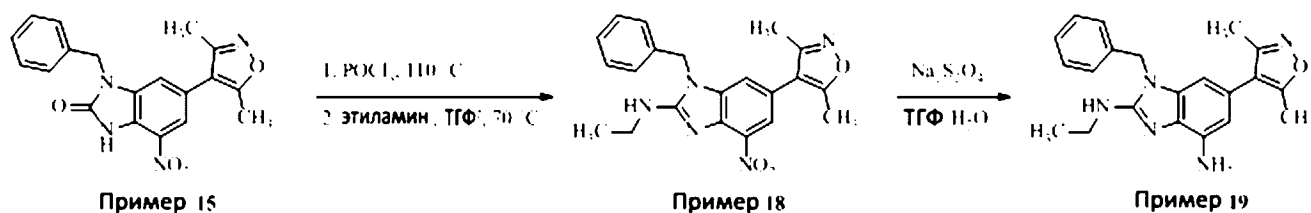


- 20 [0229] Смесь **Примера 121** (80 мг, 0,20 ммоль),  $\text{NaOCH}_3$  (108 мг, 2,0 ммоль) и  $\text{CuI}$  (57 мг, 0,30 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (1 мл) и  $\text{ДМФА}$  (3 мл) продували азотом и нагревали при 100 °C в течение 6 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 40-100%  $\text{EtOAc}$ /гексаны) с
- 25 получением **Типового соединения 66** (386 мг, 55%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35-7,30 (м, 3H), 7,09-7,06 (м, 2H), 6,64 (д,  $J = 1,2$

Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,03 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,19 (с, 3H); ESI  $m/z$  348  $[M + H]^+$ .

### Общая методика 3:

**Получение** 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*-этил-4-нитро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-амин (Типовое соединение 18) и 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*<sup>2</sup>-этил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2,4-диамина (Типовое соединение 19)



**[0230] Этап 1:** Смесь **Типового соединения 15** (73 мг, 0,668 ммоль) в  $POCl_3$  (3 мл) нагревали при 110 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали, остаток растворяли в  $CH_2Cl_2$  (100 мл), промывали насыщенным раствором  $NaHCO_3$  ( $2 \times 50$  мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток растворяли в растворе этиламина в ТГФ (2,0 М, 10 мл), и смесь нагревали при 70 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали, остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 20-60% EtOAc/гексаны) с получением **Типового соединения 18** (113 мг, 43%) в виде оранжевого твердого вещества:  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,84 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 3H), 7,16-7,13 (м, 2H), 7,03 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,29 (т,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 3,78-3,69 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,27 (т,  $J = 7,5$  Гц, 3H); ESI  $m/z$  392  $[M + H]^+$ .

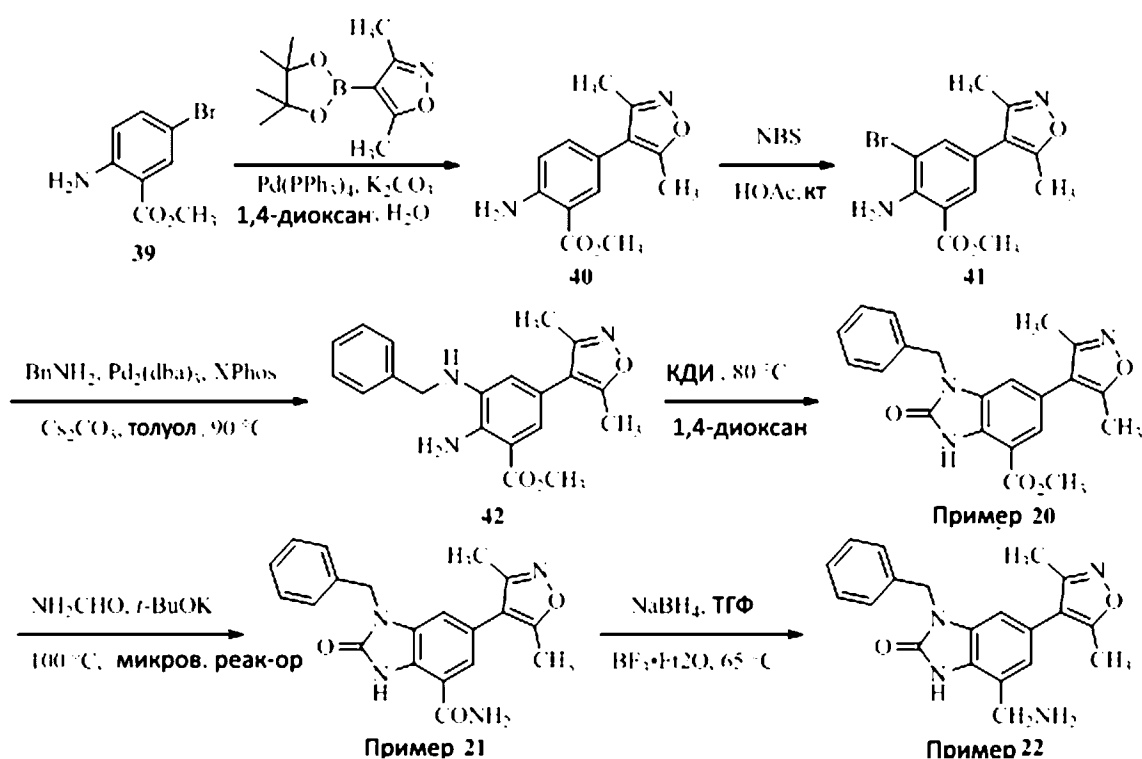
**[0231] Этап 2:** К раствору **Типового соединения 18** (90 мг, 0,23 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (4 мл) добавляли  $Na_2S_2O_4$  (240 мг, 1,38 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 4 ч, добавляли 2N HCl (1 мл), смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 15 минут с последующим охлаждением до кт. Медленно добавляли  $Na_2CO_3$  для доведения pH до 9. Смесь экстрагировали  $CH_2Cl_2$  (100 мл), органический слой промывали соевым раствором (50 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали, выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-10% метанол/этилацетат) с получением **Типового соединения 19** (60 мг, 72%) в виде совсем белого твердого вещества:  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,34-7,20 (м, 5H),



6,62 (т,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 6,30 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 6,21 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 3,47-3,38 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,22 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H); ESI  $m/z$  362  $[M + H]^+$ .

### Общая методика И:

- 5 Получение метил 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксилата (Типовое соединение 20), 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамида (Типовое соединение 21) и 4-(аминометил)-1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она (Типовое соединение 22)



10

15

[0232] **Этап 1:** К раствору **39** (2,00 г, 8,70 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) и воде (8 мл) добавляли 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (2,13 г, 9,57 ммоль), карбонат калия (2,40 г, 17,4 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (502 мг, 0,435 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и нагревали при 90 °С на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат в гексанах) с получением **40** (1,43 г, 63%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74 (д,  $J$

= 2,1 Гц, 1H), 7,15 (дд,  $J = 2,1, 8,4$  Гц, 1H), 6,73 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,23 (с, 3H); ESI  $m/z$  247  $[M + H]^+$ .

**[0233] Этап 2:** К смеси **40** (1,34 г, 5,45 ммоль) в уксусной кислоте (40 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (1,07 г, 5,99 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и выпаривали. Остаток растворяли в MeOH и нейтрализовали до pH 7 с помощью 10% бикарбоната натрия. Смесь разбавляли водой, фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой и сушили в вакууме с получением **41** (1,65 г, 93%) в виде желтого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,47 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 6,43 (уш.с, 2H), 3,90 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,23 (с, 3H).

**[0234] Этап 3:** К раствору **41** (500 мг, 1,54 ммоль) в толуоле (40 мл) в атмосфере азота добавляли бензиламин (823 мг, 7,69 ммоль), карбонат цезия (1,00 г, 2,08 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил (110 мг, 0,231 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (141 мг, 0,154 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90 °C на протяжении ночи, охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-20% этилацетат в гексанах) с получением **42** (310 мг, 57%) в виде светло-коричневого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40-7,25 (м, 6H), 6,56 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,36 (д,  $J = 4,4$  Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,68 (с, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,09 (с, 3H); ESI  $m/z$  352  $[M + H]^+$ .

**[0235] Этап 4:** К смеси **42** (310 мг, 0,883 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 1,1'-карбонилдимидазол (244 мг, 2,12 ммоль) и ДМАП (кристалл). Реакционную смесь нагревали в запаянной трубке при 80 °C в течение 5 дней. Смесь выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) с получением **Типового соединения 20** (160 мг, 48%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,54 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,37-7,24 (м, 5H), 7,07 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,09 (с, 3H); ВЭЖХ >99%,  $t_R = 15,0$  мин; ESI  $m/z$  378  $[M + H]^+$ .

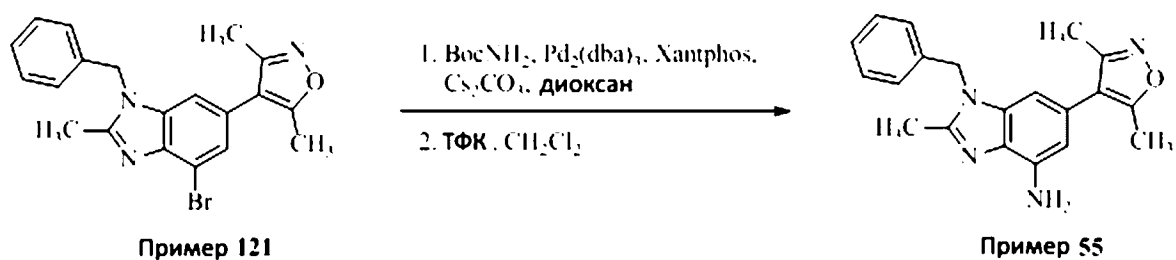
**[0236] Этап 5:** К смеси **Типового соединения 20** (50 мг, 0,13 ммоль) в формамиде (4 мл) добавляли *трет*-бутоксид калия (30 мг, 0,26 ммоль). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 100 °C в течение 3 ч, выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-20% метанол в этилацетате) с получением **Типового соединения 21** (13 мг, 26%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500

МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,41 (д,  $J$  = 1,3 Гц, 1H), 7,37-7,24 (м, 5H), 7,00 (д,  $J$  = 1,4 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,11 (с, 3H); ВЭЖХ 98,3%,  $t_R$  = 12,3 мин; ESI  $m/z$  363 [M + H]<sup>+</sup>.

**[0237] Этап 6:** К раствору **Типового соединения 21** (40 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (10 мл) в атмосфере азота добавляли боргидрид натрия (38 мг, 0,99 ммоль). Смесь нагревали до 65 °С и добавляли диэтилэфират трехфтористого бора (0,2 мл). Смесь нагревали при 65 °С в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли соляную кислоту (2N, 5 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь подщелачивали NaOH (2N, 5 мл), выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-100% СМА в метиленхлориде) (СМА = хлороформ:метанол:концентрированный гидроксид аммония = 80:18:2). Ее дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Polaris, элюируемой 10-90% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O, с получением **Типового соединения 22** (16 мг, 42%) в виде не совсем белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,37-7,23 (м, 5H), 6,99 (д,  $J$  = 1,4 Гц, 1H), 6,77 (д,  $J$  = 1,4 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,93 (с, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,10 (с, 3H); ESI  $m/z$  340 [M + H]<sup>+</sup>.

### Общая методика Й:

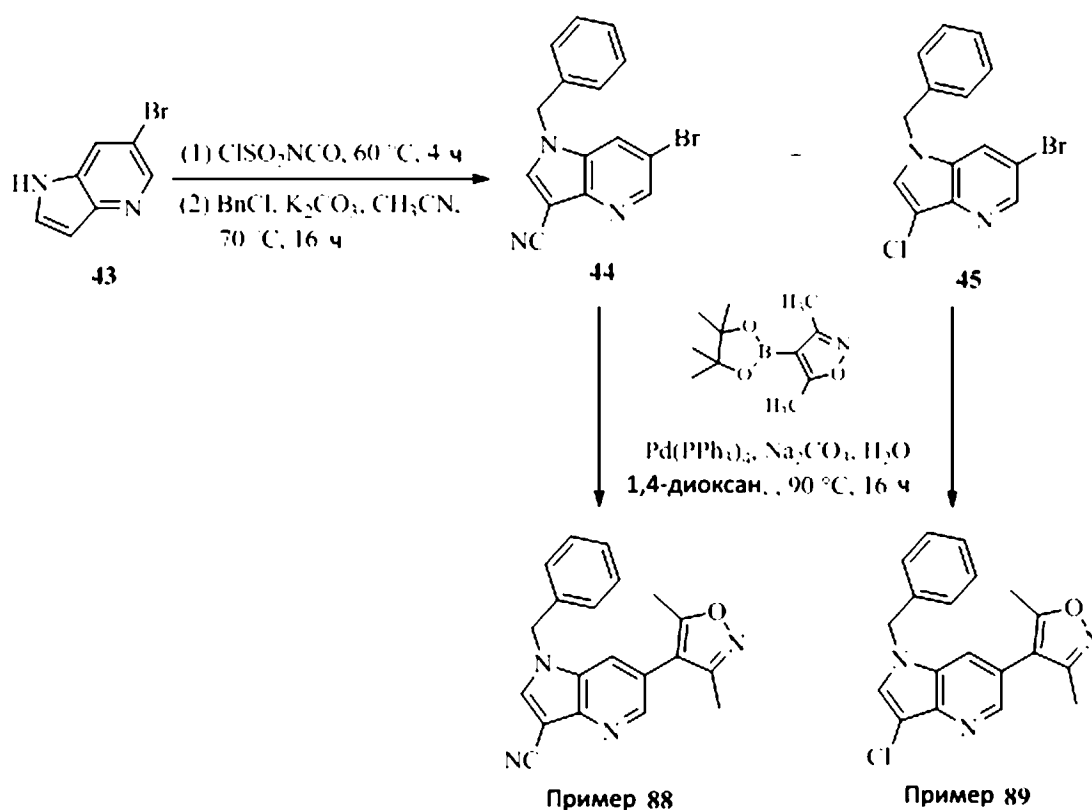
#### **1-Бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-амин (Типовое соединение 55)**



**[0238]** Смесь **Примера 121** (250 мг, 0,63 ммоль), BocNH<sub>2</sub> (221 мг, 1,89 ммоль), Xantphos (73 мг, 0,126 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (58 мг, 0,063 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (720 мг, 2,21 ммоль) в 1,4-диоксане (13 мл) продували азотом и нагревали при 100 °С в течение 18 ч. Смесь разбавляли метиленхлоридом (200 мл) и фильтровали. Фильтрат выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-50% EtOAc/гексаны) с получением светло-коричневой пены, которую растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл), добавляли ТФК (2 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч, выпаривали, остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл × 2).

Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (силикагель, 0-10% MeOH/EtOAc) получали **Типовое соединение 55** (146 мг, 88%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34-7,28 (м, 3H), 7,09-7,08 (м, 2H), 6,42 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 6,36 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,42 (уш.с, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,17 (с, 3H); ESI  $m/z$  333  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Получение 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (Типовое соединение 88) и 4-(1-бензил-3-хлор-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (Типовое соединение 89)**



10

**[0239] Этап 1:** К суспензии **43** (200 мг, 1,0 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (6 мл) добавляли  $\text{ClSO}_2\text{NCO}$  (360 мг, 2,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 4 ч. После того как смесь охлаждали до кт, добавляли ДМФА (1 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Смесь разбавляли 30% *i*-PrOH в  $\text{CHCl}_3$  (50 мл) и промывали солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Сырье растворяли в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4 мл), добавляли карбонат калия (280 мг, 2,0 ммоль) и бензилхлорид (128 мг, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-50%

15

этилацетат/гексаны) с получением **44** (16 мг, 5%) в виде желтого масла и **45** (12 мг, 4%) в виде не совсем белого твердого вещества; **44**: ESI MS  $m/z$  312  $[M + H]^+$ ; **45**: ESI MS  $m/z$  321  $[M + H]^+$ .

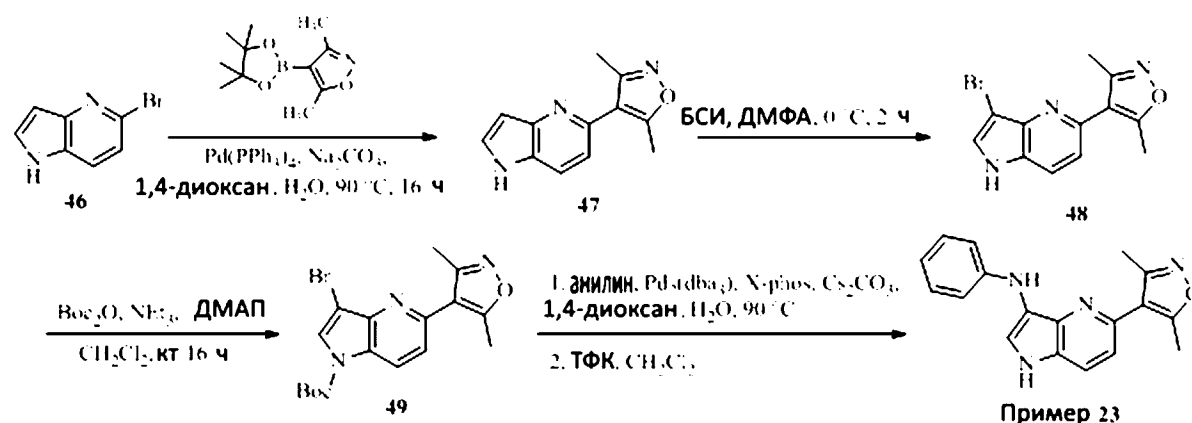
**[0240] Этап 2:** С применением методики, подобной той, что применяли для этапа 1

- 5 Общей методики В, к соединению **44** (16 мг, 0,051 ммоль) получали **Типовое соединение 88** (6 мг, 36%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,55 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,41-7,40 (м, 3H), 7,20-7,15 (м, 2H), 5,42 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI MS  $m/z$  329  $[M + H]^+$ .

- 10 **[0241]** С применением методики, подобной той, что применяли для этапа 1 Общей методики В, к соединению **45** (12 мг, 0,037 ммоль) получали **Типовое соединение 89** (8 мг, 64%) в виде желтого твердого вещества:  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,49 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,38-7,36 (м, 3H), 7,18-7,16 (м, 2H), 5,36 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI MS  $m/z$  338  $[M + H]^+$ .

### Общая методика К:

- 15 **Получение 5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-фенил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-амин (Типовое соединение 23)**



- 20 **[0242] Этап 1:** К раствору **46** (500 мг, 2,54 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (792 мг, 3,56 ммоль), карбонат натрия (538 мг в 2 мл  $H_2O$ , 5,08 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (294 мг, 0,25 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и нагревали при  $90^\circ C$  в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой *целита*. Фильтрат выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат/дихлорметан) получали **47** (700 мг, >100%) в виде желтого масла:  $^1H$

ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,4 (с, 1H), 7,85 (дд,  $J = 8,1, 0,9$  Гц, 1H), 7,68 (т,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 7,23 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 6,58 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).

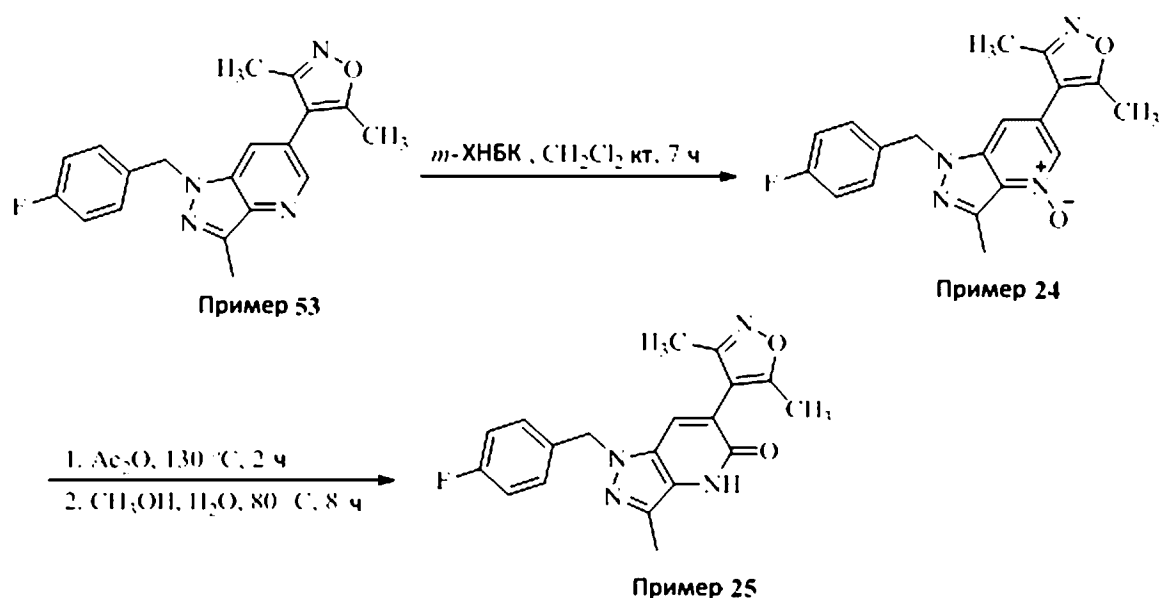
**[0243] Этап 2:** К раствору **47** (700 мг, 2,54 ммоль) в ДМФА (8 мл) при 0 °С добавляли БСИ (497 мг, 2,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Смесь разбавляли метиленхлоридом (50 мл) и промывали солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат/дихлорметан) получали **48** (660 мг, 89%) в виде коричневого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,8 (с, 1H), 7,92 (д,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,36 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,37 (с, 3H); ESI  $m/z$  292  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**[0244] Этап 3:** К раствору **48** (250 мг, 0,86 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) добавляли  $\text{NEt}_3$  (130 мг, 1,28 ммоль), ДМАП (12 мг, 0,1 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (224 мг, 1,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (силикагель, 0-30% этилацетат/гексаны) получали **49** (210 мг, 70%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,43 (д,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,34 (д,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 1,69 (с, 9H).

**[0245] Этап 4:** К раствору **49** (100 мг, 0,26 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в атмосфере азота добавляли анилин (71 мг, 0,76 ммоль), карбонат цезия (250 мг, 0,76 ммоль), X-phos (24 мг, 0,05 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (23 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 16 ч. Смесь разбавляли метиленхлоридом (10 мл) и фильтровали через слой *целита*. Фильтрат выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат/гексаны) получали красное масло, которое растворяли в метиленхлориде (5 мл), добавляли ТФК (2 мл), смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Смесь выпаривали, остаток растворяли в метиленхлориде (100 мл), промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл  $\times$  2) и солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат/дихлорметан) получали **Типовое соединение 23** (47 мг, 64%) в виде желтого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,1 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,82 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,61 (д,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,25 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,09 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,07 (д,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 6,85 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 6,60 (т,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,29 (с, 3H); ESI MS  $m/z$  305  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Общая методика Л:**

**Получение** 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-3-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-4-оксида (Типовое соединение 24) и 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-3-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5(4*H*)-она (Типовое соединение 25)

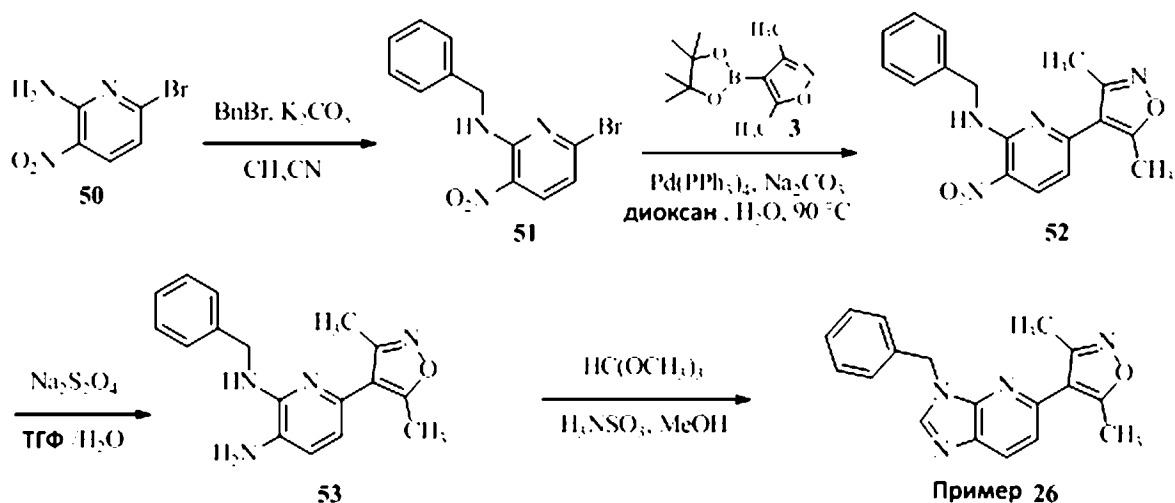


[0246] **Этап 1:** К раствору **Типового соединения 53** (85 мг, 0,25 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) добавляли *m*-ХНБК (160 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 7 ч. Смесь разбавляли метиленхлоридом (50 мл) и промывали 10% раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 мл), 2*N* раствором  $\text{NaOH}$  (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (силикагель, 0-70% этилацетат/дихлорметан) получали **Типовое соединение 24** (60 мг, 67%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,21 (д,  $J = 0,9$  Гц, 1H), 7,83 (д,  $J = 0,9$  Гц, 1H), 7,40-7,35 (м, 2H), 7,20-7,14 (м, 2H), 5,59 (с, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,27 (с, 3H); ESI MS  $m/z$  353  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0247] **Этап 2:** Раствор **Типового соединения 24** (32 мг, 0,091 ммоль) в  $\text{Ac}_2\text{O}$  (3 мл) нагревали при 130 °C в течение 2 ч. Смесь выпаривали. Остаток разбавляли 1:1  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и перемешивали при 80 °C в течение 10 ч. Реакционную смесь выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (силикагель, 0-5% метанол/дихлорметан) получали **Типовое соединение 25** (20 мг, 63%) в виде не совсем

белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,0 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,36-7,31 (м, 2H), 7,19-7,13 (м, 2H), 5,45 (с, 2H), 2,30 (с, 6H), 2,14 (с, 3H); ESI MS  $m/z$  353  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Получение 4-(3-бензил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-3,5-диметилизоксазола**  
**(Типовое соединение 26)**



**[0248] Этап 1:** К раствору **50** (560 мг, 2,57 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (15 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (887 мг, 6,43 ммоль) и бензилхлорид (484 мг, 2,83 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), фильтровали и выпаривали с получением **51** (790 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,58 (уш.с, 1H), 8,24 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,46-7,35 (м, 5H), 6,82 (д,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 4,82 (д,  $J = 5,7$  Гц, 2H).

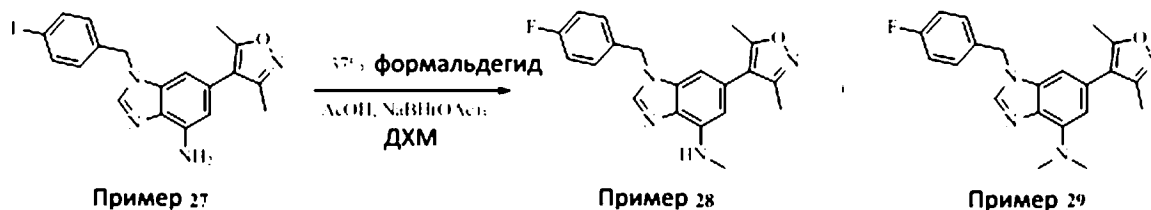
**[0249] Этап 2:** К раствору **51** (790 мг, 2,56 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) добавляли 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (1,14 г, 5,12 ммоль), карбонат натрия (2,0 М в  $\text{H}_2\text{O}$ , 3,84 мл, 7,68 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (300 мг, 0,26 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и нагревали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 8 ч. Смесь разбавляли метиленхлоридом (200 мл) и фильтровали. Фильтрат выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-20%  $\text{EtOAc}$ /гексаны) с получением **52** (500 мг, 60%) в виде желтого масла:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,09 (т,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,51 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,32-7,20 (м, 5H), 6,96 (д,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 4,85 (д,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,25 (с, 3H); ESI  $m/z$  325  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .



**[0250] Этап 3:** К раствору **52** (500 мг, 1,54 ммоль) в ТГФ (15 мл) и воде (12 мл) добавляли  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (1,61 г, 9,24 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 5 ч, добавляли 2N HCl (10 мл) и смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 15 минут с последующим охлаждением до кт. Медленно добавляли  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  для доведения pH до 9. Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл), органический слой промывали солевым раствором (50 мл), фильтровали и выпаривали с получением **53** (460 мг, 100%) в виде коричневого масла:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  7,33-7,18 (м, 5H), 6,78 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 6,52 (д,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 6,29 (т,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,60 (д,  $J = 5,7$  Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,17 (с, 3H); ESI  $m/z$  295  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**[0251] Этап 4:** Раствор **53** (150 мг, 0,51 ммоль), триметилортоформиата (81 мг, 0,765 ммоль) и сульфаминовой кислоты (3 мг) в MeOH (5 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь выпаривали, остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 30-100% этилацетат/гексаны) с получением **Типового соединения 26** (100 мг, 65%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  8,67 (с, 1H), 8,17 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,44 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 5H), 5,52 (с, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,34 (с, 3H); ESI  $m/z$  305  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Получение 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-4-амин (Типовое соединение 27), 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-N-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-амин (Типовое соединение 28) и 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-N,N-диметил-1H-бензо[d]имидазол-4-амин (Типовое соединение 29)**

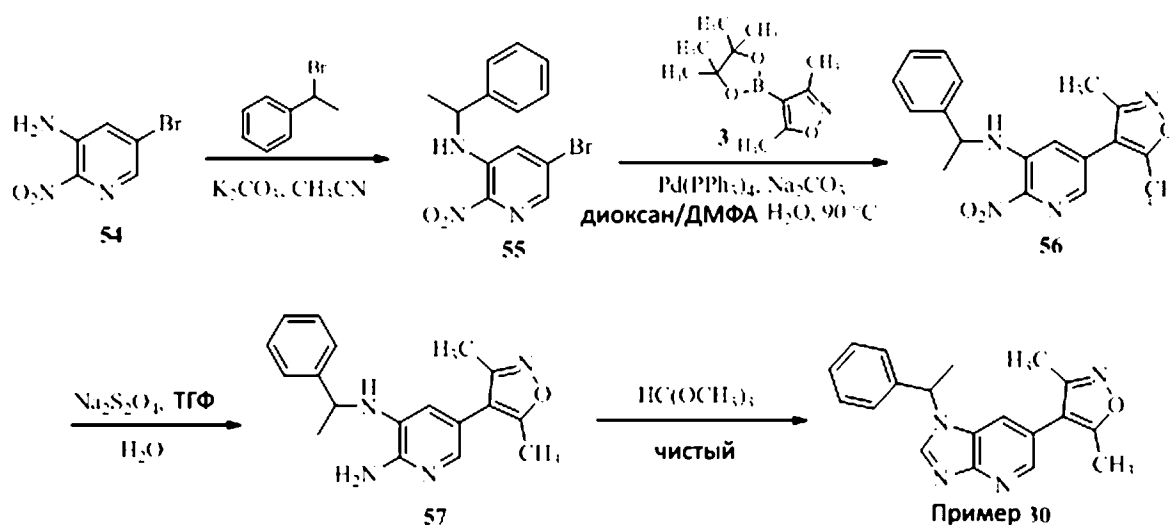


**[0252] Типовое соединение 27** получали по методике, подобной той, что описана в **Примере 7**:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  8,23 (с, 1H), 7,42 (дд,  $J = 8,0, 6,0$  Гц, 2H), 7,17 (дд,  $J = 9,0, 9,0$  Гц, 2H), 6,62 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 5,40 (с, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI  $m/z$  337  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**[0253]** К раствору **Типового соединения 27** (35 мг, 0,10 ммоль) в метиленхлориде (5 мл) добавляли 37% раствор формальдегида в воде (8,5 мкл) и уксусной кислоте (1

капля). Раствор перемешивали в течение 45 мин, добавляли триацетоксиборгидрид натрия (66 мг, 0,31 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Смесь разбавляли метиленхлоридом (20 мл) и нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия (5 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-75% этилацетат/метиленхлорид) с получением **Типового соединения 28** в виде белого твердого вещества (8 мг, 22%) и **Типового соединения 29** в виде прозрачного твердого вещества (7 мг, 18%). **Типовое соединение 28**:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,22 (с, 1H), 7,43 (дд,  $J = 8,8, 5,5$  Гц, 2H), 7,16 (дд,  $J = 8,8, 5,5$  Гц, 2H), 6,65 (д,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 6,09 (д,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 5,85 (к,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 2,83 (д,  $J = 5,5$  Гц, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,17 (с, 3H); ESI  $m/z$  351  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ; **Пример 29**:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,28 (с, 1H), 7,41 (дд,  $J = 8,5, 5,5$  Гц, 2H), 7,17 (дд,  $J = 9,0, 9,0$  Гц, 2H), 6,85 (д,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 6,25 (д,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 3,18 (с, 6H), 2,35 (с, 3H), 2,18 (с, 3H); ESI  $m/z$  365  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### 15 Получение 4-(1-бензил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (Типовое соединение 30)



**[0254] Этап 1:** К суспензии 3-амино-5-бром-2-нитропиридина (**54**, 780 мг, 3,58 ммоль) и карбоната калия (2,28 г, 16,5 ммоль) в сухом ацетонитриле (50 мл) добавляли 1-(бромэтил)бензол (1,22 г, 6,60 ммоль). Смесь нагревали до 80 °С в течение 48 ч с последующим добавлением воды (20 мл) и этилацетата (20 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные этилацетатные фракции сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-40% этилацетат в гексанах) с получением **55** (219 мг,

19%) в виде желтого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,14 (д,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 7,84 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,40-7,29 (м, 6H), 4,64 (квинтет,  $J = 6,5$  Гц, 1H), 1,67 (д,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

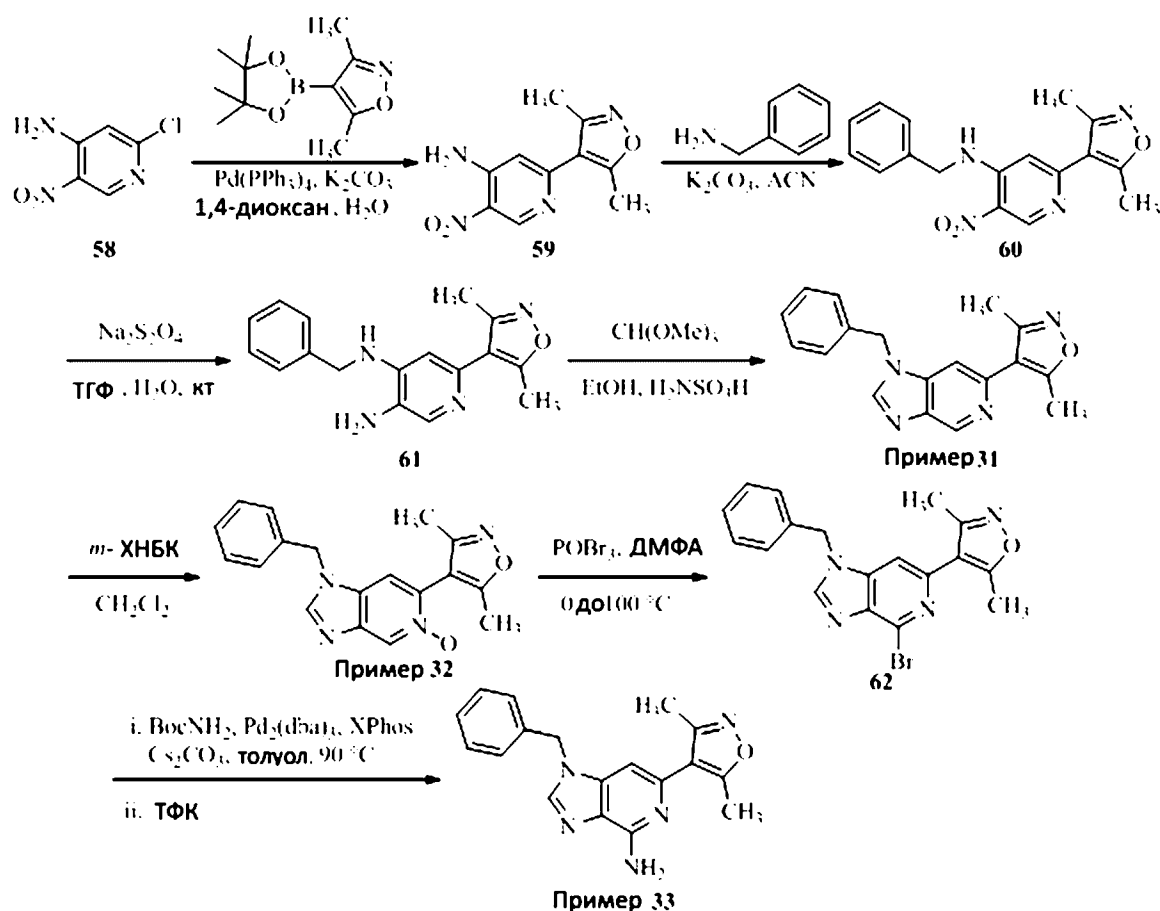
5 [0255] **Этап 2:** К смеси **55** (261 мг, 0,81 ммоль) и **3** (217 мг, 0,97 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) и воде (1,5 мл) добавляли карбонат калия (224 мг, 1,62 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (47 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 90 °C в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом (20 мл) и добавляли силикагель (15 г). Суспензию выпаривали досуха, а  
10 полученный порошок наносили на силикагель и элюировали 0-50% этилацетатом в гексанах. Чистый продукт выпаривали с получением **56** (226 мг, 82%) в виде желтого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,19 (д,  $J = 4,5$  Гц, 1H), 7,77 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,40-7,28 (м, 5H), 6,89 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 4,66 (квинтет,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,94 (с, 3H), 1,71 (д,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

15 [0256] **Этап 3:** К раствору **56** (226 мг, 0,67 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли раствор дитионита натрия (698 мг, 4,01 ммоль) в воде (20 мл) в течение 5 мин. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и растворители удаляли *in vacuo*. Добавляли метанол (20 мл) и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали досуха. Раствор  
20 2N водной HCl добавляли к остатку и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 5 мин. После выпаривания досуха, добавляли метанол (10 мл) и раствор доводили до pH 8 с помощью насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Добавляли силикагель (10 г) и суспензию выпаривали досуха. Полученный порошок наносили на силикагель и элюировали 0-70% этилацетатом в гексанах. Чистый продукт  
25 выпаривали с получением **57** (96 мг, 47%) в виде бежевого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,33-7,30 (м, 4H), 7,25-7,22 (м, 1H), 6,34 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 4,44 (квинтет,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 4,36 (уш.с, 2H), 3,70 (уш.с, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,89 (с, 3H), 1,58 (д,  $J = 6,5$  Гц, 3H).

30 [0257] **Этап 4:** Смесь **57** (47 мг, 0,15 ммоль), триметилортоформиата (2 мл, 18,3 ммоль) и сульфаминовой кислоты (1 мг) нагревали в запаянной трубке при 100 °C в течение 30 мин. Смесь охлаждали, выпаривали и наносили на силикагель, и элюировали 0-20% этилацетатом в гексанах. Полученный материал очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Polaris, элюируемой 10-90%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в  $\text{H}_2\text{O}$ , с получением **Типового соединения 30** (19 мг, 39%) в виде белого твердого

вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,76 (с, 1H), 8,36 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,65 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7,40-7,30 (м, 5H), 4,44 (к,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,06 (д,  $J = 7,0$  Гц, 3H). ESI  $m/z$  319  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Получение** 4-(1-бензил-1*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (Типовое соединение 31), 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин 5-оксида (Пример 32) и 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин-4-амин (Типовое соединение 33)



**[0258] Этап 1:** К раствору **58** (1,00 г, 5,76 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (4 мл) добавляли 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (1,93 г, 8,64 ммоль), карбонат калия (1,59 г, 11,5 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (333 мг, 0,288 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и нагревали при 90 °C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) с получением **59** (1,42 г, >99%) в виде желтого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,26 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,90-6,00 (уш.с, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,44 (с, 3H); ESI  $m/z$  235  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**[0259] Этап 2:** Смесь **59** (710 мг, 3,03 ммоль), бензилбромид (778 мг, 4,55 ммоль) и карбоната калия (836 мг, 6,06 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) нагревали в запаянной трубке при 90 °С на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-30% этилацетат в гексанах) с получением **60** (303 мг, 30%) в виде коричневого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,26 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,50-7,10 (м, 5H), 6,50 (с, 1H), 4,65 (д,  $J = 4,1$  Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,19 (с, 3H); ESI  $m/z$  325  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**[0260] Этап 3:** К раствору **60** (300 мг, 0,926 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли дитионит натрия (967 мг, 5,56 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и выпаривали в вакууме. Остаток суспендировали в MeOH и твердое вещество фильтровали, промывали MeOH, и фильтрат выпаривали в вакууме. К остатку добавляли 2N HCl и нагревали только до закипания, охлаждали до комнатной температуры и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH и подщелачивали 10% раствором  $\text{NaHCO}_3$ , выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-20% метанол в этилацетате) с получением **61** (150 мг, 55%) в виде серого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,99 (с, 1H), 7,40-7,28 (м, 5H), 6,39 (с, 1H), 4,64 (с, 1H), 4,43 (д,  $J = 5,4$  Гц, 2H), 3,15 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,21 (с, 3H); ESI  $m/z$  295  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

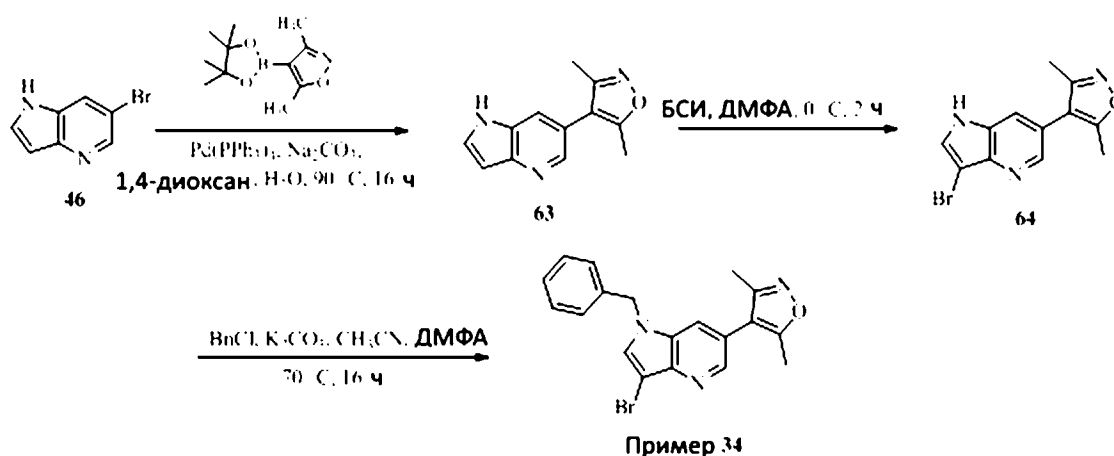
**[0261] Этап 4:** К раствору **61** (150 мг, 0,51 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли триметилортоформат (81 мг, 0,77 ммоль) и сульфаминовую кислоту (1 мг, 0,01 ммоль). Реакционную смесь нагревали в запаянной трубке при 90 °С на протяжении ночи. Смесь выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) с получением **Типового соединения 31** (143 мг, 92%) в виде желтого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,00 (д,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,48 (д,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 7,40-7,30 (м, 5H), 5,58 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,25 (с, 3H); ESI  $m/z$  305  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**[0262] Этап 5:** К смеси **Типового соединения 31** (100 мг, 0,329 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли 3-хлорнадбензойную кислоту (264 мг, 77% с водой, 1,18 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи, выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-20% метанол в этилацетате) с получением **Типового соединения 32** (127 мг, >99%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,92 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,45-7,25 (м, 5H), 6,57 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,17 (с, 3H); ESI  $m/z$  321  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

- [0263] **Этап 6:** К смеси оксибромида фосфора (268 мг, 0,938 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли **Пример 32** (100 мг, 0,313 ммоль) в ДМФА (6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и нагревали при 100 °С в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и MeOH. Смесь
- 5 нейтрализовывали до pH 7 посредством добавления 10% бикарбоната натрия и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) с получением **62** (30 мг, 25%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (с, 1H), 7,43-7,35 (м, 3H), 7,23-7,19 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,31 (с, 3H); ESI  $m/z$  383  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .
- 10 [0264] **Этап 7:** К раствору **62** (30 мг, 0,078 ммоль) в толуоле (10 мл) в атмосфере азота добавляли *трет*-бутил карбамат (27 мг, 0,23 ммоль), карбонат цезия (51 мг, 0,16 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил (6 мг, 0,01 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (7 мг, 0,008 ммоль). Реакционную смесь
- 15 нагревали при 90 °С на протяжении ночи, охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-20% метанол в этилацетате). Ее дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Polaris, элюируемой 10-90%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в  $\text{H}_2\text{O}$ , с получением **Типового соединения 33** (10 мг, 40%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,21 (с, 1H), 7,42-7,25 (м, 5H), 6,70 (с, 1H), 5,46 (с, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,24 (с, 3H); ВЭЖХ 96,9%,  $t_R = 10,1$  мин; ESI  $m/z$  320  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .
- 20

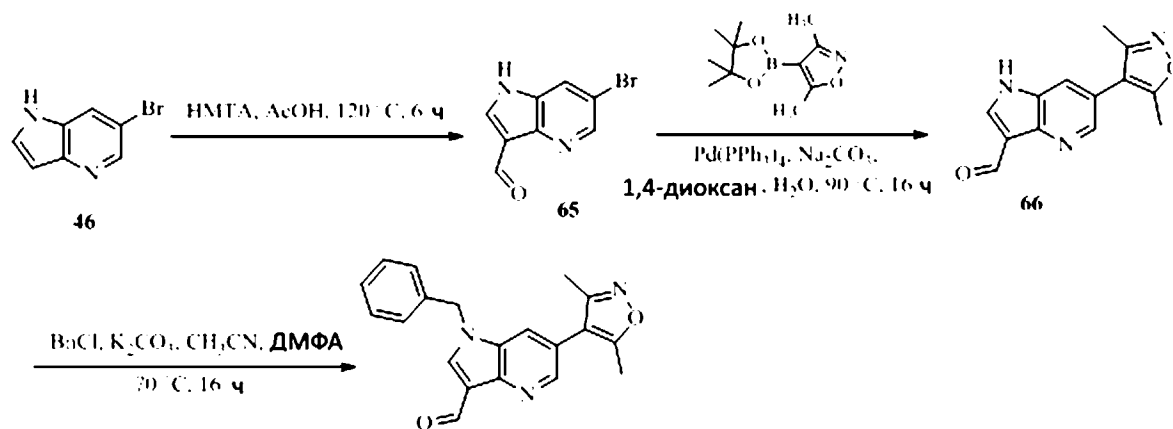
## Получение

### 4-(1-бензил-3-бром-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (Типовое соединение 34)



- [0265] **Этап 1:** К раствору **46** (1,0 г, 5,08 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (1,47 г, 6,6 ммоль), карбонат натрия (1,10 г в 8 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , 10,2 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (587 мг, 0,51 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и нагревали при 90 °C в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой *целита* и фильтрат выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат/дихлорметан) получали **63** (850 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,4 (с, 1H), 8,30 (т,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,75 (дд,  $J = 1,8, 0,9$  Гц, 1H), 7,70 (т,  $J = 3,0$  Гц, 1H), 6,61-6,59 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,24 (с, 3H).
- 10 [0266] **Этап 2/3:** К раствору **63** (500 мг, 2,35 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0 °C добавляли БСИ (500 мг, 2,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч. Смесь разбавляли метиленхлоридом (50 мл) и промывали солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Сырьё **64** переносили. К раствору **64** (300 мг, 1,03 ммоль) в ДМФА (1 мл)
- 15 и  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 мл) добавляли карбонат калия (283 мг, 2,06 ммоль) и бензилхлорид (130 мг, 1,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой *целита* и фильтрат выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат/дихлорметан) получали **Типовое соединение 34** (200 мг, 51%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,33 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,80 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,34-7,24 (м, 5H), 5,48 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,17 (с, 3H); ESI MS  $m/z$  382  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .
- 20

**Получение 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбальдегида (Типовое соединение 35)**



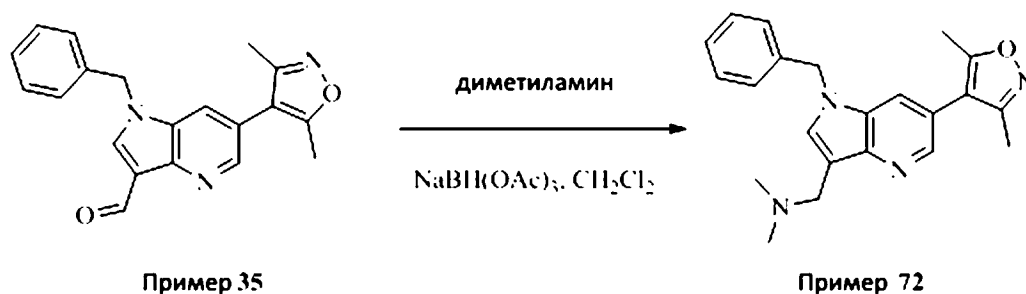
Пример 35

[0267] **Этап 1:** К смеси **46** (300 мг, 1,5 ммоль) и гексаметиленetetрамину (0,32 г, 2,25 ммоль) добавляли AcOH (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 6 ч и гасили H<sub>2</sub>O (5 мл). Осадок собирали посредством фильтрования с получением **65** (190 мг, 56%) в виде желтого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,4 (с, 1H), 10,1 (с, 1H), 8,58 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,18 (д, *J* = 2,1 Гц, 1H).

[0268] **Этап 2:** К раствору **65** (190 мг, 0,84 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (245 мг, 1,09 ммоль), карбонат натрия (178 мг в 1 мл H<sub>2</sub>O, 1,68 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (97 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и нагревали при 90 °С в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат/дихлорметан) получали **66** (135 мг, 67%) в виде не совсем белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,5 (с, 1H), 10,2 (с, 1H), 8,51 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,49 (д, *J* = 3,0 Гц, 1H), 7,92 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,26 (с, 3H); ESI MS *m/z* 242 [M + H]<sup>+</sup>.

[0269] **Этап 3:** К раствору **66** (92 мг, 0,38 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) и CH<sub>3</sub>CN (5 мл) добавляли карбонат калия (105 мг, 0,76 ммоль) и бензилхлорид (58 мг, 0,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой *целита* и фильтрат выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат/дихлорметан) получали **Типовое соединение 35** (72 мг, 57%) в виде не совсем белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,2 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,53 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 8,11 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,44-7,30 (м, 5H), 5,59 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,21 (с, 3H); ESI MS *m/z* 332 [M + H]<sup>+</sup>.

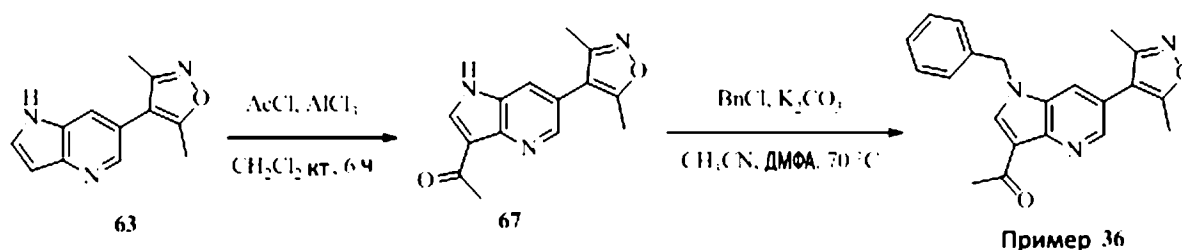
**Получение 1-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-ил)-*N,N*-диметилметанамина (Типовое соединение 72)**





[0270] Раствор **Типового соединения 35** (54 мг, 0,16 ммоль), диметиламина (0,25 мл, 2М в ТГФ, 0,49 ммоль) и  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (104 мг, 0,49 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) перемешивали при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Сырую реакционную смесь очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-10% метанол/дихлорметан) с получением **Типового соединения 72** (42 мг, 71%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,34 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,36-7,32 (м, 4H), 7,21-7,18 (м, 2H), 5,39 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 2,86 (с, 6H), 2,32 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI MS  $m/z$  361  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

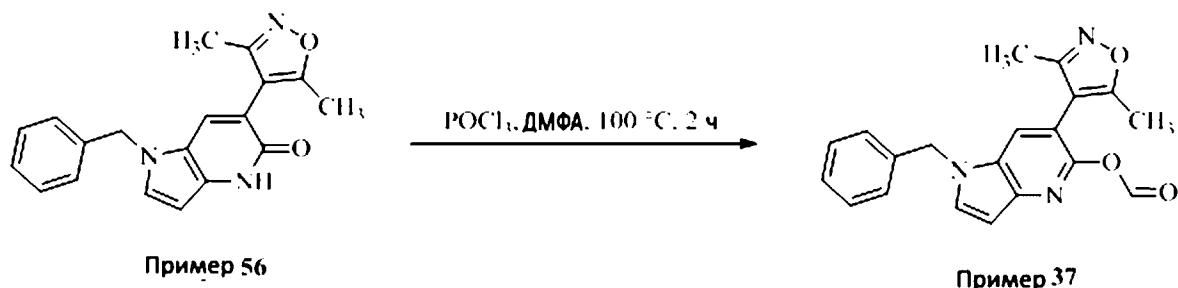
**Получение 1-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)этанона (Типовое соединение 36)**



[0271] **Этап 1:** К суспензии  $\text{AlCl}_3$  (313 мг, 2,35 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) добавляли **63** (100 мг, 0,47 ммоль) и  $\text{AcCl}$  (184 мг, 2,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 6 ч. Реакционную смесь осторожно гасили метанолом (10 мл) и доводили до нейтрального pH с помощью твердой  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Смесь фильтровали через слой *целита* и фильтрат выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (силикагель, 0-10% метанол/дихлорметан) получали **67** (82 мг, 68%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,8 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,26 (с, 3H); ESI MS  $m/z$  256  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

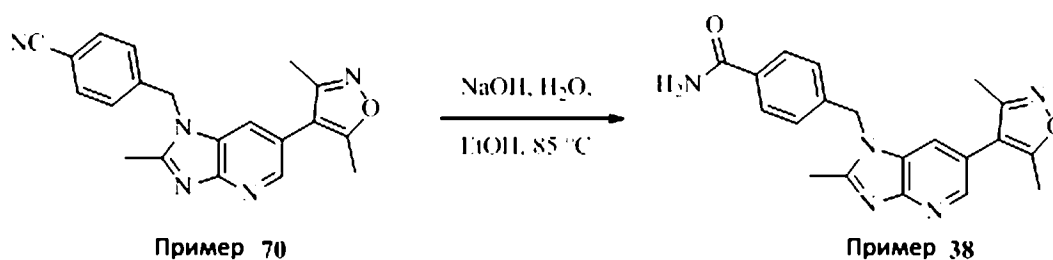
[0272] **Этап 2:** К раствору **67** (62 мг, 0,24 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) и  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 мл) добавляли карбонат калия (67 мг, 0,48 ммоль) и бензилхлорид (37 мг, 0,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70 °C в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой *целита* и фильтрат выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат/дихлорметан) получали **Типовое соединение 36** (30 мг, 36%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,59 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,45 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,40-7,36 (м, 3H), 7,21-7,18 (м, 2H), 5,40 (с, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,17 (с, 3H); ESI MS  $m/z$  346  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Получение 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-ил формиата (Типовое соединение 37)**



[0273] **Этап 1:** Раствор **Типового соединения 56** (165 мг, 0,52 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли  $\text{POCl}_3$  (159 мг, 1,03 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100 °C в течение 2 часов и выпаривали. Остаток растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл), промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 20$  мл) и соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат/дихлорметан) получали **Типовое соединение 37** (81 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,90 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,43-7,41 (м, 3H), 7,28 (с, 1H), 7,22-7,18 (м, 3H), 5,31 (с, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,10 (с, 3H); ESI MS  $m/z$  348  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

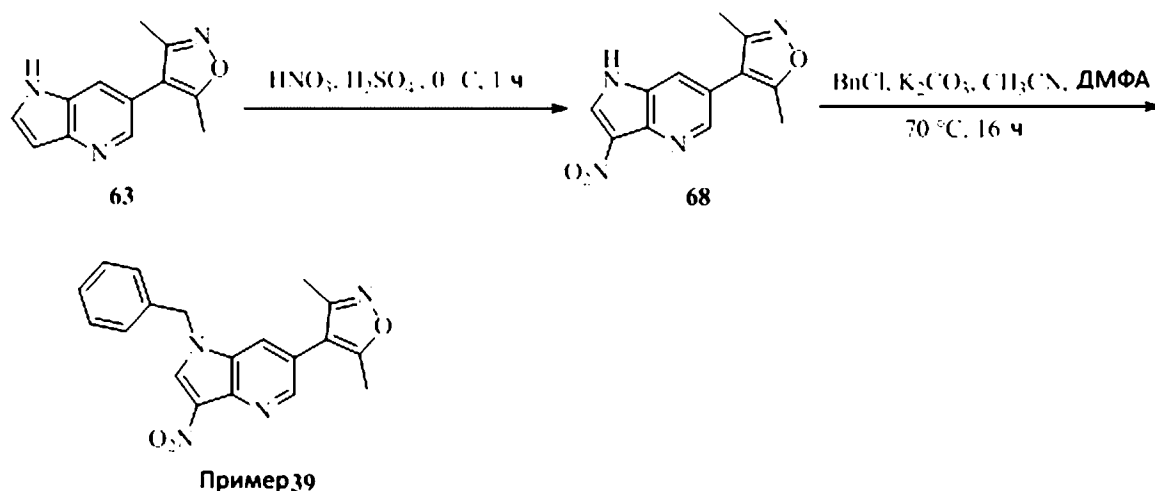
**Получение 4-((6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-1-ил)метил)бензамида (Типовое соединение 38)**



[0274] К раствору **Типового соединения 70** (100 мг, 0,29 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли 2N гидроксида натрия в воде (1,46 мл, 2,9 ммоль). Смесь нагревали до 85 °C в течение 20 мин с последующим охлаждением до комнатной температуры и нейтрализовали 2 мл уксусной кислоты. Смесь подщелачивали (pH 8) с помощью твердого карбоната натрия, разбавляли метиленхлоридом (100 мл), промывали соевым раствором (20 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат выпаривали *in vacuo* и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-20% метанол/метиленхлорид) с получением **Типового соединения 38** в виде белого

твёрдого вещества (71 мг, 68%):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,35 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,99 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,94 (уш.с, 1H), 7,83 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,37 (уш.с, 1H), 7,27 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 5,61 (с, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,21 (с, 3H); ESI  $m/z$  362  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

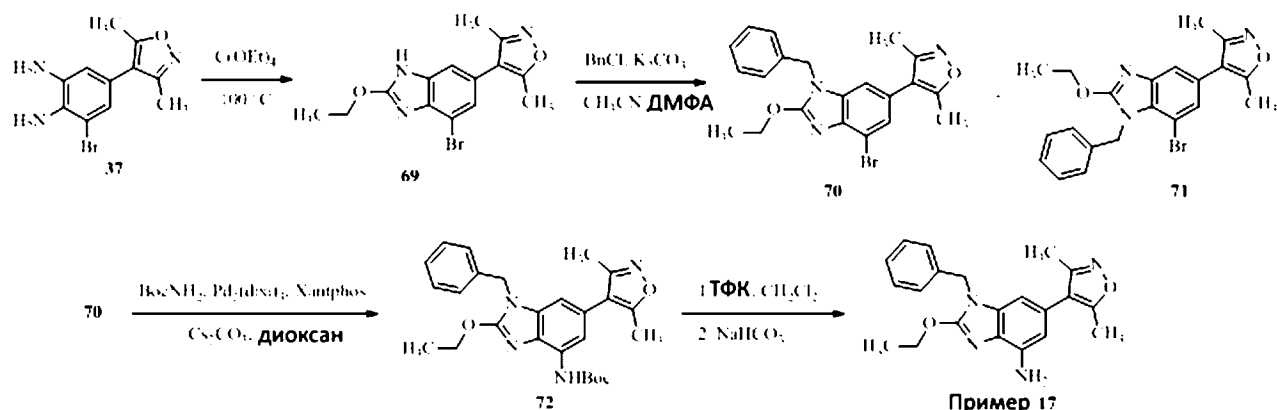
**Получение 4-(1-бензил-3-нитро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (Типовое соединение 39)**



**[0275] Этап 1:** К раствору **63** (100 мг, 0,47 ммоль) в  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0,5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли  $\text{HNO}_3$  (35 мг, 0,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) и доводили до нейтрального pH с помощью 6N раствора NaOH. Раствор экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл). Органический слой сушили, фильтровали и выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (силикагель, 0-10% метанол/дихлорметан) получали **68** (82 мг, 68%) в виде желтого твёрдого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,9 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,58 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,95 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,26 (с, 3H); ESI MS  $m/z$  259  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**[0276] Этап 2:** К раствору **68** (82 мг, 0,32 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) и  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 мл) добавляли карбонат калия (88 мг, 0,64 ммоль) и бензилхлорид (44 мг, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат/дихлорметан) получали **Типовое соединение 39** (68 мг, 61%) в виде не совсем белого твёрдого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,74 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,45-7,42 (м, 3H), 7,27-7,26 (м, 2H), 5,47 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,17 (с, 3H); ESI MS  $m/z$  349  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Получение 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-4-амин (Типовое соединение 17)**



**[0277] Этап 1:** Смесь **37** (200 мг, 0,709 ммоль) в тетраэтоксиметане (340 мг, 1,77 ммоль) нагревали при 100 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат в гексанах) с получением **69** (177 мг, 74%) в виде желтого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,30-7,15 (м, 2H), 4,57 (к, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,47 (т, *J* = 7,0 Гц, 3H); ESI *m/z* 336 [M + H]<sup>+</sup>.

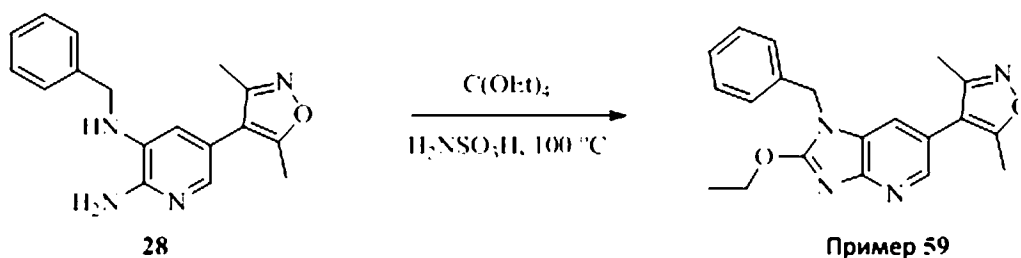
**[0278] Этап 2:** К раствору **69** (250 мг, 0,74 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (8 мл) и ДМФА (2 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (155 мг, 0,82 ммоль) и бензилхлорид (104 мг, 0,82 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-30% EtOAc/гексаны) с получением **70** (200 мг, 63%) в виде не совсем белого твердого вещества и **71** (87 мг, 27%) в виде бесцветного масла: **70**: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34-7,29 (м, 3H), 7,21-7,18 (м, 3H), 6,77 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,75 (к, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,50 (т, *J* = 7,0 Гц, 3H); **71**: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 3H), 7,18 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,12 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,63 (к, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,45 (т, *J* = 7,0 Гц, 3H).

**[0279] Этап 3:** Смесь **70** (100 мг, 0,235 ммоль), BocNH<sub>2</sub> (82 мг, 0,705 ммоль), Xantphos (28 мг, 0,048 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (22 мг, 0,024 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (268 мг, 0,823 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) продували азотом и нагревали при 100 °С в течение 18 ч. Смесь разбавляли метиленхлоридом (200 мл) и фильтровали. Фильтрат выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-30% EtOAc/гексан) с получением **72** (90 мг, 83%) в виде не совсем белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74 (уш.с,

1H), 7,41 (с, 1H), 7,32-7,29 (м, 3H), 7,22-7,19 (м, 2H), 6,51 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,64 (к,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,49 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H), 1,46 (с, 9H).

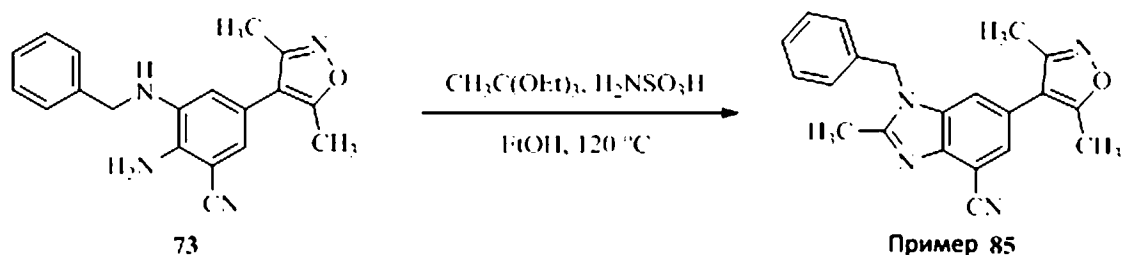
[0280] **Этап 4:** Раствор **72** (90 мг, 0,195 ммоль) в ТФК (1 мл) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) перемешивали при кт в течение 1 ч. Смесь выпаривали, остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и промывали насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл  $\times$  2). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. С помощью хроматографии (силикагель, 40-100% EtOAc/гексаны) получали **Типовое соединение 17** (51 мг, 72%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35-7,20 (м, 5H), 6,33 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 6,30 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,68 (к,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 4,30 (уш.с, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,49 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H); ESI  $m/z$  363  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Получение 4-(1-бензил-2-этокси-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (Типовое соединение 59)**



[0281] К смеси **28** (50 мг, 0,17 ммоль) и тетраэтоксиметана (131 мг, 0,68 ммоль) добавляли сульфаминовую кислоту (3 мг, 0,034 ммоль). Затем смесь нагревали до 100 °С в течение 8 ч с последующим разбавлением этилацетатом (30 мл), промывали соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-10% метанол/метиленхлорид) с получением **Типового соединения 59** (24 мг, 41%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,75 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 7,38-7,22 (м, 5H), 7,18 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,34 (к,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,42 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H); ESI  $m/z$  349  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

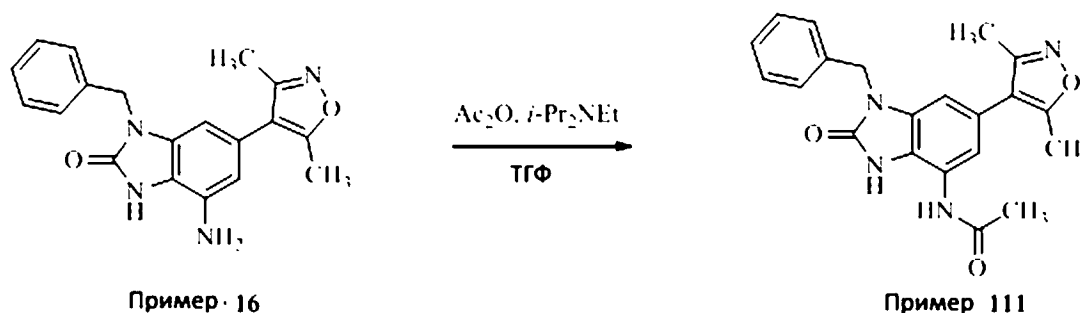
**Получение 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбонитрила (Типовое соединение 85)**



[0282] Соединение **73** получали по способу, применяемому для этапов 1-3 Общей методики И, начиная с 2-амино-5-бромбензонитрила. С применением методики, подобной той, что применяли для этапа 3 Общей методики Г, к соединению **73** (30 мг, 0,09 ммоль) получали **Типовое соединение 85** (10 мг, 31%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,63 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,60 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,38-7,27 (м, 3H), 7,19-7,14 (м, 2H), 5,57 (с, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI  $m/z$  343  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### Общая методика М:

- 10 **Получение** *N*-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-4-ил)ацетамида (Типовое соединение 111)

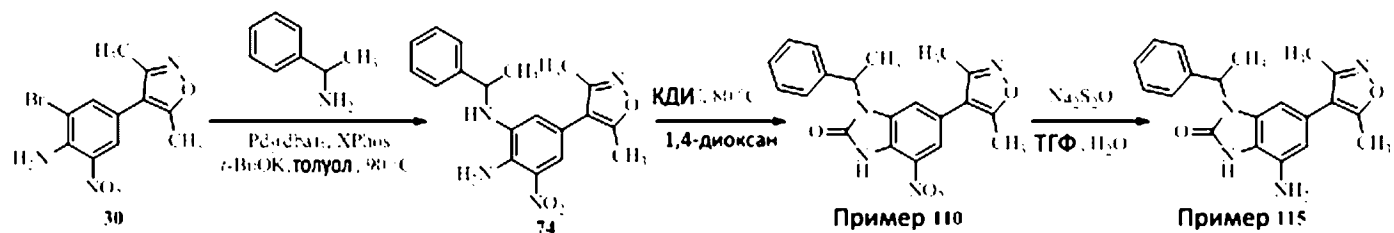


- 15 [0283] Раствор **Типового соединения 16** (34 мг, 0,10 ммоль), уксусного ангидрида (12 мг, 0,12 ммоль) и *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (26 мг, 0,20 ммоль) в ТГФ (3 мл) перемешивали при кт в течение 16 ч. Смесь выпаривали и остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-5% метанол/EtOAc) с получением **Типового соединения 111** (28 мг, 74%) в виде белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,78 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 7,60-7,46 (м, 5H), 7,28 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 7,06 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,27 (с, 3H); ESI  $m/z$  377  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

- 20 **Общая методика Н:**

**Получение** 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1-(1-фенилэтил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2(3*H*)-она (Типовое соединение 110) и 4-амино-6-(3,5-

**диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она (Типовое соединение 115)**



**[0284] Этап 1:** К раствору **30** (1,00 г, 3,21 ммоль) в толуоле (70 мл) в атмосфере азота добавляли бензиламин (1,94 г, 16,0 ммоль), *трет*-бутоксид калия (539 мг, 4,82 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-три-изо-пропил-1,1'-бифенил (229 мг, 0,482 ммоль), и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (293 мг, 0,321 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90 °С на протяжении ночи, охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат в гексанах) с получением **74** (700 мг, 62%) в виде красно-коричневого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,70-7,22 (м, 5H), 6,41 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,07 (с, 2H), 4,48 (к, *J* = 3,5 Гц, 1H), 3,65 (с, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,90 (с, 3H), 1,62 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H); ESI *m/z* 353 [M + H]<sup>+</sup>.

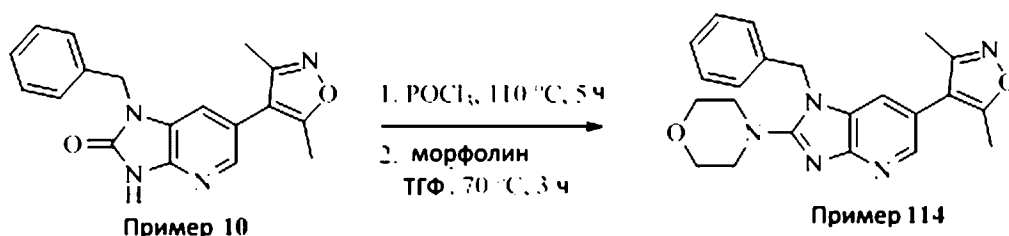
**[0285] Этап 2:** К смеси **74** (600 мг, 1,70 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (2,76 мг, 17,0 ммоль) и ДМАП (кристалл). Реакционную смесь нагревали в запаянной трубке при 120 °С в течение 2 дней. Смесь выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) с получением **Типового соединения 110** (420 мг, 65%) в виде оранжевого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,75 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 7,44 (д, *J* = 7,7 Гц, 2H), 7,38 (т, *J* = 7,7 Гц, 2H), 7,31 (т, *J* = 7,7 Гц, 1H), 6,88 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 5,88 (к, *J* = 7,1 Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,91 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H); ESI *m/z* 377 [M – H]<sup>+</sup>.

**[0286] Этап 3:** К раствору **Типового соединения 110** (100 мг, 0,265 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли дитионит натрия (276 мг, 1,59 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и выпаривали в вакууме. К остатку добавляли 2N HCl и нагревали только до закипания, охлаждали до комнатной температуры и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH и подщелачивали концентрированным раствором NH<sub>4</sub>OH, выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-100%

гексаны/этилацетат). Его дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Polaris C<sub>18</sub>, элюируемой 10-90% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O, с получением **Типового соединения 115** (49 мг, 53%) в виде не совсем белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,42-7,32 (м, 4H), 7,26 (т, *J* = 6,9 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,78 (к, *J* = 7,2 Гц, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,86 (д, *J* = 7,2 Гц, 3H); ESI *m/z* 349 [M + H]<sup>+</sup>.

### Общая методика О:

**Получение 4-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)морфолина (Типовое соединение 114)**

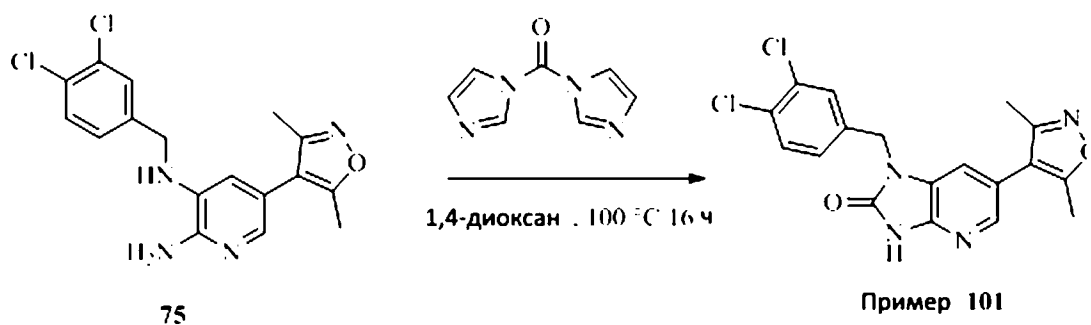


**[0287]** Смесь **Типового соединения 10** (90 мг, 0,28 ммоль) и оксихлорида фосфора (V) (1 мл) нагревали до 110 °C в течение 5 ч с последующим охлаждением до комнатной температуры. Смесь выпаривали, растворяли метиленхлоридом (75 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток растворяли в 2,0 М раствора морфолина в тетрагидрофуране (5,6 мл, 11,2 ммоль) и смесь нагревали до 75 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали и остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-5% метанол/метиленхлорид) с последующим растиранием в порошок со смесью этилэтилацетат/гексаны с получением **Типового соединения 114** (62 мг, 57%) в виде белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,41-7,34 (м, 3H), 7,15 (д, *J* = 6,5 Гц, 2H), 7,06 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,83 (т, *J* = 4,5 Гц, 4H), 3,50 (т, *J* = 4,5 Гц, 4H), 2,29 (с, 3H), 2,11 (с, 3H); ESI *m/z* 390 [M + H]<sup>+</sup>.

### Общая методика П:

**Получение 1-(3,4-дихлорбензил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3*H*)-она (Типовое соединение 101)**





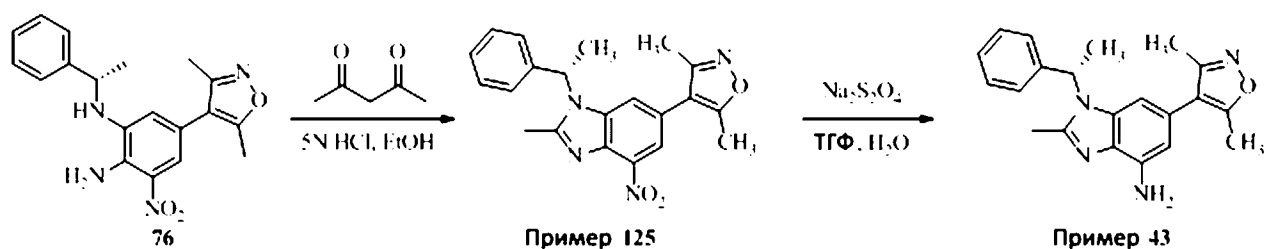
[0288] Соединение **75** получали в соответствии с Общей методикой Г, этапы 1-2.

[0289] К раствору **75** (218 мг, 0,60 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (117 мг, 0,72 ммоль) и смесь нагревали до 100 °C в течение 16 ч.

5 Смесь разбавляли метиленхлоридом (70 мл) и промывали солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-10% метанол/метиленхлорид) с получением **Типового соединения 101** (155 мг, 66%) в виде белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,83 (с, 1H), 7,92 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,73 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,61 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,53 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,35 (дд,  $J = 8,5, 2,0$  Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,19 (с, 3H); ESI  $m/z$  389  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Общая методика Р:

Получение **(S)-3,5-диметил-4-(2-метил-4-нитро-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)изоксазола** (**Типовое соединение 125**) и **(S)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-4-амин** (**Типовое соединение 143**)



[0290] Соединение **76** получали по способу этапа 1 Общей методики Н, начиная с (S)-1-фенилэтанамина.

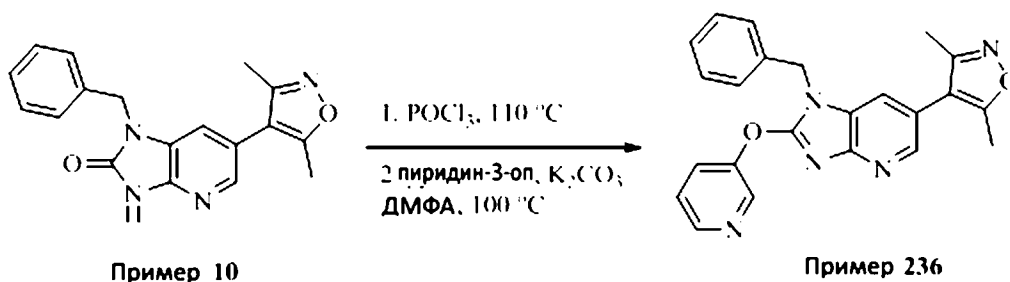
20 [0291] **Этап 1:** С помощью методики, применяемой для этапа 1 Общей методики Е, начиная с соединения **76** (140 мг, 0,40 ммоль), получали **Типовое соединение 125** (108 мг, 72%) в виде желтого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,87 (д,  $J =$

1,5 Гц, 1H), 7,42-7,30 (м, 6H), 6,11 (к,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,94 (д,  $J = 6,9$  Гц, 3H); ESI MS  $m/z$  377  $[M + H]^+$ .

[0292] **Этап 2:** С помощью методики, применяемой в этапе 3 Общей методики Н, начиная с **Типового соединения 125** (80 мг, 0,21 ммоль), получают **Типовое соединение 143** (53 мг, 72%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,39-7,26 (м, 5H), 6,23 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 6,14 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 5,86 (к,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,86 (д,  $J = 6,9$  Гц, 3H); ESI MS  $m/z$  347  $[M + H]^+$ .

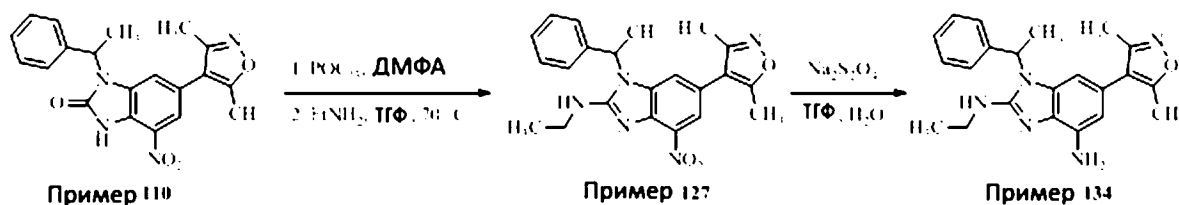
### Общая методика С:

10 **Получение 4-(1-бензил-2-(пиридин-3-илокси)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (Типовое соединение 236)**



[0293] Смесь **Типового соединения 10** (100 мг, 0,31 ммоль) и оксихлорида фосфора (V) (1 мл) нагревали до 110 °С в течение 5 ч с последующим охлаждением до комнатной температуры. Смесь выпаривали, растворяли метиленхлоридом (75 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток растворяли в *N,N*-диметилформамиде (2,5 мл), добавляли 3-гидроксипиридин (109 мг, 1,15 ммоль) и карбонат калия (175 мг, 1,27 ммоль). Смесь нагревали до 100 °С в течение 16 ч с последующим разбавлением этилацетатом (75 мл), промывали солевым раствором (2 × 25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-10% метанол/метиленхлорид) с получением **Типового соединения 236** (58 мг, 47%) в виде светло-коричневого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,74 (д,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 8,57 (дд,  $J = 4,5, 0,9$  Гц, 1H), 8,27 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 8,02-7,98 (м, 2H), 7,59 (дд,  $J = 8,4, 4,5$  Гц, 1H), 7,47 (д,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 7,42-7,30 (м, 3H), 5,53 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,22 (с, 3H); ESI  $m/z$  398  $[M + H]^+$ .

**Получение** 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*-этил-4-нитро-1-(1-фенилэтил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-амин (Типовое соединение 127) и 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*<sup>2</sup>-этил-1-(1-фенилэтил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2,4-диамина (Типовое соединение 134)



5

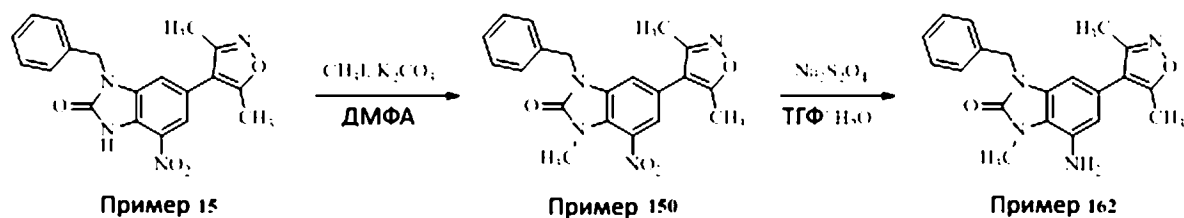
[0294] **Этап 1:** К **Типовому соединению 110** (200 мг, 0,529 ммоль) добавляли оксихлорида фосфора (V) (2 мл, 21,5 ммоль) и *N,N*-диметилформамид (одну каплю). Реакционную смесь нагревали при 90 °С на протяжении ночи. Смесь выпаривали, остаток растворяли в тетрагидрофуране (5 мл), добавляли этиламин (10 мл, 1М в тетрагидрофуране). Реакционную смесь нагревали в запаянной трубке при 70 °С в течение 2 дней. Смесь выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) с получением **Типового соединения 127** (40 мг, 19%) в виде желтого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,70 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,45-7,30 (м, 5H), 6,72 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 5,86 (к, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,72 (к, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,90 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,36 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ESI *m/z* 406 [M – H]<sup>+</sup>.

15

[0295] **Этап 2:** К раствору **Типового соединения 127** (35 мг, 0,086 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли дитионит натрия (90 мг, 0,52 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи и выпаривали в вакууме. К остатку добавляли 2N HCl и нагревали только до закипания, охлаждали до комнатной температуры и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH и подщелачивали концентрированным раствором NH<sub>4</sub>OH, выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-100% гексаны/этилацетат). Его дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Polaris C<sub>18</sub>, элюируемой 10-90% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O, с получением **Типового соединения 134** (15 мг, 47%) в виде не совсем белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,40-7,25 (м, 5H), 6,31 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 5,92 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 5,72 (к, *J* = 6,9 Гц, 1H), 3,53 (к, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,86 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,33 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H); ESI *m/z* 376 [M + H]<sup>+</sup>.

25

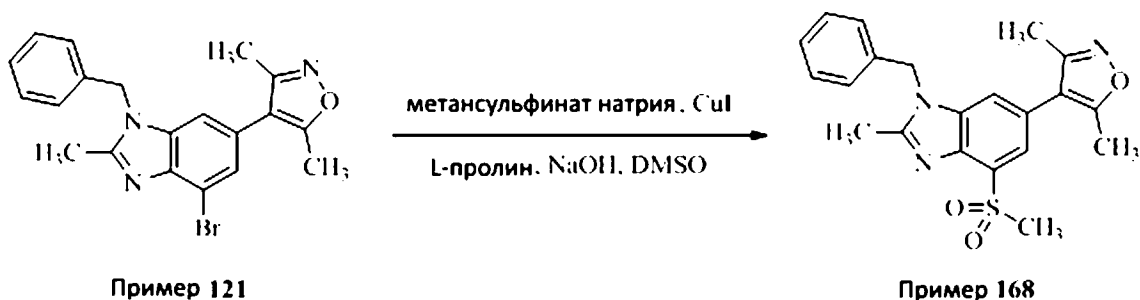
**Получение 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-метил-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она (Типовое соединение 150) и 4-амино-1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-метил-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она (Типовое соединение 162)**



**[0296] Этап 1:** Смесь **Типового соединения 15** (73 мг, 0,20 ммоль),  $\text{CH}_3\text{I}$  (85 мг, 0,60 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (110 мг, 0,8 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали солевым раствором ( $3 \times 50$  мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток растирали в порошок со смесью EtOAc/гексаны с получением **Типового соединения 150** (65 мг, 86%) в виде желтого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 5H), 6,84 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,09 (с, 3H); ESI  $m/z$  379  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

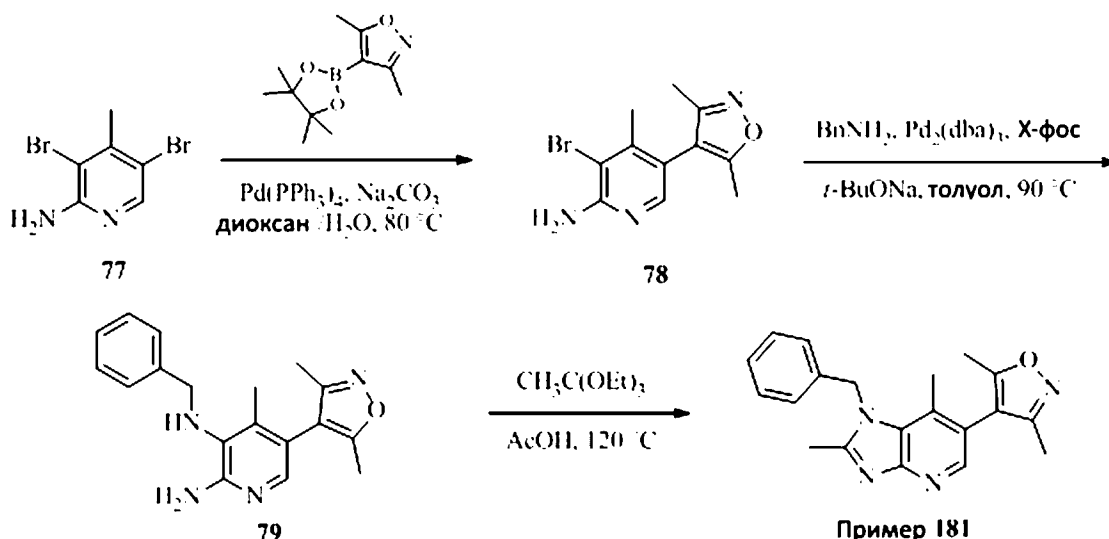
**[0297] Этап 2:** К раствору **Типового соединения 150** (57 мг, 0,15 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (4 мл) добавляли  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (153 мг, 0,90 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 4 ч, добавляли 2N HCl (1 мл), смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 15 минут. После охлаждения до кт медленно добавляли  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  для доведения pH до 9. Смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл), органический слой промывали солевым раствором (50 мл), фильтровали, выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-10% метанол/этилацетат) с получением **Типового соединения 162** (60 мг, 72%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,36-7,24 (м, 5H), 6,40 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 6,39 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,99 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); ESI  $m/z$  349  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . ВЭЖХ >99%.

**Получение 4-(1-бензил-2-метил-4-(метилсульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (Типовое соединение 168)**



[0298] Смесь **Типового соединения 121** (100 мг, 0,25 ммоль), метансульфината натрия (39 мг, 0,38 ммоль), CuI (5 мг, 0,025 ммоль), *L*-пролина (6 мг, 0,05 ммоль) и NaOH (2 мг, 0,05 ммоль) в ДМСО (3 мл) нагревали при 150 °С в микроволновом реакторе в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 50-100% EtOAc/гексаны) с получением **Типового соединения 168** (13 мг, 13%) в виде не совсем белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 3H), 7,24 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,11-7,08 (м, 2H), 5,39 (с, 2H), 3,54 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI *m/z* 396 [M + H]<sup>+</sup>. ВЭЖХ 92,3%.

**Получение 4-(1-бензил-2,7-диметил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (Типовое соединение 181)**



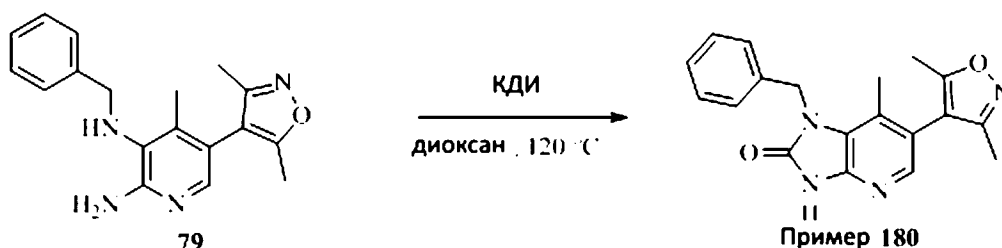
[0299] **Этап 1:** К раствору **77** (4,4 г, 16,5 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (4,4 г, 19,8 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 М в H<sub>2</sub>O, 25 мл, 50,0 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (959 мг, 0,83 ммоль). Реакционную смесь

продували азотом и нагревали при 80 °С в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат выпаривали с последующим очищением с помощью хроматографии (силикагель, 0-60% этилацетат/гексаны) с получением **78** (2,64 г, 57%) в виде не совсем белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,71 (с, 1H), 6,32 (с, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,02 (с, 3H).

**[0300] Этап 2:** Смесь **78** (1,3 г, 4,61 ммоль), бензиламина (2,51 мл, 23,05 ммоль), X-phos (658 мг, 1,38 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (632 мг, 0,69 ммоль) и *tert*-BuOK (774 мг, 6,92 ммоль) в толуоле (50 мл) продували азотом в течение 10 минут с последующим нагреванием при 90 °С в течение 18 ч. Смесь разбавляли метиленхлоридом (200 мл) и фильтровали. Фильтрат выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-100% EtOAc/гексаны) с получением **79** (125 мг, 9%) в виде коричневой смолы: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,38 (с, 1H), 7,31-7,22 (м, 5H), 5,68 (с, 2H), 4,28 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 4,01 (д, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,93 (с, 3H), 1,74 (с, 3H).

**[0301] Этап 3:** К раствору **79** (80 мг, 0,26 ммоль) в триэтилортоацетате (2 мл) добавляли AcOH (0,2 мл). Смесь нагревали до 120 °С в течение 2 ч. Смесь выпаривали, остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (50 мл × 2). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-10% MeOH/этилацетат) с получением **Типового соединения 181** (39 мг, 45%) в виде не совсем белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23 (с, 1H), 7,37-7,31 (м, 3H), 6,95-6,92 (м, 2H), 5,58 (с, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,06 (с, 3H); ESI *m/z* 333 [M + H]<sup>+</sup>.

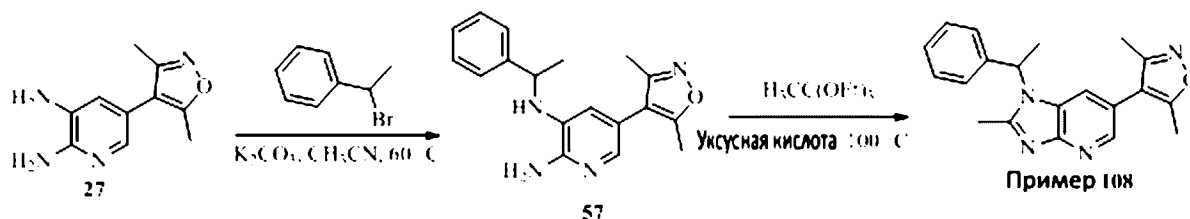
**Получение 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7-метил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3*H*)-она (Типовое соединение 180)**



**[0302]** Смесь **79** (31 мг, 0,10 ммоль) и КДИ (33 мг, 0,2 ммоль) в диоксане (3 мл) нагревали до 120 °С в течение 16 ч. Смесь выпаривали, остаток очищали с помощью

хроматографии (силикагель, 50-100% этилацетат/гексаны) с получением **Типового соединения 180** (10 мг, 30%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,89 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,38-7,24 (м, 3H), 7,17-7,14 (м, 2H), 5,26 (с, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,99 (с, 3H); ESI  $m/z$  335  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

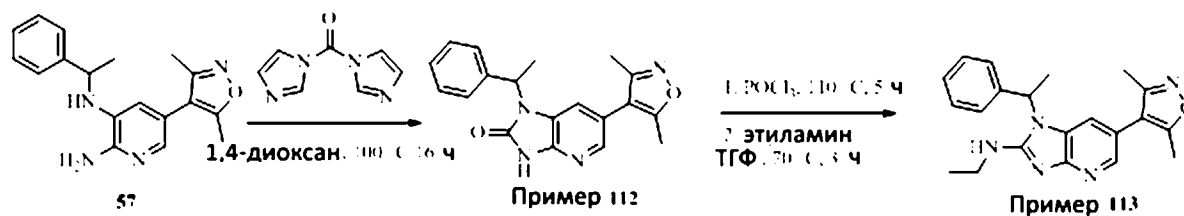
5 **Получение 3,5-диметил-4-(2-метил-1-(1-фенилэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)изоксазола (Типовое соединение 108)**



[0303] **Этап 1:** К суспензии **27** (660 мг, 3,23 ммоль) в ацетонитриле (33 мл) добавляли (1-бромэтил)бензол (658 мг, 3,55 ммоль) и карбонат калия (893 мг, 6,46 ммоль). Смесь нагревали до 60 °С в течение 16 часов с последующим охлаждением, разбавляли метиленхлоридом (120 мл) и промывали солевым раствором (40 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-10% метанол/метиленхлорид) с получением **57** (256 мг, 26%) в виде белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,36 (д,  $J = 1,5$  Гц, 2H), 7,30 (т,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 7,20-7,17 (м, 2H), 6,15 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 5,40 (д,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 4,51-4,45 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,84 (с, 3H), 1,48 (д,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

[0304] **Этап 2:** К раствору **57** (41 мг, 0,13 ммоль) в триэтилортоацетате (0,24 мл, 1,33 ммоль) добавляли уксусную кислоту (20 мкл, 0,36 ммоль). Смесь нагревали до 100 °С в течение 1 ч с последующим добавлением одной капли концентрированной HCl. Смесь нагревали до 100 °С в течение 10 мин. Смесь подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия, разбавляли метиленхлоридом (45 мл) и промывали солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-3% метанол/метиленхлорид) с последующим растиранием в порошок со смесью метиленхлорид/гексаны с получением **Типового соединения 108** (11 мг, 28%) в виде белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,27 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,44 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,40-7,36 (м, 4H), 7,33-7,30 (м, 1H), 6,01 (к,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,93 (д,  $J = 7,0$  Гц, 3H); ESI  $m/z$  333  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

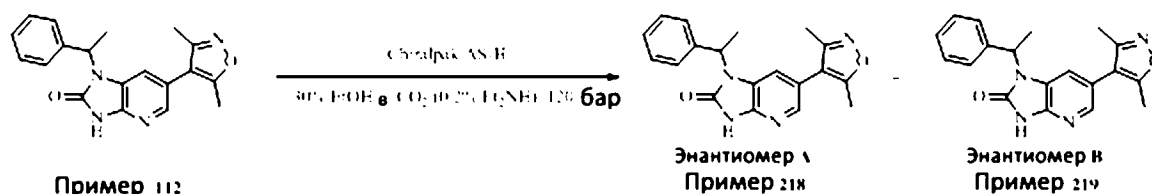
**Получение** 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-фенилэтил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3*H*)-она (Типовое соединение 112) и 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*-этил-1-(1-фенилэтил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин (Типовое соединение 113)



- 5 [0305] **Этап 1:** К суспензии **57** (250 мг, 0,81 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (158 мг, 0,97 ммоль). Смесь продували азотом в течение 5 мин с последующим нагреванием до 100 °C в течение 16 ч. Смесь разбавляли метиленхлоридом (100 мл), фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-5% метанол/метиленхлорид) с последующим
- 10 растированием в порошок со смесью метиленхлорид/гексаны с получением **Типового соединения 112** (258 мг, 95%) в виде не совсем белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,78 (с, 1H), 7,87 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,44 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,36 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,29 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,72 (к, *J* = 7,0 Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,84 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H); ESI *m/z* 335 [M + H]<sup>+</sup>.
- 15 [0306] **Этап 2:** Смесь **Типового соединения 112** (100 мг, 0,30 ммоль) и оксихлорида фосфора (V) (1 мл) нагревали до 110 °C в течение 5 ч с и охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь выпаривали, разбавляли метиленхлоридом (75 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток растворяли в 2,0 М
- 20 раствора этиламина в тетрагидрофуране (6,0 мл, 12,0 ммоль) и смесь нагревали до 75 °C в течение 7 ч. Реакционную смесь выпаривали и остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-5% метанол/метиленхлорид) с последующим растированием в порошок со смесью этилэтилацетат/гексаны с получением **Типового соединения 113** (52 мг, 49%) в виде белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,90 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,40-7,28 (м, 6H), 6,81 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,84 (к, *J* = 7,0 Гц, 1H), 3,54-3,48 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,83 (д, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,27 (т, *J* = 7,0 Гц, 3H); ESI *m/z* 362 [M + H]<sup>+</sup>.
- 25



**Получение** 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-фенилэтил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3*H*)-она (Энантиомер А) (Типовое соединение 218) и 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-фенилэтил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3*H*)-она (Энантиомер Б) (Типовое соединение 219)

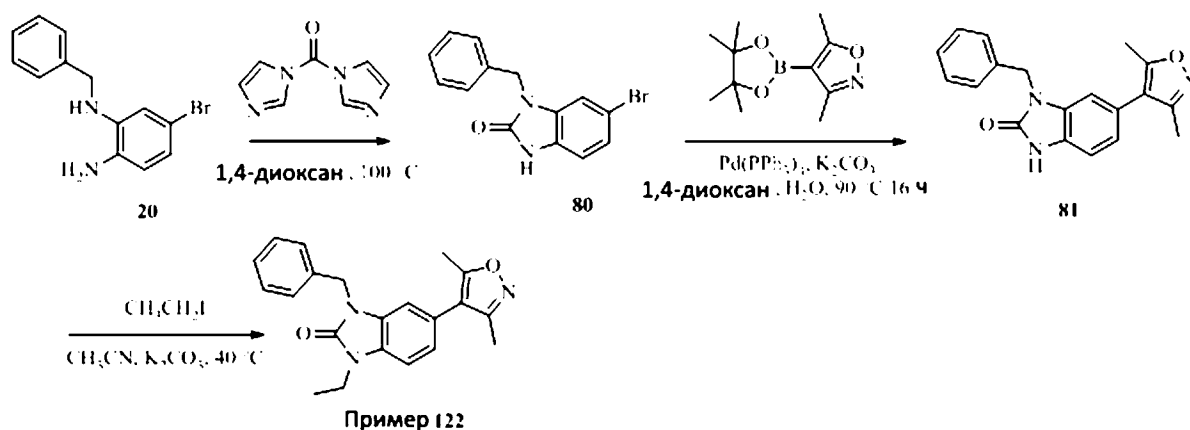


[0307] Типовое соединение 112 (87 мг) разделяли с помощью СЖХ, хиральной ВЭЖХ (Chiralpak AS-H, 30 мм × 250 мм, подвижная фаза 30% EtOH в CO<sub>2</sub> (0,2% Et<sub>2</sub>NH), 120 бар, скорость потока 80 мл/мин) с получением Типового соединения 218 (Энантиомер А) (41 мг, 46%) и Типового соединения 219 (Энантиомер Б) (41 мг, 46%) в виде не совсем белых твердых веществ.

[0308] Типовое соединение 218 (Энантиомер А): <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,77 (с, 1H), 7,87 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,44 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,37 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,29 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,09 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,72 (к, *J* = 7,5 Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,84 (д, *J* = 7,5 Гц, 3H); ESI *m/z* 335 [M + H]<sup>+</sup>; ВЭЖХ (Chiralcel OD, 4,6 мм × 250 мм, 10% EtOH в гептане, 1 мл/мин) >99%, *t<sub>R</sub>* = 9,4 мин.

[0309] Типовое соединение 219 (Энантиомер Б): <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,78 (с, 1H), 7,87 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,44 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,36 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,29 (т, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,08 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,72 (к, *J* = 7,5 Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,84 (д, *J* = 7,5 Гц, 3H); ESI *m/z* 335 [M + H]<sup>+</sup>; ВЭЖХ (Chiralcel OD, 4,6 мм × 250 мм, 10% EtOH в гептане, 1 мл/мин) >99%, *t<sub>R</sub>* = 10,9 мин.

**Получение** 3-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-этил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2(3*H*)-она (Типовое соединение 122)



**[0310] Этап 1:** К раствору **20** (214 мг, 0,77 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимдазол (150 мг, 0,93 ммоль) и смесь нагревали до 100 °С в течение 15 ч. Смесь выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-20% этилацетат/гексаны) с получением **80** (142 мг, 61%) в виде белого твердого вещества; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,13 (с, 1H), 7,35-7,25 (м, 6H), 7,12 (дд, *J* = 8,5, 2,0 Гц, 1H), 6,94 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,01 (с, 2H).

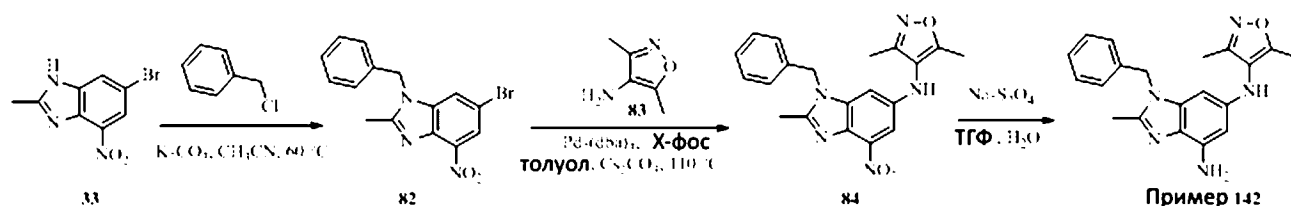
**[0311] Этап 2:** К раствору **80** (100 мг, 0,33 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (110 мг, 0,49 ммоль), карбонат калия (91 мг, 0,66 ммоль) и воду (1 мл). Смесь продували азотом в течение 10 мин, добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (19 мг, 0,016 ммоль) и нагревали смесь до 90 °С в течение 16 ч. Смесь разбавляли метиленхлоридом (100 мл) и промывали солевым раствором (30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-5% метанол/метиленхлорид) с последующим растиранием в порошок со смесью этилацетат/гексаны с получением **81** (55 мг, 52%) в виде белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,07 (с, 1H), 7,40-7,23 (м, 5H), 7,06 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,95 (дд, *J* = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,13 (с, 3H); ESI *m/z* 320 [M + H]<sup>+</sup>.

**[0312] Этап 3:** К раствору **81** (36 мг, 0,11 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли карбонат калия (109 мг, 0,79 ммоль) и иодэтан (80 мг, 0,56 ммоль) с последующим нагреванием смеси до 40 °С в течение 48 ч. Смесь разбавляли метиленхлоридом (75 мл) и промывали солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-20% этилацетат/метиленхлорид) с последующим

растированием в порошок со смесью этилацетат/гексаны с получением **Типового соединения 122** (14 мг, 37%) в виде желтовато-белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,37 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 7,33 (т,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 7,29 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,26 (т,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 7,09 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,03 (дд,  $J = 8,0, 1,5$  Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,94 (к,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,26 (т,  $J = 7,0$  Гц, 3H); ESI  $m/z$  348  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Получение

#### 1-бензил- $N^6$ -(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-бензо[ $d$ ]имидазол-4,6-диамина (Типовое соединение 142)



**[0313] Этап 1:** К суспензии **33** (790 мг, 3,09 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли бензилхлорид (703 мг, 5,55 ммоль) и карбонат калия (1,07 г, 7,71 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60 °С в течение 16 ч с последующим выпариванием, и остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-30% этилацетат/гексаны) с получением **82** (813 мг, 76%) в виде желтого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,33 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 8,12 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,39-7,27 (м, 3H), 7,13 (д,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 5,62 (с, 2H), 2,60 (с, 3H).

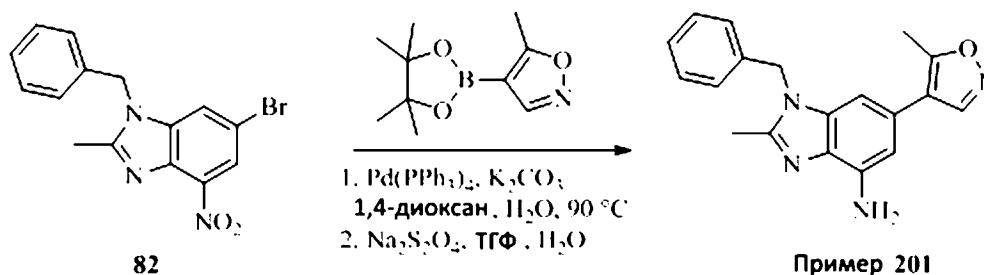
**[0314] Этап 2:** К раствору **82** (150 мг, 0,43 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли **83** (73 мг, 0,65 ммоль), карбонат цезия (282 мг, 0,87 ммоль) и XPhos (41 мг, 0,087 ммоль). Раствор продували азотом в течение 5 мин с последующим добавлением трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (40 мг, 0,043 ммоль) и нагревали до 110 °С в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой целита и выпаривали, остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-7% метанол/метиленхлорид) с получением **84** (80 мг, 49%) в виде коричневого масла:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,59 (с, 1H), 7,34-7,28 (м, 4H), 7,06 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 6,76 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,91 (с, 3H).

**[0315] Этап 3:** К раствору **84** (78 мг, 0,21 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли раствор дитионита натрия (215 мг, 1,24 ммоль) в воде (4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, добавляли 2N HCl (1 мл), смесь нагревали до

кипения с обратным холодильником в течение 15 мин. Смесь подщелачивали карбонатом натрия и экстрагировали метиленхлоридом (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-10% метанол/метиленхлорид) с получением **Типового соединения 142** (38 мг, 53%) в виде красно-коричневого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,31 (т,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 7,25 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 7,04 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 6,69 (с, 1H), 5,73 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 5,60 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 5,05 (с, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,92 (с, 3H); ESI  $m/z$  348  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Общая методика Т:

- 10 **Получение 1-бензил-2-метил-6-(5-метилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-амина (Типовое соединение 201)**

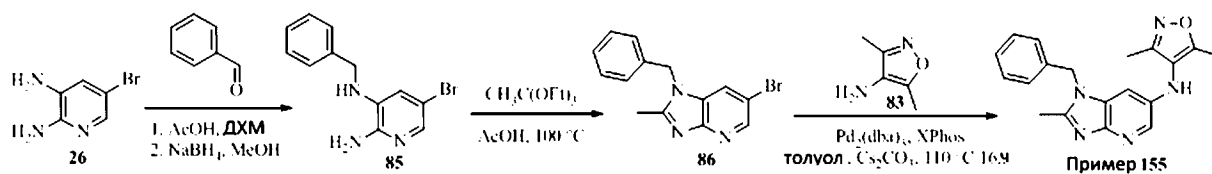


- [0316] К раствору **82** (100 мг, 0,29 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли пинаколиновый эфир 5-метилизоксазол-4-бороновой кислоты (91 мг, 0,43 ммоль), карбонат натрия (80 мг, 0,58 ммоль), воду (1 мл) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (17 мг, 0,01 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и нагревали при 90 °С в течение 5 ч. Смесь разбавляли метиленхлоридом (70 мл), промывали солевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-5% этилацетат/метиленхлорид) до желтого твердого вещества, которое растворяли в ТГФ (4 мл), добавляли раствор дитионита натрия (159 мг, 0,91 ммоль) в воде (2 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К смеси добавляли 2 N HCl (1 мл) и смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 15 мин. Смесь подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали метиленхлоридом (40 мл  $\times$  2). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-8%

метанол/метиленхлорид) и растирали в порошок со смесью этилацетат/гексаны с получением **Типового соединения 201** (12 мг, 25%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,69 (д,  $J = 0,6$  Гц, 1H), 7,36-7,26 (м, 3H), 7,15 (д,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 6,78 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 6,47 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 5,33 (с, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,47 (с, 3H); ESI  $m/z$  319  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

### Получение

***N*-(1-бензил-2-метил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол-4-амин (Типовое соединение 155)**



**[0317] Этап 1:** К суспензии 2,3-диамино-5-бромпиридина **26** (1,5 г, 7,98 ммоль) в метиленхлориде (80 мл) добавляли бензальдегид (931 мг, 8,78 ммоль) и уксусную кислоту (40 капель). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч с последующим промыванием насыщенным раствором бикарбоната натрия (40 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток растворяли в метаноле (50 мл) и медленно добавляли борогидрид натрия (815 мг, 21,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли метиленхлоридом (100 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-10% метанол/метиленхлорид) с получением **85** (1,12 г, 51%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,35-7,34 (м, 4H), 7,28-7,23 (м, 2H), 6,54 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 5,73 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 4,30 (д,  $J = 5,5$  Гц, 2H).

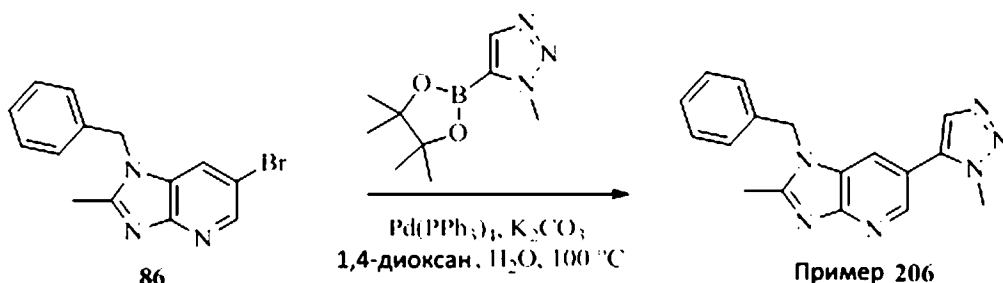
**[0318] Этап 2:** К суспензии **85** (970 мг, 3,49 ммоль) в триэтилортоацетате (5,66 г, 37,9 ммоль) добавляли уксусную кислоту (539 мкл, 9,42 ммоль). Смесь нагревали до 100 °C в течение 40 мин. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным раствором бикарбоната натрия (8 мл), разбавляли метиленхлоридом (50 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-8% метанол/метиленхлорид) с получением **86** (305 мг, 30%) в виде светло-коричневого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$

8,41 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 8,29 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,35 (т,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 7,30 (т,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 7,15 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 5,52 (с, 2H), 2,55 (с, 3H).

**[0319] Этап 3:** К раствору **86** (80 мг, 0,26 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли **83** (44 мг, 0,40 ммоль), карбонат цезия (173 мг, 0,53 ммоль) и XPhos (25 мг, 0,053 ммоль).

- 5 Раствор продували азотом в течение 5 мин с последующим добавлением трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (24 мг, 0,026 ммоль). Смесь нагревали до 110 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом (20 мл), фильтровали через слой целита и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-10% метанол/метиленхлорид) с последующим
- 10 растиранием в порошок со смесью метиленхлорид/гексаны с получением **Типового соединения 155** (40 мг, 45%) в виде светло-коричневого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,88 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 3H), 7,27 (т,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 7,05 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 6,71 (д,  $J = 2,5$  Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,92 (с, 3H); ESI  $m/z$  334  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

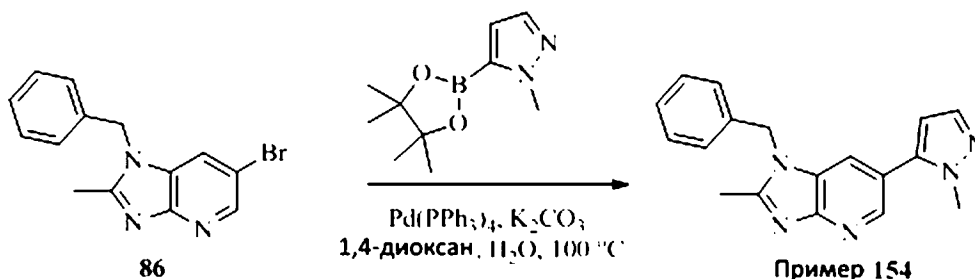
- 15 **Получение 1-бензил-2-метил-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (Типовое соединение 206)**



- [0320]** К раствору **86** (100 мг, 0,33 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-1,2,3-триазол (138 мг, 0,66 ммоль),
- 20  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (137 мг, 0,99 ммоль), воду (1 мл) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (19 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и нагревали при 90 °С в течение 16 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (70 мл), промывали солевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-8% метанол/метиленхлорид) с последующим растиранием
- 25 в порошок со смесью метиленхлорид/гексаны с получением **Типового соединения 206** (14 мг, 14%) в виде белого твердого вещества;  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,54 (д,  $J =$

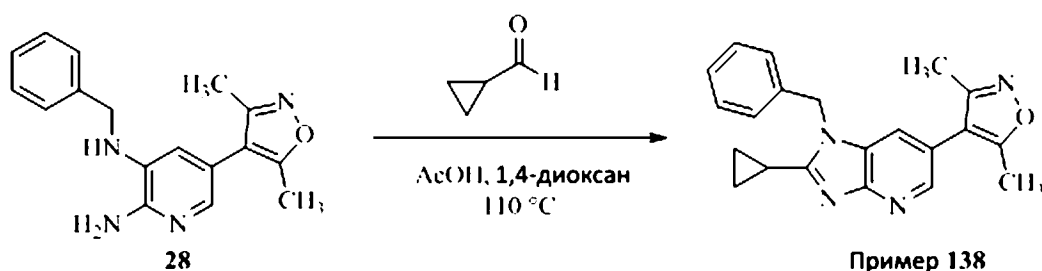
2,5 Гц, 1H), 8,27 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,35 (т,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 7,29 (т,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 7,21 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 5,58 (с, 2H), 4,07 (с, 3H), 2,60 (с, 3H); ESI  $m/z$  305  $[M + H]^+$ .

**Получение** **1-бензил-2-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (Типовое соединение 154)**



**[0321]** 1-Бензил-2-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин (Типовое соединение 154) получали по способу, подобному тому, что применяли для получения Типового соединения 206 в виде не совсем белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,48 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 8,14 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,50 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,35 (т,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 7,29 (т,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 7,21 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 6,46 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,60 (с, 3H); ESI  $m/z$  304  $[M + H]^+$ .

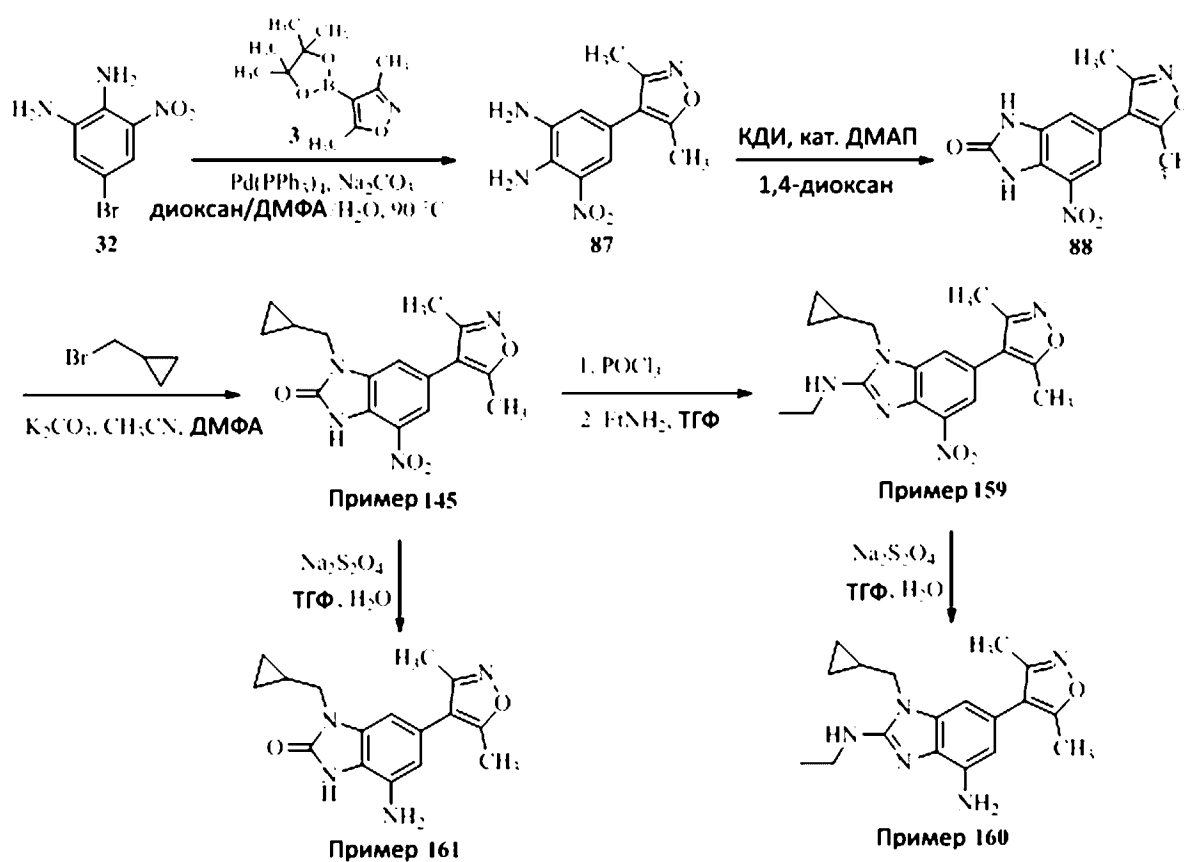
**Получение** **4-(1-бензил-2-циклопропил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (Типовое соединение 138)**



**[0322]** К раствору диамина **28** (100 мг, 0,340 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли циклопропанкарбосальдегид (29 мг, 0,408 ммоль) и уксусную кислоту (0,67 мл). Смесь нагревали при 110 °C в течение 24 ч. Затем смесь разбавляли метиленхлоридом и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Затем органический слой сушили сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-5% метанол/метиленхлорид) с получением Типового соединения **138** (68 мг, 58%) в виде не совсем белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,29 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,95 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 2H),

7,30-7,28 (м, 3H), 5,67 (с, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,37-2,35 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,13-1,11 (м, 4H); ESI  $m/z$  345  $[M + H]^+$ . ВЭЖХ >99%.

**Получение** 1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2(3*H*)-она (Типовое соединение 145), 1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*-этил-4-нитро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-амин (Типовое соединение 159), 4-амино-1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2(3*H*)-она (Типовое соединение 161) и 1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*<sub>2</sub>-этил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2,4-диамина (Типовое соединение 160)



**[0323] Этап 1:** К смеси 32 (1,50 г, 6,46 ммоль) и 3 (2,16 г, 9,70 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (4 мл) добавляли карбонат калия (1,79 г, 12,9 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (373 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 90 °С в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом (20 мл) и добавляли силикагель (20 г). Суспензию выпаривали досуха, а полученный порошок наносили на силикагель и элюировали 0-50% этилацетатом в гексанах. Чистый продукт выпаривали с получением 87 (585 мг, 36%) в виде



коричневого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 6,81 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 6,01 (уш.с, 2H), 3,52 (уш.с, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).

5 [0324] **Этап 2:** К раствору **87** (250 мг, 1,01 ммоль), каталитическому количеству ДМАП и 1,4-диоксану (4 мл) в трубке под давлением добавляли 1,1'-карбонилдидиимдазол (327 мг, 2,01 ммоль). Трубку запаивали и нагревали до 80 °С в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом (20 мл) и добавляли силикагель (10 г). Суспензию выпаривали досуха, а полученный порошок наносили на силикагель (40 г) и элюировали 0-70% этилацетатом в гексанах. Чистый продукт выпаривали с получением **88** (167 мг, 60%) в виде оранжевого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,17 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).

15 [0325] **Этап 3:** К раствору **88** (309 мг, 1,13 ммоль), карбоната калия (312 мг, 2,25 ммоль), ацетонитрила (5 мл) и ДМФА (2 мл) в трубке под давлением добавляли (бромметил)циклопропан (183 мг, 1,35 ммоль) и реакционную смесь запаивали и нагревали при 80 °С в течение 17 ч. Материал охлаждали до комнатной температуры и вливали в насыщенный водный раствор NaCl (30 мл). Добавляли этилацетат (100 мл) и слои разделяли. Этилацетатный слой промывали насыщенным водным раствором NaCl (2 × 100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и фильтрат выпаривали. Полученное масло в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) наносили на силикагель (80 г) и элюировали 0-40% этилацетатом в гексанах. Затем чистый продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Polaris, элюируемой 10-90%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в  $\text{H}_2\text{O}$ , а чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением **Типового соединения 145** (88 мг, 35%) в виде желтого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,82 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,52 (д,  $J = 1,0$  Гц, 1H), 3,87 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,30-1,18 (м, 1H), 0,60-0,52 (м, 2H), 0,47-0,43 (м, 2H). ESI  $m/z$  329  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . ВЭЖХ >99%.

25 [0326] **Этап 4:** Раствор **Типового соединения 145** (171 мг, 0,521 ммоль) в оксихлориде фосфора (V) (4 мл) помещали в запаивную трубку и нагревали при 110 °С в течение 8 ч. Растворитель удаляли *в вакууме* и добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл) и сушили объединенные экстракты над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и фильтрат выпаривали. Затем добавляли ТГФ (5 мл) и 2,0 М раствора этиламина в ТГФ, и реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и остаток разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл). Полученный раствор наносили на силикагель (40 г) и

элюировали 0-80% этилацетатом в гексанах. Затем чистый продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Polaris, элюируемой 10-90% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O, а чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением **Типового соединения 159** (105 мг, 57%) в виде желтого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,44 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 4,03 (д, *J* = 6,5 Гц, 2H), 3,67 (к, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,33 (т, *J* = 7,0 Гц, 3H), 1,30-1,18 (м, 1H), 0,60-0,52 (м, 2H), 0,47-0,41 (м, 2H). ESI *m/z* 356 [M + H]<sup>+</sup>. ВЭЖХ >99%.

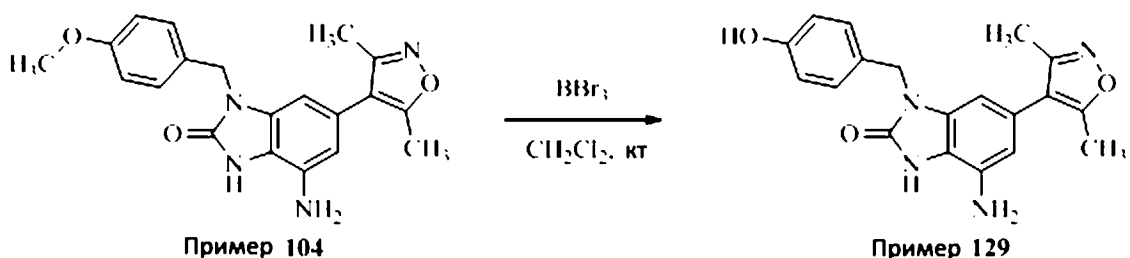
**[0327] Этап 5:** К раствору **Типового соединения 145** (59 мг, 0,215 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли раствор дитионита натрия (225 мг, 1,29 ммоль) в воде (10 мл) в течение 5 мин. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и растворители удаляли *в вакууме*. Добавляли метанол (20 мл) и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали досуха. Раствор 2N водной HCl (10 мл) добавляли к остатку и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 5 мин. После выпаривания досуха, добавляли метанол (10 мл) и раствор доводили до pH 8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (15 мл). Добавляли силикагель (10 г) и суспензию выпаривали досуха. Полученный порошок наносили на силикагель и элюировали 0-4% метанолом в метиленхлориде. Затем чистый продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Polaris C<sub>18</sub>, элюируемой 10-90% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O, а чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением **Типового соединения 161** (32 мг, 50%) в виде белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,49 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 6,42 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 3,75 (д, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,28-1,18 (м, 1H), 0,56-0,48 (м, 2H), 0,44-0,39 (м, 2H). ESI *m/z* 299 [M + H]<sup>+</sup>. ВЭЖХ 97,4%.

**[0328] Этап 6:** К раствору **Типового соединения 159** (90 мг, 0,253 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли раствор дитионита натрия (265 мг, 1,52 ммоль) в воде (10 мл) в течение 5 мин. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и растворители удаляли *в вакууме*. Добавляли метанол (20 мл) и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали досуха. Раствор 2N водной HCl (10 мл) добавляли к остатку и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 5 мин. После выпаривания досуха, добавляли метанол (10 мл) и раствор доводили до pH 8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (15 мл). Добавляли силикагель (10 г) и

суспензию выпаривали досуха. Полученный порошок наносили на силикагель и элюировали 0-4% метанолом в метиленхлориде. Затем чистый продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Polaris C<sub>18</sub>, элюируемой 10-90% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O, а чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением

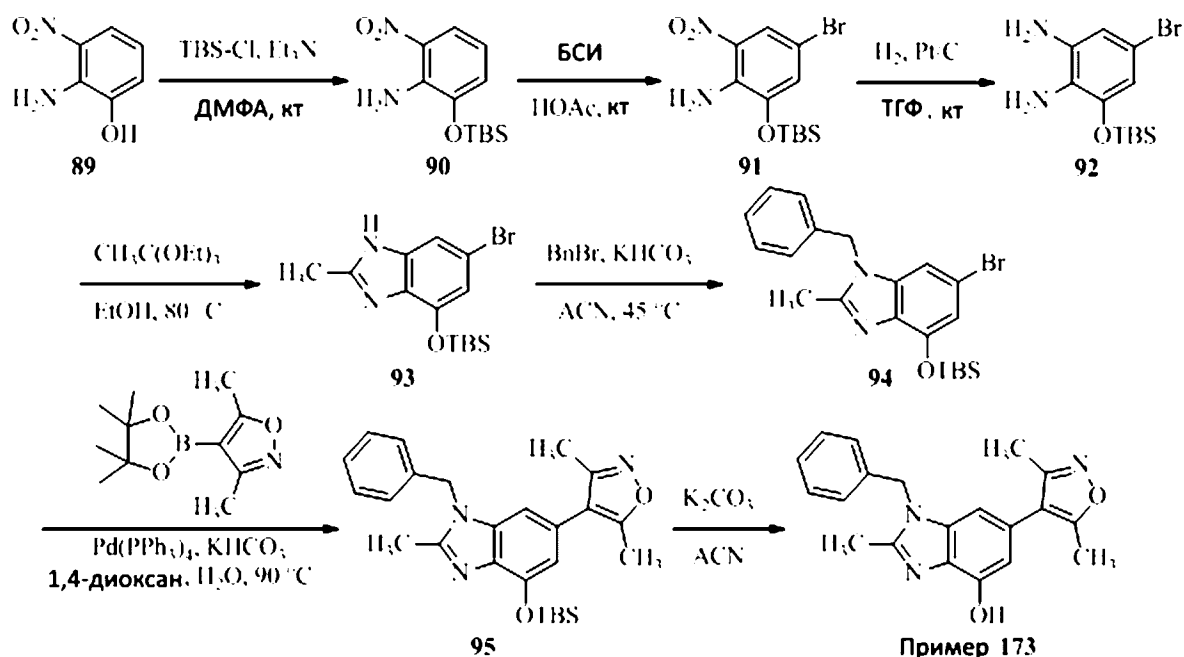
- 5 **Типового соединения 160** (61 мг, 74%) в виде белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,49 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 6,37 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 3,88 (д, *J* = 6,5 Гц, 2H), 3,48 (к, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,28-1,18 (м, 1H), 0,53-0,48 (м, 2H), 0,40-0,35 (м, 2H). ESI *m/z* 326 [M + H]<sup>+</sup>. ВЭЖХ >99%.

**Получение 4-амино-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-гидроксibenзил)-1H-бензо[*d*]имидазол-2(3H)-она (Типовое соединение 129)**



- [0329] К раствору **Типового соединения 104** (54 мг, 0,15 ммоль) в дихлорметане (5 мл) в атмосфере азота добавляли трибромид бора (0,45 мл, 1М в дихлорметане, 0,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении
- 15 ночи, обрабатывали метанолом и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле, подщелачивали гидроксидом аммония, выпаривали в вакууме и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-20% метанол в этилацетате). Его дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Polaris C<sub>18</sub>, элюируемой 10-90% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O, с получением **Типового соединения 129** (31 мг,
- 20 59%) в виде не совсем белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,17 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,72 (д, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,39 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 6,26 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); ВЭЖХ >99%, *t<sub>R</sub>* = 11,0 мин; ESI *m/z* 351 [M + H]<sup>+</sup>.

**Получение 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-бензо[*d*]имидазол-4-ола (Типовое соединение 173)**



**[0330] Этап 1:** К раствору **89** (5,00 г, 32,5 ммоль) и триэтиламина (9,04 мл, 65,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (150 мл) добавляли *трет*-бутилхлордиметилсилан (5,86 г, 39,0 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли этилацетатом. Смесь промывали водой, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат выпаривали с получением **90** (8,59 г, 98%) в виде коричневого масла:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75 (дд,  $J = 1,3, 8,9$  Гц, 1H), 6,89 (дд,  $J = 1,2, 7,6$  Гц, 1H), 6,53 (дд,  $J = 8,8, 7,6$  Гц, 1H), 6,45-6,15 (уш.с, 2H), 1,03 (с, 9H), 0,28 (с, 6H).

**[0331] Этап 2:** К раствору **90** (8,59 г, 32,1 ммоль) в уксусной кислоте (120 мл) добавляли *N*-бромсукцинимид (6,28 г, 35,3 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут с последующим выпариванием. Остаток растворяли в метаноле и подщелачивали 5% водным раствором бикарбоната натрия. Образовавшийся осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме с получением **91** (8,56 г, 76%) в виде оранжевого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,91 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 6,96 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 6,50-6,12 (уш.с, 2H), 1,03 (с, 9H), 0,30 (с, 6H).

**[0332] Этап 3:** К раствору **91** (5,00 г, 14,4 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) добавляли платиновый катализатор на углеродном носителе (1,00 г, 5% Pt на углеродном носителе). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре на протяжении ночи. Смесь фильтровали, промывали MeOH, и

фильтрат выпаривали с получением **92** (5,65 г, >99%) в виде темно-коричневого масла:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,51 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 6,46 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 3,50-2,50 (уш.с, 4H), 1,01 (с, 9H), 0,24 (с, 6H); ESI  $m/z$  317  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**[0333] Этап 4:** К раствору **92** (2,00 г, 6,31 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли триэтилортоацетат (3,07 г, 18,9 ммоль) и сульфаминовую кислоту (1 мг, 0,01 ммоль). Реакционную смесь нагревали в запаянной трубке при температуре 80 °C на протяжении ночи. Смесь выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) с получением **93** (2,07 г, 96%) в виде светло-красного твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,75 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 3,61 (с, 3H), 1,03 (с, 9H), 0,28 (с, 6H); ESI  $m/z$  341  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

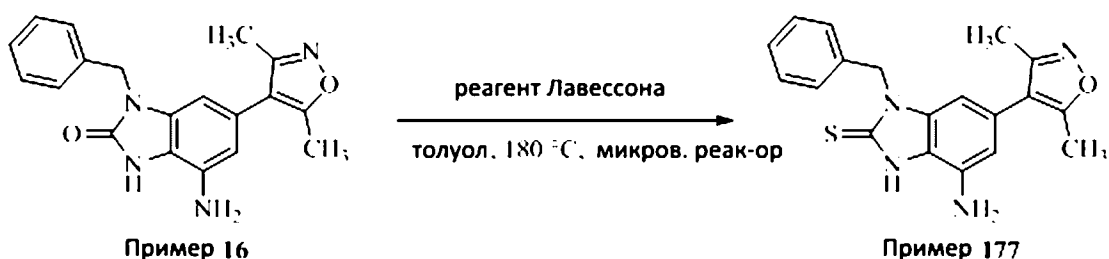
**[0334] Этап 5:** Смесь **93** (200 мг, 0,587 ммоль), бензилбромид (150 мг, 0,880 ммоль) и бикарбоната калия (113 мг, 0,822 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) нагревали при 45 °C в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-30% этилацетат в гексанах) с получением **94** (303 мг, 30%) в виде коричневого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36-7,26 (м, 3H), 7,01 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 6,97 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,81 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 2,50 (с, 3H), 1,05 (с, 9H), 0,30 (с, 6H); ESI  $m/z$  431  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**[0335] Этап 6:** К раствору **94** (75 мг, 0,17 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляли 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (58 мг, 0,26 ммоль), бикарбонат калия (70 мг, 0,70 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (10 мг, 0,0087 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и нагревали при 90 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) с получением **95** (53 мг, 70%) в виде совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,33 (т,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 7,27 (т,  $J = 5,1$  Гц, 1H), 7,14 (д,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 6,89 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 6,58 (д,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,05 (с, 9H), 0,30 (с, 6H); ВЭЖХ >99%,  $t_R = 16,4$  мин; ESI  $m/z$  448  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**[0336] Этап 7:** Смесь **95** (48 мг, 0,11 ммоль) и карбоната калия (30 мг, 0,22 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) нагревали в запаянной трубке при 80 °C на протяжении ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-20% метанол в этилацетате). Ее

дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Polaris C<sub>18</sub>, элюируемой 10-90% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O, с получением **Типового соединения 173** (32 мг, 87%) в виде не совсем белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,84 (с, 1H), 7,33 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 7,26 (т, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,18 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H), 6,86 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 6,47 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ESI *m/z* 334 [M + H]<sup>+</sup>.

**Получение 4-амино-1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-тиона (Типовое соединение 177)**



10 **[0337]** Смесь **Типового соединения 16** (34 мг, 0,10 ммоль) и реагента Лавессона (202 мг, 0,5 ммоль) нагревали до 180 °С в микроволновом реакторе в течение 2 ч. Смесь выпаривали, остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-40% EtOAc/гексаны) с последующей хроматографией (C<sub>18</sub>, 10-70% CH<sub>3</sub>CN/вода) с получением **Типового соединения 177** (13 мг, 37%) в виде не совсем белого твердого

15 вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,56 (с, 1H), 7,45-7,42 (м, 2H), 7,34-7,25 (м, 3H), 6,44 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 6,39 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 5,44 (с, 4H), 2,29 (с, 3H), 2,11 (с, 3H); ESI *m/z* 351 [M + H]<sup>+</sup>. ВЭЖХ 98,6%.

**Получение 1-бензил-3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она (Типовое соединение 198) и 4-амино-1-бензил-3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она (Типовое соединение 199)**

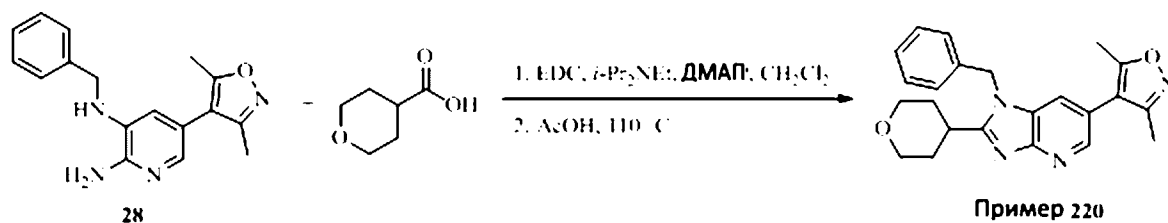


[0338] Соединение **96** получали по способу, подобному тому, что применяли для получения **Типового соединения 15**, с применением 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола.

[0339] **Этап 1:** Смесь **96** (70 мг, 0,20 ммоль), CH<sub>3</sub>I (85 мг, 0,60 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (110 мг, 0,8 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали солевым раствором (3 × 50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 20-70% этилацетат/гексаны) с получением **Типового соединения 198** (50 мг, 68%) в виде желтого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,50 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,36-7,30 (м, 5H), 7,02 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 6,27 (д, *J* = 1,2 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,65 (с, 3H); ESI *m/z* 364 [M + H]<sup>+</sup>.

[0340] **Этап 2:** К раствору **Типового соединения 198** (45 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (4 мл) добавляли Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (129 мг, 0,74 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 4 ч, добавляли 2N HCl (1 мл), смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 15 минут с последующим охлаждением до кт. Медленно добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> для доведения pH до 9. Смесь экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл), органический слой промывали солевым раствором (50 мл), фильтровали, выпаривали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-10% метанол/этилацетат) с получением **Типового соединения 199** (37 мг, 90%) в виде белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,39 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,35-7,24 (м, 5H), 6,56 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 6,54 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 6,20 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 5,01 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,63 (с, 3H); ESI *m/z* 334 [M + H]<sup>+</sup>.

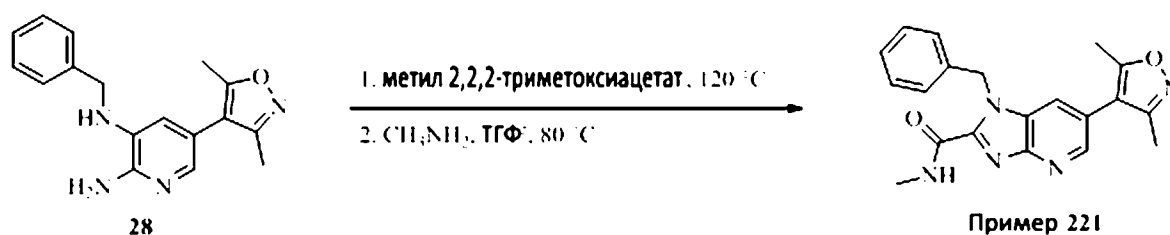
**Получение 4-(1-бензил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (Типовое соединение 220)**



[0341] К раствору **28** (100 мг, 0,34 ммоль) и тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (65 мг, 0,51 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляли EDC (131 мг, 0,68 ммоль), *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (132 мг, 1,02 ммоль) и ДМАП (10 мг). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Смесь

разбавляли EtOAc (100 мл), промывали солевым раствором (50 мл) и насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток растворяли в AcOH (2 мл) и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 5 ч. Смесь выпаривали, остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывают насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 50$  мл) и солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-10% MeOH/EtOAc) с получением **Типового соединения 220** (47 мг, 36%) в виде светло-коричневого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,41 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 3H), 7,24 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,08-7,05 (м, 2H), 5,42 (с, 2H), 4,12 (дд,  $J = 11,7, 1,8$  Гц, 2H), 3,52 (тд,  $J = 11,7, 1,8$  Гц, 2H), 3,20-3,12 (м, 1H), 2,36-2,23 (м, 5H), 2,14 (с, 3H), 1,83-1,78 (м, 2H); ESI  $m/z$  389  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Получение 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*-метил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-карбоксамид (Типовое соединение 221)**



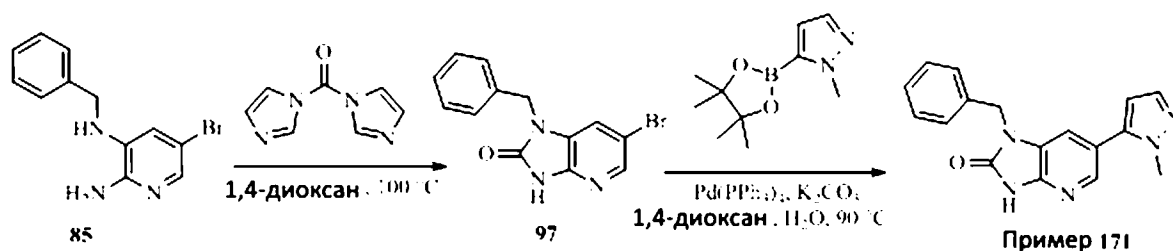
15

**[0342]** Смесь **28** (300 мг, 1,02 ммоль) и метил 2,2,2-триметоксиацетата (1,5 мл) нагревали до 120 °C в течение 16 ч. Смесь очищали с помощью хроматографии (силикагель, 20-80% EtOAc/гексаны) с получением коричневого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в  $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{ТГФ}$  (2 М) (3 мл) и нагревали до 80 °C в течение 16 ч. Смесь выпаривали, остаток очищали с помощью хроматографии ( $\text{C}_{18}$ , 10-70%  $\text{CH}_3\text{CN}$ /вода) с получением **Типового соединения 221** (45 мг, 12%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,31 (к,  $J = 4,5$  Гц, 1H), 8,27 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,54 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,36-7,24 (м, 5H), 5,54 (с, 2H), 3,00 (д,  $J = 4,8$  Гц, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,00 (с, 3H); ESI  $m/z$  362  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Получение 1-бензил-6-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3*H*)-она (Типовое соединение 171)**

25

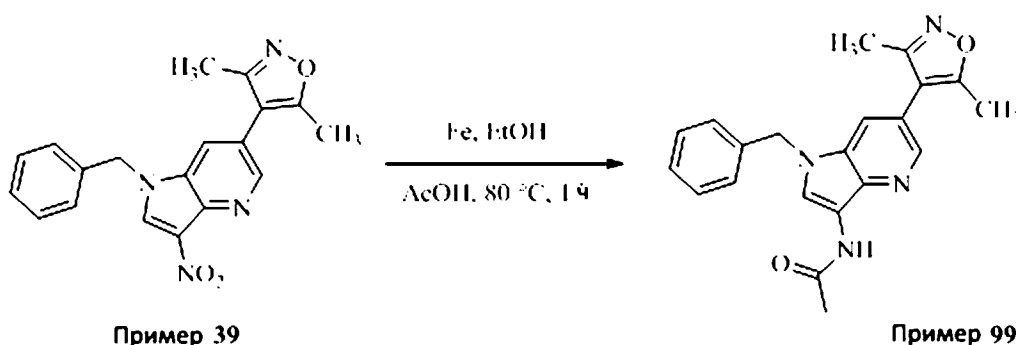




**[0343] Этап 1:** К раствору **85** (1,14 г, 4,09 ммоль) в 1,4-диоксане (41 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (796 мг, 4,91 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат/гексаны) получали **97** (1,03 г, 83%) в виде белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,89 (с, 1H), 8,00 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,68 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,37-7,32 (м, 4H), 7,30-7,26 (м, 1H), 5,02 (с, 2H).

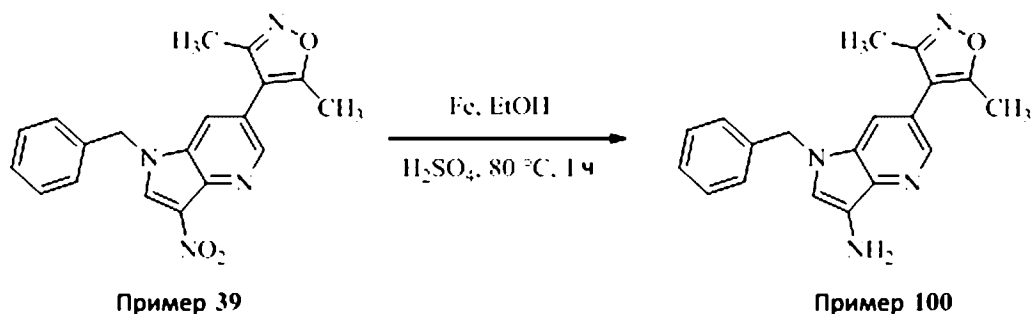
**[0344] Этап 2:** К раствору **97** (334 мг, 1,09 ммоль) в 1,4-диоксане (11 мл) добавляли пинаколиновый эфир 1-метил-1H-пиразол-5-бороновой кислоты (457 мг, 2,20 ммоль), карбонат натрия (1,0 М в H<sub>2</sub>O, 3,29 мл, 3,29 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (127 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и нагревали при 90 °С в течение 32 ч. Смесь разбавляли метиленхлоридом (80 мл), промывали солевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-5% метанол/метиленхлорид) с последующим растиранием в порошок с EtOAc с получением **Типового соединения 171** (173 мг, 52%) в виде белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,87 (с, 1H), 8,04 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,57 (д, *J* = 1,5, 1H), 7,46 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,38 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,34 (т, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,27 (т, *J* = 7,0 Гц, 1H), 6,37 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 3,77 (с, 3H); ESI *m/z* 306 [M + H]<sup>+</sup>.

**Получение *N*-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-ил)ацетамида (Типовое соединение 99)**



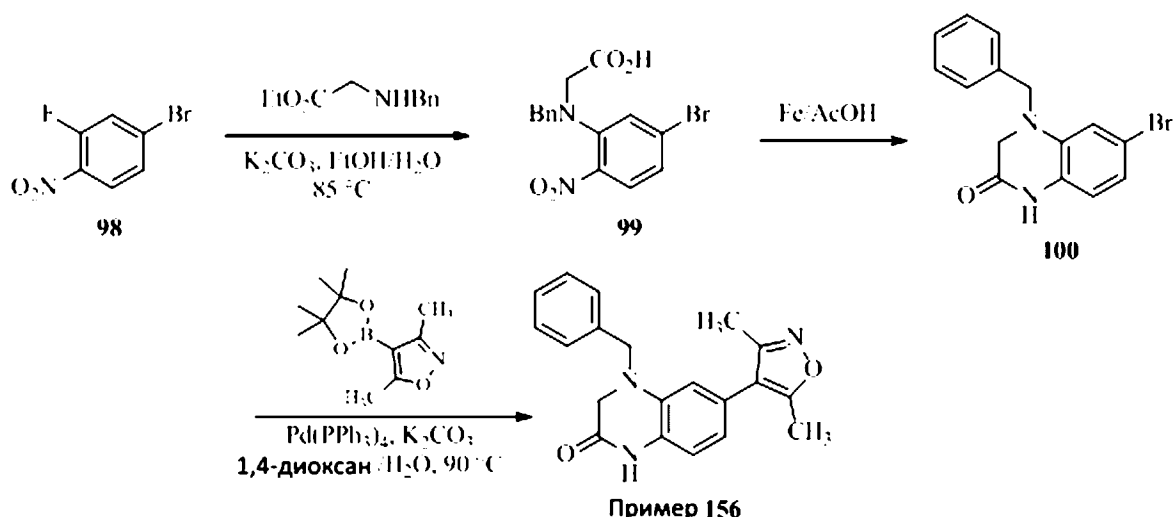
[0345] К раствору **Типового соединения 39** (100 мг, 0,29 ммоль) в EtOH (3 мл) и AcOH (1 мл) добавляли порошок железа (162 мг, 2,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 1 ч. Ее фильтровали через слой *целита* и фильтрат выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (силикагель, 0-5% метанол/дихлорметан) получали **Типовое соединение 99** (28 мг, 27%) в виде красного твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,2 (с, 1H), 8,32 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,97 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,32-7,25 (м, 5H), 5,45 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); ESI MS  $m/z$  361  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Получение 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-амина (Типовое соединение 100)**



[0346] К раствору **Типового соединения 39** (100 мг, 0,29 ммоль) в EtOH (3 мл) и  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0,5 мл) добавляли порошок железа (162 мг, 2,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 1 ч. Ее разбавляли EtOH (20 мл), доводили до pH 7 с помощью 6 N водного раствора NaOH. Смесь фильтровали через слой *целита* и фильтрат выпаривали. После очистки с помощью хроматографии (силикагель, 0-5% метанол/дихлорметан) получали **Типовое соединение 100** (12 мг, 13%) в виде красного твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,18 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,82 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,33-7,21 (м, 5H), 7,06 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,21 (с, 3H); ESI MS  $m/z$  319  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Получение 4-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (Типовое соединение 156)**



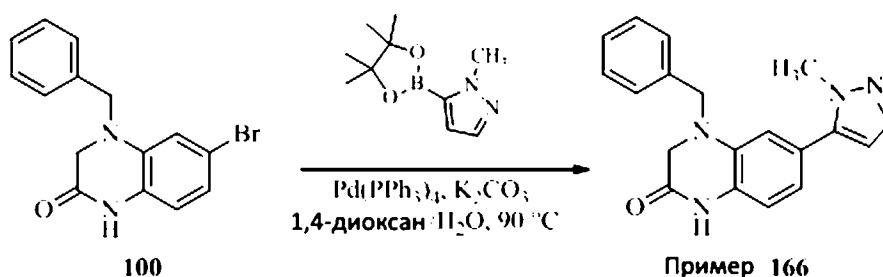
**[0347] Этап 1:** 4-Бром-2-фтор-1-нитробензол (1,00 г, 4,54 ммоль), этил 2-(бензиламино)ацетат (0,87 г, 4,5 ммоль) и карбонат калия (0,78 г, 5,7 ммоль) в этаноле (15 мл) и воде (11 мл) нагревали при 85 °С в течение 10 ч с последующим перемешиванием при кт в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и соевым раствором с последующим промыванием метиленхлоридом. Полученный водный слой фильтровали с получением **99** в виде оранжевого твердого вещества (1,28 г, 72%): <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 7,57 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,37-7,21 (м, 6H), 6,97 (дд, *J* = 8,7, 2,0 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,40 (с, 2H).

**[0348] Этап 2:** К раствору **99** (1,28 г, 3,51 ммоль) в уксусной кислоте (14 мл) при кт добавляли железо (470 мг, 8,4 ммоль) и полученную суспензию нагревали до 90 °С в течение 2,25 ч. Смесь охлаждали до кт и фильтровали через слой целита, промывая метиленхлоридом. Фильтрат выпаривали в вакууме, и полученное масло распределяли между метиленхлоридом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали метиленхлоридом, и объединенные органические слои сушили сульфатом натрия, выпаривали в вакууме и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат/метиленхлорид) с получением **100** в виде белого твердого вещества (430 мг, выход 39%): <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (уш.с, 1H), 7,39-7,26 (м, 5H), 6,89-6,85 (м, 2H), 6,62 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 4,39 (с, 2H), 3,80 (с, 2H).

**[0349] Этап 3:** С применением методики, подобной той, что применяли для этапа 1 **Типового соединения 7**, к соединению **100** получали **Типовое соединение 156** в виде белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,58 (с, 1H), 7,38-7,34 (м,

4H), 7,30-7,23 (м, 1H), 6,87 (д,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,65 (д,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 4,46 (с, 2H), 3,86 (с, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,97 (с, 3H); ESI  $m/z$  334  $[M + H]^+$ .

**Получение 4-бензил-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (Типовое соединение 166)**

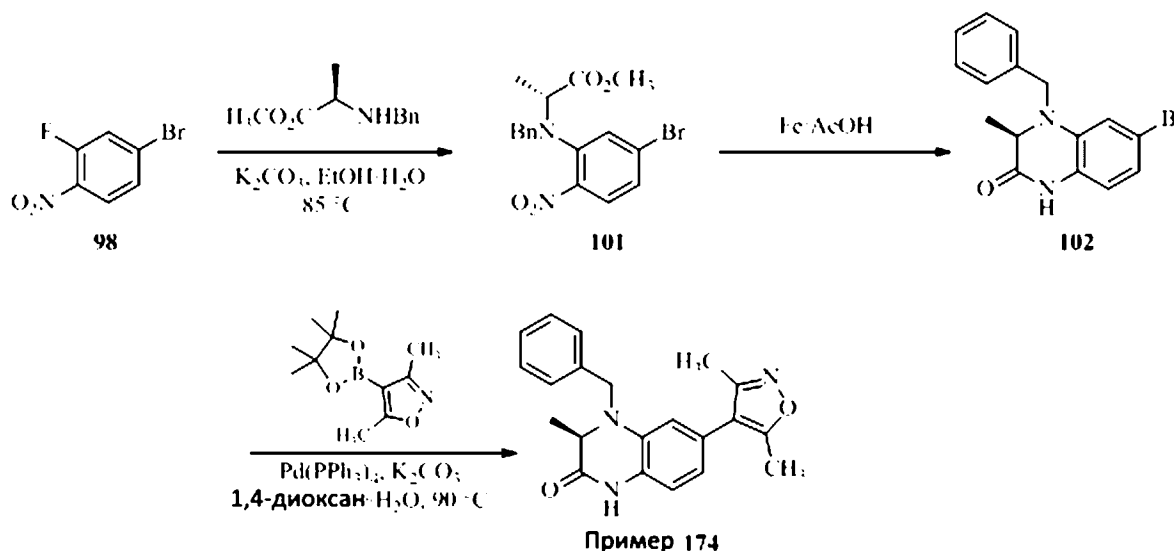


5

**[0350]** С применением методики, подобной той, что применяли для этапа 1 **Типового соединения 7**, к соединению **100** получали **Типовое соединение 166** в виде белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,62 (с, 1H), 7,37-7,33 (м, 5H), 7,29-7,25 (м, 1H), 6,90 (д,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,80 (дд,  $J = 7,9, 1,8$  Гц, 1H), 6,70 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 6,18 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,58 (с, 3H); ESI  $m/z$  319  $[M + H]^+$ .

10

**Получение (R)-4-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-метил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она (Типовое соединение 174)**



**[0351] Этап 1:** 4-Бром-2-фтор-1-нитробензол (0,50 г, 2,3 ммоль), (R)-метил 2-(бензиламино)пропаноат (0,55 г, 2,3 ммоль) и карбонат калия (0,47 г, 3,4 ммоль) в этаноле (8 мл) и воде (6 мл) нагревали при 85 °C в течение 10 ч с последующим

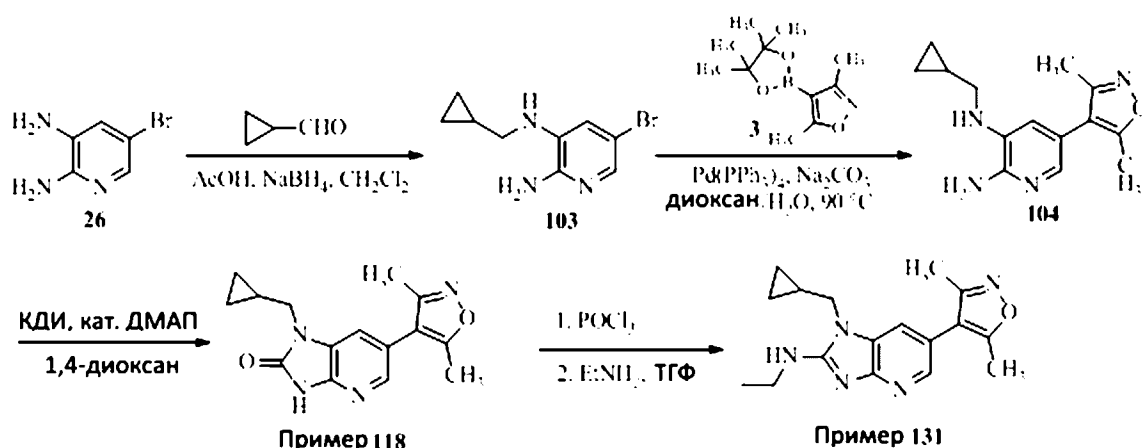
15

перемешиванием при кт в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и фильтровали. Значение рН фильтрата довели до ~4 с помощью 6N водного раствора HCl и полученную суспензию повторно фильтровали с получением **101** в виде вязкого оранжевого твердого вещества (не взвешивали; применяли непосредственно на следующем этапе).

**[0352] Этап 2:** С применением методики, подобной той, что применяли для этапа 2 **Типового соединения 156**, к соединению **101** получали соединение **102** в виде белого твердого вещества (430 мг, выход 39%):  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,57 (уш.с, 1H), 7,39-7,25 (м, 5H), 6,87-6,66 (м, 3H), 4,60 (д,  $J = 15,5$  Гц, 1H), 4,29 (д,  $J = 15,2$  Гц, 1H), 3,85 (к,  $J = 6,9$  Гц, 1H), 1,08 (д,  $J = 6,7$  Гц, 3H).

**[0353] Этап 3:** С применением методики, подобной той, что применяли для этапа 3 **Типового соединения 156**, к соединению **102** получали **Типовое соединение 174** в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,53 (с, 1H), 7,37-7,32 (м, 4H), 7,26-7,23 (м, 1H), 6,88 (д,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,66 (дд,  $J = 7,9, 1,7$  Гц, 1H), 6,42 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 4,54 (д,  $J = 15,6$  Гц, 1H), 4,37 (д,  $J = 15,7$  Гц, 1H), 3,98 (к,  $J = 6,7$  Гц, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,93 (с, 3H), 1,12 (д,  $J = 6,7$  Гц, 3H); ESI  $m/z$  348  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Получение 1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3H)-она (Типовое соединение 118) и 1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-этил-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин (Типовое соединение 131)**



**[0354] Этап 1:** К перемешанному раствору **26** (2,00 г, 10,6 ммоль) в сухом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) добавляли ледяную уксусную кислоту (0,61 мл, 10,8 ммоль) и

циклопропанкарбоксальдегид (0,81 мл, 12,3 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и охлаждали до 0 °С. Осторожно добавляли боргидрид натрия (1,21 г, 31,8 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. После перемешивания при температуре среды в течение 15 ч добавляли насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) с целью подщелачивания, а затем смесь экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 100 мл). Объединенные слои метиленхлорида сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат выпаривали до коричневого остатка. Остаток разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл), раствор наносили на силикагель (120 г) и элюировали 0-70% этилацетатом в гексанах с получением **103** (330 мг, 13%) в виде желтого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,83 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 4,17 (уш.с, 2H), 3,39 (уш.с, 1H), 2,90 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 2,89 (д, *J* = 5,0 Гц, 1H), 1,19-1,07 (м, 1H), 0,63-0,56 (м, 2H), 0,27-0,22 (м, 2H).

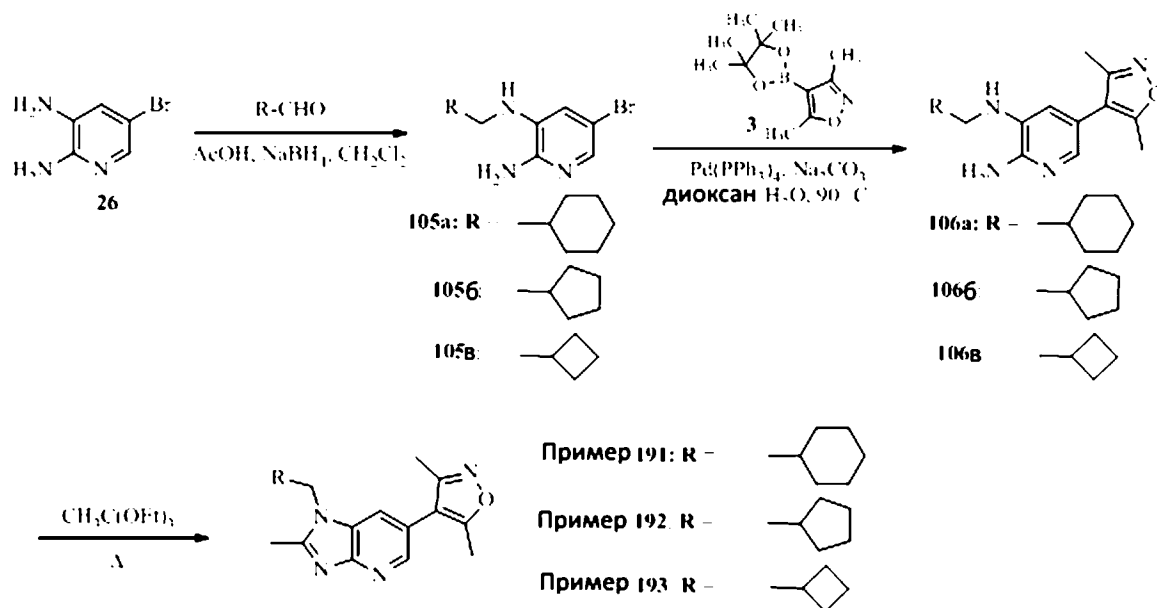
**[0355] Этап 2:** К смеси **103** (300 мг, 1,24 ммоль) и **3** (415 мг, 1,86 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2,5 мл) добавляли карбонат калия (343 мг, 2,48 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (76 мг, 0,062 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при температуре 90 °С в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом (20 мл) и добавляли силикагель (10 г). Суспензию выпаривали досуха, а полученный порошок наносили на силикагель (80 г) и элюировали 0-80% этилацетатом в гексанах. Чистый продукт выпаривали с получением **104** (312 мг, 97%) в виде желтого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 6,61 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 4,27 (уш.с, 2H), 3,39 (уш.с, 1H), 2,92 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,18-1,09 (м, 1H), 0,63-0,56 (м, 2H), 0,28-0,22 (м, 2H).

**[0356] Этап 3:** К раствору **104** (310 мг, 1,20 ммоль), каталитическому количеству ДМАП и 1,4-диоксану (4 мл) в трубке под давлением добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (390 мг, 2,40 ммоль). Трубку запаивали и нагревали до 80 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом (20 мл) и добавляли силикагель (10 г). Суспензию выпаривали досуха, а полученный порошок наносили на силикагель (40 г) и элюировали 0-80% этилацетатом в гексанах. Чистый продукт выпаривали с получением 1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3*H*)-она (275 мг, 81%) в виде желтого твердого вещества. Затем 50 мг образец очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Polaris C<sub>18</sub>, элюируемой 10-90% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O, а чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением **Типового соединения 118** (37 мг) в виде белого

твёрдого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,90 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,50 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 3,81 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,31-1,20 (м, 1H), 0,60-0,53 (м, 2H), 0,44-0,38 (м, 2H); ESI  $m/z$  285  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

- [0357] Этап 4: Раствор Типового соединения 118** (220 мг, 0,774 ммоль) в оксихлориде фосфора (V) (3 мл) помещали в запаянную трубку и нагревали при 110 °C в течение 6 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 20$  мл) и сушили объединенные экстракты над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и фильтрат выпаривали. Затем добавляли ТГФ (5 мл) и 2,0 М раствора этиламина в ТГФ (6 мл, 12,0 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 70 °C в течение 17 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и остаток разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл). Полученный раствор наносили на силикагель (40 г) и элюировали 0-80% этилацетатом в гексанах. Затем чистый продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Polaris, элюируемой 10-90%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в  $\text{H}_2\text{O}$ , а чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением **Типового соединения 131** (91 мг, 38%) в виде белого твёрдого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,93 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,48 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 3,98 (д,  $J = 6,5$  Гц, 2H), 3,57 (к,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,30 (т,  $J = 7,0$  Гц, 3H), 1,29-1,19 (м, 1H), 0,59-0,52 (м, 2H), 0,45-0,39 (м, 2H); ESI  $m/z$  312  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

- Получение 4-(1-(циклогексилметил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (Типовое соединение 191), 4-(1-(циклопентилметил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (Типовое соединение 192) и 4-(1-(циклобутилметил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (Типовое соединение 193)**



- [0358] **Этап 1:** Смесь 2,3-диамино-5-бромпиридина (10,0 г, 0,053 моль), циклогексанкарбоксальдегида (6,08 г, 0,054 моль) и ледяной уксусной кислоты (3,05 мл) в сухом CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 мл) перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Частями добавляли боргидрид натрия (6,06 г, 0,159 моль) в течение 20 мин и смесь перемешивали в течение 17 ч при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> до тех пор, пока смесь не достигала pH 8 (70 мл), и водный слой экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл). Объединенные слои CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> объединяли, промывали водой (500 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали.
- Коричневое твердое вещество растворяли в метаноле (100 мл) и добавляли силикагель (40 г). Суспензию выпаривали досуха, и материал очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-50% EtOAc/гексан, затем 0-10% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением **105a** (1,30 г, 9%) в виде буро-серого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,11 (уш.с, 2H), 3,28 (уш.с, 1H), 2,88 (д, J = 5,0 Гц, 2H), 1,88-1,64 (м, 4H), 1,70-1,52 (м, 1H), 1,38-1,15 (м, 4H), 1,10-0,96 (м, 2H).

[0359] **105b** получали, начиная с циклопентанкарбальдегида (выход 14%; буро-серое твердое вещество): <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,14 (уш.с, 2H), 3,28 (уш.с, 1H), 2,99-2,93 (м, 2H), 2,23-2,11 (м, 1H), 1,88-1,71 (м, 2H), 1,70-1,53 (м, 4H), 1,32-1,23 (м, 2H).

- [0360] **105в** получали, начиная с циклобутанкарбальдегида (выход 15%; буро-серое твердое вещество): <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,86 (д, J = 2,0



Гц, 1H), 4,12 (уш.с, 2H), 3,14 (уш.с, 1H), 3,09-3,02 (м, 2H), 2,67-2,52 (м, 1H), 2,18-2,11 (м, 2H), 2,07-1,86 (м, 2H), 1,80-1,71 (м, 2H).

**[0361] Этап 2:** К смеси **105а** (500 мг, 1,76 ммоль), 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазола (589 мг, 2,64 ммоль), карбоната калия (487 мг, 3,52 ммоль), воды (4 мл) и 1,4-диоксана (16 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) и смесь нагревали до 90 °С в течение 17 ч. Двухфазную смесь разбавляли метанолом (20 мл) и добавляли силикагель. После выпаривания досуха материал очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-80% EtOAc/гексан) с получением **106а** (551 мг, 99%) в виде коричневого твердого вещества:

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,62 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,25 (уш.с, 2H), 3,34 (уш.с, 1H), 2,92 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,88-1,67 (м, 4H), 1,67-1,56 (м, 1H), 1,33-1,19 (м, 4H), 1,10-0,96 (м, 2H).

**[0362] 106б** получали, начиная с **105б** (выход 96%; буро-серое твердое вещество): <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 6,64 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 4,25 (уш.с, 2H), 3,28 (уш.с, 1H), 2,99 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,24-2,17 (м, 1H), 1,90-1,81 (м, 2H), 1,72-1,55 (м, 4H), 1,38-1,22 (м, 2H).

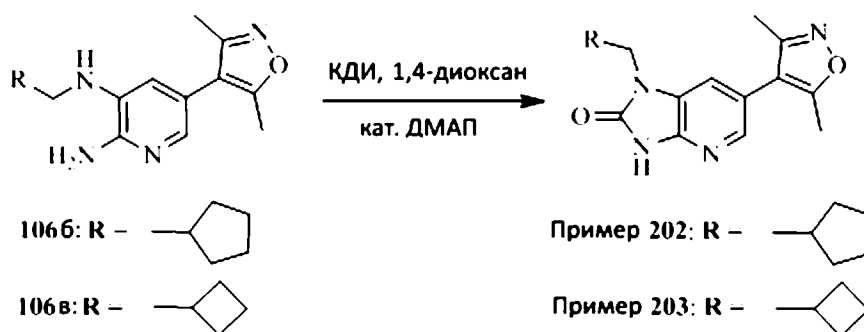
**[0363] 106в** получали, начиная с **105в** (выход 95%; буро-серое твердое вещество): <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 6,64 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,26 (уш.с, 2H), 3,18 (уш.с, 1H), 3,09 (т, *J* = 6,0 Гц, 1H), 2,67-2,58 (м, 1H), 2,20-2,12 (м, 2H), 2,02-1,86 (м, 2H), 1,82-1,72 (м, 2H).

**[0364] Этап 3:** Раствор **106а** (100 мг, 0,33 ммоль), триэтилортоацетата (5 мл) и ледяной уксусной кислоты (0,10 мл) нагревали в запаянной трубке в течение 24 часов при 80 °С. Смесь выпаривали досуха и добавляли метанол (10 мл), насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) и силикагель (10 г). После выпаривания досуха полученный порошок наносили на силикагель и элюировали 0-5% метанолом в метиленхлориде. Затем чистый продукт очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Polaris, элюируемой 10-90% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O, а чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением **Типового соединения 191** (56 мг, 52%) в виде белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,30 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,96 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,14 (д, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,95-1,82 (м, 1H), 1,76-1,50 (м, 5H), 1,29-1,07 (м, 5H); ESI *m/z* 325 [M + H]<sup>+</sup>.

[0365] Начиная с **106б**, получали **Типовое соединение 192** (31 мг, 29%) в виде белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,30 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,98 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 4,26 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,49-2,38 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,80-1,68 (м, 4H), 1,66-1,57 (м, 2H), 1,40-1,27 (м, 2H); ESI  $m/z$  311  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

5 [0366] Начиная с **106в**, получали **Типовое соединение 193** (33 мг, 30%) в виде белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,30 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 8,00 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 4,33 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 2,92-2,80 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,10-1,98 (м, 2H), 1,96-1,81 (м, 4H); ESI  $m/z$  297  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

10 **Получение 1-(циклопентилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-она (Типовое соединение 202) и 1-(циклобутилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-она (Типовое соединение 203)**



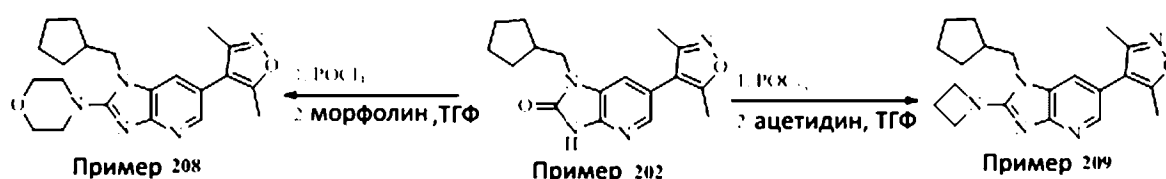
15 [0367] Раствор **106б** (1,30 г, 4,54 ммоль), 1,1'-карбонилдиимидазола (1,47 г) и *N,N*-диметиламинопиридина (5 мг) в 1,4-диоксане (16 мл) нагревали при 80 °C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли силикагель (10 г) и метанол (20 мл) и суспензию выпаривали до сухого порошка. Этот материал наносили на силикагель (80 г) и элюировали 0-90% этилацетатом в гексанах с получением 1,08 г (76%) **Типового соединения 202** в виде желтого твердого вещества. Затем 100 мг

20 образец продукта очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Polaris, элюируемой 10-90%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в  $\text{H}_2\text{O}$ , а чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением **Типового соединения 202** в виде белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,90 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,47 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 3,86 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 2,52-2,38 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,78-1,68 (м, 4H),

25 1,60-1,52 (м, 2H), 1,41-1,30 (м, 2H); ESI  $m/z$  313  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0368] Начиная с **106в**, синтезировали **Типовое соединение 203** (выход 76%, белое твердое вещество) с помощью методики, подобной той, что применяли для **Типового соединения 202**:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,89 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,46 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 3,94 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 2,86-2,77 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,08-1,98 (м, 2H), 1,94-1,80 (м, 4H); ESI  $m/z$  299  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Получение** **4-(1-(циклопентилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)морфолина (Типовое соединение 208)** и **4-(2-(ацетидин-1-ил)-1-(циклопентилметил)-1H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (Типовое соединение 209)**

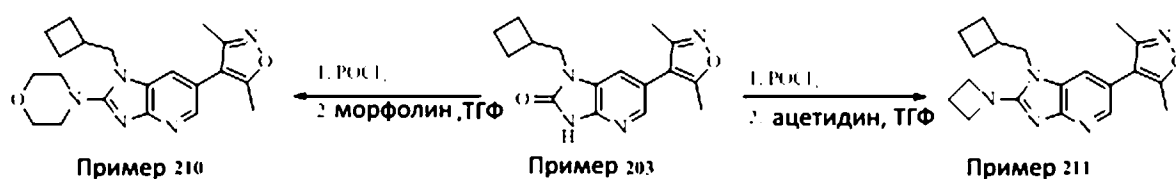


[0369] Раствор **Типового соединения 202** (175 мг, 0,56 ммоль) и оксихлорида фосфора (V) (4 мл) нагревали до 110 °С в течение 17 ч. Реакционную смесь выпаривали в вакууме и добавляли насыщенный водный  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл) и этилацетат (20 мл). Этилацетатный слой отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и фильтрат выпаривали до темно-желтого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли морфолин (732 мг, 8,40 ммоль). Перемешанный раствор нагревали до 70 °С в течение 17 ч. К охлажденной смеси добавляли силикагель (5 г) и метанол (20 мл), и суспензию выпаривали до сухого порошка. Этот материал наносили на силикагель (40 г) и элюировали 0-3% метанолом в метиленхлориде с получением **143** мг (67%) продукта в виде не совсем белого твердого вещества. Затем образец продукта очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Polaris, элюируемой 10-90%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в  $\text{H}_2\text{O}$ , а чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением **Типового соединения 208** в виде белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,17 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,81 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 4,14 (д,  $J = 7,5$  Гц, 2H), 3,87 (т,  $J = 5,0$  Гц, 4H), 3,41 (т,  $J = 5,0$  Гц, 4H), 2,58-2,49 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,75-1,66 (м, 2H), 1,62-1,50 (м, 4H), 1,30-1,19 (м, 2H). ESI  $m/z$  382  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0370] **Типовое соединение 209** синтезировали с применением методики, подобной той, что применяли для **Типового соединения 208**; собирали **Типовое соединение 209** в виде белого твердого вещества (166 мг, 84%):  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,00 (д,  $J$

= 1,5 Гц, 1H), 7,59 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 4,42-4,37 (м, 4H), 4,01 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 2,57-2,44 (м, 2H), 2,50-2,41 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,76-1,51 (м, 6H), 1,32-1,22 (м, 2H). ESI  $m/z$  352  $[M + H]^+$ .

**Получение** 4-(1-(циклобутилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)морфолина (Пример 210) и 4-(2-(ацетидин-1-ил)-1-(циклобутилметил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (Пример 211)

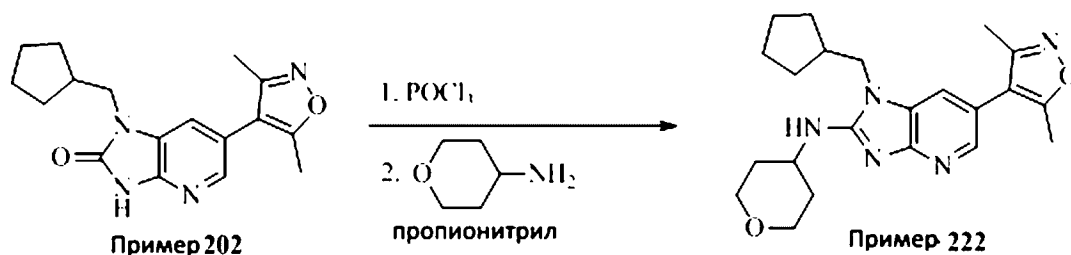


[0371] Пример 210 и Пример 211 с помощью методики, подобной той, что применяли для Примера 208.

[0372] Пример 210 собирали в виде белого твердого вещества (176 мг, выход 82%):  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,16 (д,  $J = 1,5$  Гц, 1H), 7,80 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 4,24 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 3,88 (т,  $J = 5,0$  Гц, 4H), 3,41 (т,  $J = 5,0$  Гц, 4H), 2,93-2,82 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,98-1,91 (м, 2H), 1,90-1,76 (м, 4H). ESI  $m/z$  368  $[M + H]^+$ .

[0373] Пример 211 собирали в виде белого твердого вещества (180 мг, выход 91%):  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,99 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,61 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 4,38 (м, 4H), 4,10 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 2,88-2,79 (м, 1H), 2,57-2,48 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,04-1,95 (м, 2H), 1,95-1,78 (м, 4H). ESI  $m/z$  338  $[M + H]^+$ .

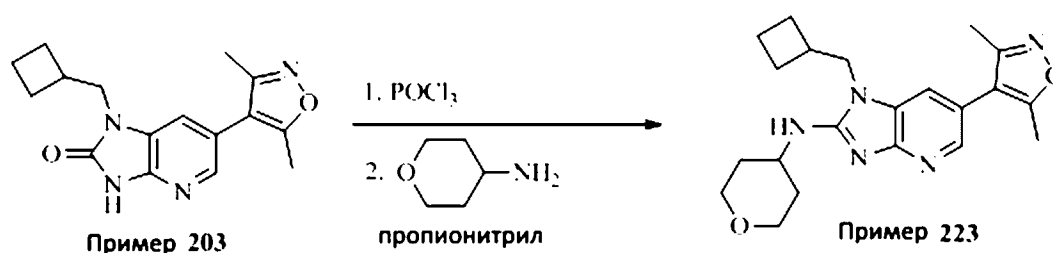
**Получение** 1-(циклопентилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин (Пример 222)



[0374] Раствор Примера 202 (175 мг, 0,56 ммоль) и оксихлорида фосфора (V) (4 мл) нагревали до 110 °С в течение 17 ч. Реакционную смесь выпаривали в вакууме и

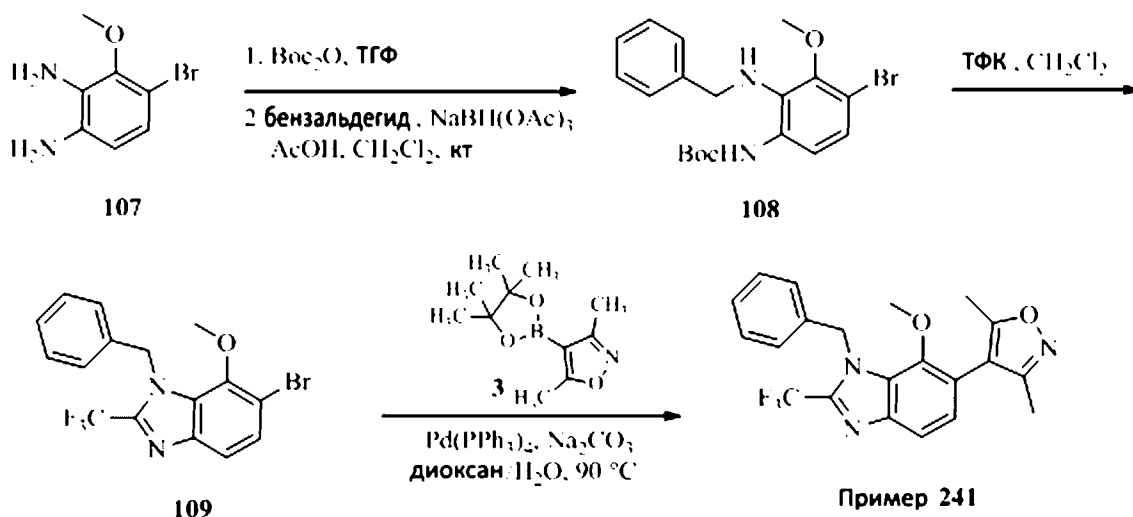
добавляли насыщенный водный  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл) и этилацетат (20 мл). Этилацетатный слой отделяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и фильтрат выпаривали до темно-желтого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в пропионитриле (5 мл) и добавляли 4-аминотетрагидропиран (283 мг, 28,0 ммоль). Перемешанный раствор нагревали до 180 °С в микроволновом реакторе в течение 6 ч. К охлажденной смеси добавляли силикагель (10 г) и метанол (20 мл), и суспензию выпаривали до сухого порошка. Этот материал наносили на силикагель (40 г) и элюировали 0-3% метанолом в метиленхлориде с получением желтого твердого вещества. Затем материал очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Polaris, элюируемой 10-90%  $\text{CH}_3\text{CN}$  в  $\text{H}_2\text{O}$ , а чистые фракции замораживали и лиофилизировали с получением **Примера 222** (70 мг, 31%) в виде белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,94 (д,  $J$  = 1,5 Гц, 1H), 7,50 (д,  $J$  = 2,0 Гц, 1H), 4,17-4,05 (м, 1H), 4,05 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 2H), 4,02-3,97 (м, 2H), 3,57 (т,  $J$  = 11,75 Гц, 2H), 2,44-2,36 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,08-2,00 (м, 2H), 1,78-1,64 (м, 6H), 1,62-1,54 (м, 2H), 1,38-1,25 (м, 2H). ESI  $m/z$  396  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**15 Получение 1-(циклобутилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин (Типовое соединение 223)**



**[0375] Типовое соединение 223** синтезировали с помощью методики, подобной той, что применяли для **Типового соединения 222**. **Типовое соединение 223** собирали в виде белого твердого вещества (45 мг, выход 20%):  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,93 (д,  $J$  = 2,0 Гц, 1H), 7,52 (д,  $J$  = 2,0 Гц, 1H), 4,17-4,05 (м, 1H), 4,10 (д,  $J$  = 7,5 Гц, 2H), 4,03-3,97 (м, 2H), 3,56 (т,  $J$  = 11,75 Гц, 2H), 2,86-2,78 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,08-1,92 (м, 8H), 1,75-1,64 (м, 2H). ESI  $m/z$  382  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**25 Получение 4-(1-бензил-7-метокси-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола (Типовое соединение 241)**

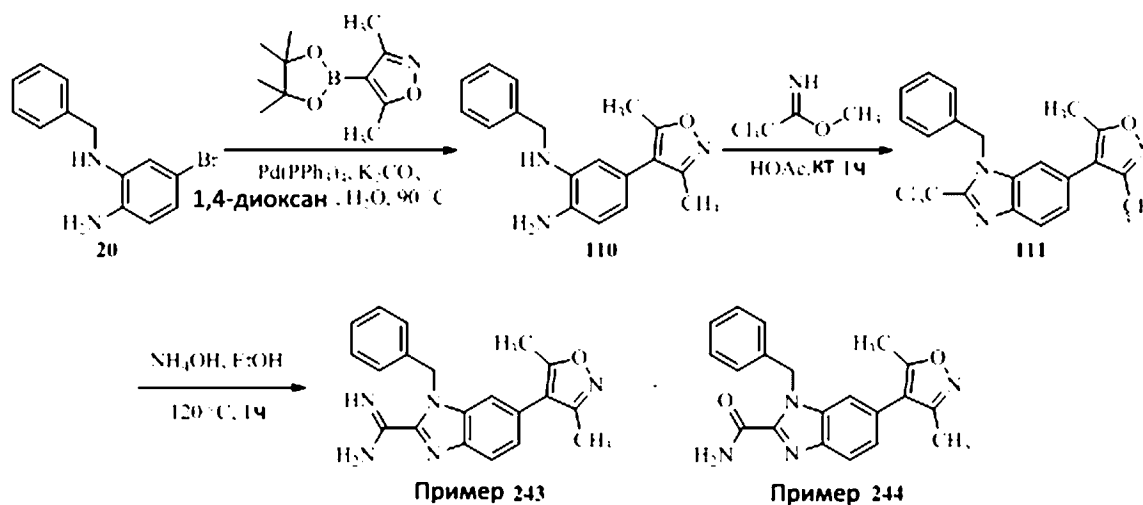


**[0376] Этап 1:** К раствору **107** (136 мг, 0,627 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (137 мг, 0,627 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Затем реакционную смесь выпаривали и остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-25% этилацетат/гексаны) с получением не совсем белого твердого вещества, которое растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл), добавляли бензальдегид в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) с последующим добавлением  $\text{AcOH}$  (2 капли). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 1 ч и добавляли  $\text{NaBH(OAc)}_3$  (283 мг, 1,34 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 50$  мл). Объединенные органические слои сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-30% этилацетат/гексаны) с получением **108** (97 мг, 38%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  8,43 (с, 1H), 7,32-7,26 (м, 4H), 7,23-7,00 (м, 1H), 6,95 (с, 2H), 4,87 (т,  $J = 6,9$  Гц, 1H), 4,31 (д,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 3,64 (с, 3H), 1,42 (с, 9H).

**[0377] Этап 2:** К раствору **108** (135 мг, 0,332 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) при 0 °C добавляли ТФК (0,51 мл, 6,63 ммоль), и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь выпаривали с получением **109** (114 мг, 90%): ESI  $m/z$  385  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**[0378] Этап 3:** С помощью методики, применяемой в этапе 1 **Общей методики Б**, начиная с соединения **109** (114 мг, 0,296 ммоль), получали **Типовое соединение 241** (45 мг, 38%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  7,72 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,36-7,26 (м, 4H), 7,03-7,00 (м, 2H), 5,81 (с, 2H), 3,13 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,09 (с, 3H); ESI  $m/z$  402  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

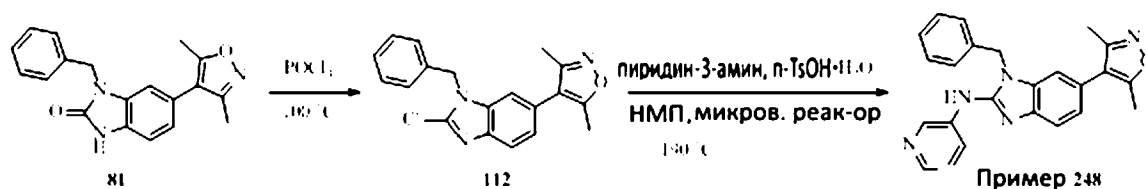
**Получение 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-карбоксимидамида (Типовое соединение 243) и 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-карбоксамида (Типовое соединение 244)**



- 5    **[0379] Этап 1:** К раствору **20** (3,00 г, 10,8 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) и воде (6 мл) добавляли 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (2,90 г, 13,0 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (624 мг, 0,54 ммоль) и карбонат калия (2,98 г, 21,6 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и нагревали при 90 °C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выпаривали и очищали с
- 10 помощью хроматографии (силикагель, 0-20% этилацетат в гексанах) с получением **110** (3,18 г, 99%) в виде желтого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,34 (т, *J* = 7,3 Гц, 2H), 7,28 (т, *J* = 7,1 Гц, 1H), 6,78 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 6,55 (дд, *J* = 1,8, 7,7 Гц, 1H), 6,43 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 3,88 (с, 1H), 3,42 (с, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,11 (с, 3H); ESI *m/z* 294 [M + H]<sup>+</sup>.
- 15    **[0380] Этап 1:** К раствору **110** (100 мг, 0,34 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл) добавляли метил 2,2,2-трихлорацетимидат (66 мг, 0,38 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч с последующим добавлением воды. Образовавшийся осадок собирали посредством
- 20 фильтрования, осадок на фильтре промывали водой и сушили в вакууме при 40 °C с получением **111** (110 мг, 77%) в виде не совсем белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,93 (дд, *J* = 0,4, 8,4 Гц, 1H), 7,40-7,25 (м, 4H), 7,19-7,11 (м, 3H), 5,96 (с, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,03 (с, 3H); ESI *m/z* 422 [M + H]<sup>+</sup>.
- [0381] Этап 2:** К раствору **111** (100 мг, 0,238 ммоль) в этаноле (1 мл) добавляли концентрированный гидроксид аммония (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 120

°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах, затем 20% метанол в этилацетате) с последующей обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Polaris C<sub>18</sub>, элюируемой 10-90% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O с получением **Типового соединения 243** (21 мг, 25%) и **Типового соединения 244** (29 мг, 35%) в виде не совсем белых твердых веществ. **Типовое соединение 243**: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,77 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,33-7,19 (м, 6H), 6,58 (с, 2H), 6,27 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ESI *m/z* 346 [M + H]<sup>+</sup>; **Типовое соединение 244**: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,38 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,82 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,63 (д, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 5H), 7,27-7,22 (м, 1H), 6,02 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,18 (с, 3H); ESI *m/z* 347 [M + H]<sup>+</sup>.

**Получение 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*-(пиридин-3-ил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-амин (Типовое соединение 248)**

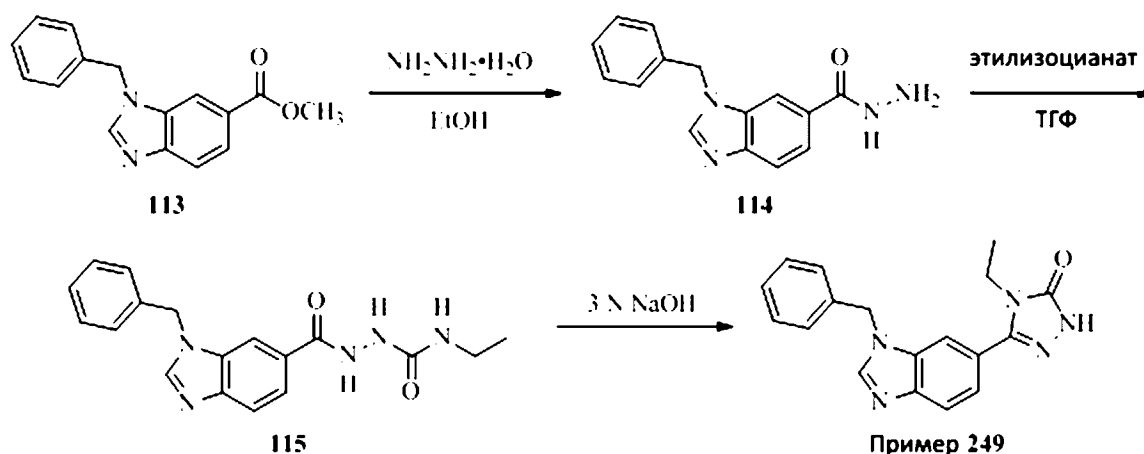


**[0382] Этап 1:** Раствор **81** (500 мг, 1,57 ммоль) и оксихлорида фосфора (V) (2 мл) нагревали до 100 °C в течение 17 ч. Реакционную смесь выпаривали в вакууме и добавляли насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) и этилацетат (20 мл). Этилацетатный слой отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-30% этилацетат в гексанах) с получением **112** (415 мг, 78%) в виде светло-коричневого масла: ESI *m/z* 338 [M + H]<sup>+</sup>.

**[0383] Этап 2:** Смесь **112** (20 мг, 0,06 ммоль), пиридин-3-амин (28 мг, 0,30 ммоль) и *n*-TsOH·H<sub>2</sub>O (22 мг, 0,12 ммоль) в НМП нагревали при 190 °C в микроволновом реакторе в течение 2 ч. Смесь выпаривали и остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гексанах) с получением **Типового соединения 248** в виде светло-коричневого масла: ESI *m/z* 396 [M + H]<sup>+</sup>.

**Получение 3-(1-бензил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-4-этил-1*H*-1,2,4-триазол-5(4*H*)-она (Типовое соединение 249)**





**[0384] Этап 1:** Раствор **113** (1,20 г, 4,51 ммоль) и моногидрата гидразина (3,27 мл, 67,65 ммоль) в EtOH (20 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь охлаждали до кт, осадок собирали посредством фильтрования, осадок на фильтре сушили с получением **114** (1,02 г, 85%) в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,74 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,73-7,67 (м, 2H), 7,38-7,26 (м, 5H), 5,54 (с, 2H), 4,47 (с, 2H).

**[0385] Этап 2:** Суспензию **114** (500 мг, 1,88 ммоль) и этилизоцианат (160 мг, 2,26 ммоль) в ТГФ перемешивали при кт в течение 5 ч. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали этилацетатом и сушили с получением **115** (610 мг, 96%) в виде белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,09 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,81-7,79 (м, 2H), 7,72 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,38-7,28 (м, 5H), 6,47 (т,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 3,09-3,00 (м, 2H), 1,00 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

**[0386] Этап 3:** Суспензию **115** (337 мг, 1,0 ммоль) в 3 N NaOH (5 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь доводили до pH 8 с помощью 2 N HCl с последующим экстрагированием  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  50 мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали. Остаток растирали в порошок со смесью EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением **Типового соединения 249** в виде не совсем белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,85 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,81-7,76 (м, 2H), 7,43 (дд,  $J = 8,1, 1,5$  Гц, 1H), 7,35-7,28 (м, 5H), 5,58 (с, 2H), 3,63 (к,  $J = 7,2$ , Гц 2H), 0,98 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H); ESI  $m/z$  320  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

**Таблица 2: Типовые соединения**

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                  | Структура | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                        | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 1                  | 9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-пурин-6-амин                   |           | А                  | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8,29 (с, 1H), 7,36-7,28 (м, 7H), 5,38 (с, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,51 (с, 3H); ESI $m/z$ 321 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                                                          | 96,6             |
| 2                  | 3-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2(3Н)-он |           | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 11,31 (с, 1H), 7,40 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,34-7,25 (м, 5H), 7,15 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,28 (с, 3H); ESI $m/z$ 321 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                 | >99              |
| 3                  | 1-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2(3Н)-он |           | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 11,76 (с, 1H), 7,44 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,36-7,28 (м, 5H), 7,11 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,32 (с, 3H); ESI $m/z$ 321 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                 | >99              |
| 4                  | 4-(3-бензил-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол          |           | Б                  | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,62 (с, 1H), 8,36 (уш.с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,45 (с, 5H), 5,96 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,17 (с, 3H); ESI $m/z$ 305 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                                  | >99              |
| 5                  | 4-(1-бензил-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол          |           | Б                  | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,62 (с, 1H), 8,36 (уш.с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,45 (с, 5H), 5,96 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,17 (с, 3H); ESI $m/z$ 305 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                                  | >99              |
| 6                  | 3-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензо[d]оксазол-2(3Н)-он           |           | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 7,47-7,42 (м, 3H), 7,40-7,34 (м, 2H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,23 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,12 (дд, $J = 8,2$ Гц, 7,7 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ESI $m/z$ 321 $[\text{M} + \text{H}]^+$ . | >99              |
| 7                  | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-амин        |           | В                  | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,95 (с, 1H), 7,37-7,34 (м, 3H), 7,23-7,20 (м, 2H), 6,46 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 6,40 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI MS $m/z$ 319 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .              | >99              |

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                | Структура | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Числота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 8                  | 1-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-7-амин                      |           | В                  | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,15 (с, 1H), 7,43-7,40 (м, 3H), 7,23 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,20-7,17 (м, 2H), 6,39 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,27 (с, 3H); ESI MS $m/z$ 319 $[\text{M} + \text{H}]^+$                                         | 95,2             |
| 9                  | N,1-дibenзил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-амин                  |           | В                  | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8,27 (с, 1H), 7,40-7,18 (м, 10H), 6,62 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 6,57 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,97 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,48 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,94 (с, 3H); ESI MS $m/z$ 409 $[\text{M} + \text{H}]^+$ | >99              |
| 10                 | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он               |           | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 11,81 (с, 1H), 7,90 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,44-7,25 (м, 6H), 5,05 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); MM $m/z$ 321 $[\text{M} + \text{H}]^+$                                                                                         | >99              |
| 11                 | 1-бензил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)хиноксалин-2(1H)-он                              |           | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,43 (с, 1H), 7,94 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,35-7,32 (м, 2H), 7,29-7,27 (м, 1H), 7,21-7,18 (м, 3H), 7,04 (с, 1H), 5,51 (с, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,02 (с, 3H); ESI $m/z$ 332 $[\text{M} + \text{H}]^+$                                       | >99              |
| 12                 | 1-бензил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3,4-дигидрохиназولين-2(1H)-он                   |           | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 7,34-7,21 (м, 7H), 6,90 (д, $J = 7,5, 1,0$ Гц, 1H), 6,58 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 2,06 (с, 3H), 1,89 (с, 3H); MM $m/z$ 334 $[\text{M} + \text{H}]^+$                                                         | >99              |
| 13                 | 4-(1-бензил-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол                |           | Г                  | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,32 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,36-7,29 (м, 3H), 7,20-7,17 (м, 2H), 5,56 (с, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,18 (с, 3H); ESI $m/z$ 319 $[\text{M} + \text{H}]^+$                                     | >99              |
| 14                 | 4-(1-(циклопропилметил)-2-метил-4-нитро-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол |           | Е                  | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,03 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 4,27 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,38-1,28 (м, 1H), 0,65-0,60 (м, 2H), 0,51-0,46 (м, 2H). ESI $m/z$ 327 $[\text{M} + \text{H}]^+$    | 97,3             |

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                            | Структура | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 15                 | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1H-бензо[d]имид азол-2(3H)-он                       |           | Ё                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,11 (с, 1H), 7,72 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,42-7,28 (м, 5H), 5,13 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ESI m/z 365 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                          | 98,5             |
| 16                 | 4-амино-1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имид азол-2(3H)-он                       |           | Ё                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,44 (с, 1H), 7,36-7,25 (м, 5H), 6,28 (с, 2H), 5,04 (с, 2H), 4,95 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,10 (с, 3H); ESI m/z 335 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                                  | 98,6             |
| 17                 | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-этокси-1H-бензо[d]имид азол-4-амин                        |           | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,35-7,20 (м, 5H), 6,33 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,68 (к, J = 6,9 Гц, 2H), 4,30 (уш.с, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,49 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ESI m/z 363 [M + H] <sup>+</sup> .                      | 99               |
| 18                 | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-этил-4-нитро-1H-бензо[d]имид азол-2-амин                  |           | 3                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,84 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 3H), 7,16-7,13 (м, 2H), 7,03 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,29 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 3,78-3,69 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,27 (т, J = 7,5 Гц, 3H); ESI m/z 392 [M + H] <sup>+</sup> . | 99               |
| 19                 | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N2-этил-1H-бензо[d]имид азол-2,4-диамин                     |           | 3                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,34-7,20 (м, 5H), 6,62 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 6,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,21 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 3,47-3,38 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,22 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ESI m/z 362 [M + H] <sup>+</sup> .    | 96,8             |
| 20                 | метил 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имид азол-4-карбоксилат |           | И                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,54 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,37-7,24 (м, 5H), 7,07 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,09 (с, 3H); ESI m/z 378 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                             | >99              |

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                     | Структура | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 21                 | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид |           | И                  | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7,41 (д, $J$ = 1,3 Гц, 1H), 7,37-7,24 (м, 5H), 7,00 (д, $J$ = 1,4 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,11 (с, 3H); ESI $m/z$ 363 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                                                                                                                    | 98,3             |
| 22                 | 4-(аминометил)-1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он          |           | И                  | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7,37-7,23 (м, 5H), 6,99 (д, $J$ = 1,4 Гц, 1H), 6,77 (д, $J$ = 1,4 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,93 (с, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,10 (с, 3H); ESI $m/z$ 349 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                                                                                                      | 93,9             |
| 23                 | 5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-фенил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-амин                       |           | К                  | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 11,1 (д, $J$ = 1,8 Гц, 1H), 7,82 (д, $J$ = 8,4 Гц, 1H), 7,61 (д, $J$ = 2,7 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,25 (д, $J$ = 8,4 Гц, 1H), 7,09 (д, $J$ = 8,4 Гц, 1H), 7,07 (д, $J$ = 7,2 Гц, 1H), 6,85 (д, $J$ = 7,5 Гц, 2H), 6,60 (т, $J$ = 7,2 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,29 (с, 3H); ESI MS $m/z$ 305 $[\text{M} + \text{H}]^+$ . | >99              |
| 24                 | 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-3-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-4-оксид    |           | Л                  | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8,21 (д, $J$ = 0,9 Гц, 1H), 7,83 (д, $J$ = 0,9 Гц, 1H), 7,40-7,35 (м, 2H), 7,20-7,14 (м, 2H), 5,59 (с, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,27 (с, 3H); ESI MS $m/z$ 353 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                                                                                     | >99              |
| 25                 | 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-3-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5(4H)-он   |           | Л                  | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 12,0 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,36-7,31 (м, 2H), 7,19-7,13 (м, 2H), 5,45 (с, 2H), 2,30 (с, 6H), 2,14 (с, 3H); ESI MS $m/z$ 353 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                                                                                                                               | 96,2             |
| 26                 | 4-(3-бензил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-3,5-диметилизоксазол                             |           | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8,67 (с, 1H), 8,17 (д, $J$ = 8,1 Гц, 1H), 7,44 (д, $J$ = 8,1 Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 5H), 5,52 (с, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,34 (с, 3H); ESI $m/z$ 305 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                                                                                                           | 98               |

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                               | Структура | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 27                 | 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-4-амин             |           | В                  | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8,23 (с, 1H), 7,42 (дд, J = 8,0, 6,0 Гц, 2H), 7,17 (дд, J = 9,0, 9,0 Гц, 2H), 6,62 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 5,40 (с, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI m/z 337 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                                             | >99              |
| 28                 | 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-N-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-амин     |           | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8,22 (с, 1H), 7,43 (дд, J = 8,8, 5,5 Гц, 2H), 7,16 (дд, J = 8,8, 5,5 Гц, 2H), 6,65 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 6,09 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 5,85 (к, J = 5,0 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 2,83 (д, J = 5,5 Гц, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,17 (с, 3H); ESI m/z 351 $[\text{M} + \text{H}]^+$ . | >99              |
| 29                 | 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-N,N-диметил-1H-бензо[d]имидазол-4-амин |           | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8,28 (с, 1H), 7,41 (дд, J = 8,5, 5,5 Гц, 2H), 7,17 (дд, J = 9,0, 9,0 Гц, 2H), 6,85 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 6,25 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 3,18 (с, 6H), 2,35 (с, 3H), 2,18 (с, 3H); ESI m/z 365 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                       | 98,1             |
| 30                 | 3,5-диметил-4-(1-(1-фенилэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)изоксазол                |           | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,76 (с, 1H), 8,36 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,40-7,30 (м, 5H), 4,44 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 2,06 (д, J = 7,0 Гц, 3H); ESI m/z 319 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                       | 98,6             |
| 31                 | 4-(1-бензил-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол                       |           | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 9,00 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,48 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,40-7,30 (м, 5H), 5,58 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,25 (с, 3H); ESI m/z 305 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                                                             | 98,6             |
| 32                 | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин 5-оксид               |           | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,92 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,45-7,25 (м, 5H), 6,57 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,17 (с, 3H); ESI m/z 321 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                                                                                     | 98,7             |
| 33                 | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин                |           | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 8,21 (с, 1H), 7,42-7,25 (м, 5H), 6,70 (с, 1H), 5,46 (с, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,24 (с, 3H); ESI m/z 320 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                                                                                                   | 96,9             |

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                | Структура | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                            | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 34                 | 4-(1-бензил-3-бром-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол                 |           | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,33 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,80 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,34-7,24 (м, 5H), 5,48 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,17 (с, 3H); ESI MS m/z 382 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                   | >99              |
| 35                 | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбальдегид         |           | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,2 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,53 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,44-7,30 (м, 5H), 5,59 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,21 (с, 3H); ESI MS m/z 332 [M + H] <sup>+</sup> .                                                   | >99              |
| 36                 | 1-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)этанон         |           | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,59 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,45 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,40-7,36 (м, 3H), 7,21-7,18 (м, 2H), 5,40 (с, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,17 (с, 3H); ESI MS m/z 346 [M + H] <sup>+</sup> .                                  | >99              |
| 37                 | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил формиат           |           | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,90 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,43-7,41 (м, 3H), 7,28 (с, 1H), 7,22-7,18 (м, 3H), 5,31 (с, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,10 (с, 3H); ESI MS m/z 348 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                        | >99              |
| 38                 | 4-((6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)бензамид |           | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,35 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,94 (уш.с, 1H), 7,83 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,37 (уш.с, 1H), 7,27 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,61 (с, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,21 (с, 3H); ESI m/z 362 [M + H] <sup>+</sup> . | >99              |
| 39                 | 4-(1-бензил-3-нитро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол                |           | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,74 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,45-7,42 (м, 3H), 7,27-7,26 (м, 2H), 5,47 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,17 (с, 3H); ESI MS m/z 349 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                        | >99              |
| 40                 | 3,5-диметил-4-(3-(4-(трифторметил)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)изоксазол      |           | Б                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,33 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,00 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,45 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,58 (с, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,30 (с, 3H); MM m/z 373 [M + H] <sup>+</sup> .                                      | 98,3             |

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                           | Структура | Общая методика | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 41                 | 3,5-диметил-4-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)изоксазол |           | Б              | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,49 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,66 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,34-7,30 (м, 3H), 5,50 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ММ $m/z$ 373 $[\text{M} + \text{H}]^+$                                                                   | 98,9             |
| 42                 | 4-(3-(4-хлорбензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол           |           | Б              | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,32 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,98 (д, $J = 2,11$ Гц, 1H), 7,37-7,27 (м, 4H), 5,48 (с, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,29 (с, 3H); ММ $m/z$ 339 $[\text{M} + \text{H}]^+$                                                                  | >99              |
| 43                 | 4-(1-(4-хлорбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол           |           | Б              | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,47 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,37 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,32 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 5,39 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,18 (с, 3H); ММ $m/z$ 339 $[\text{M} + \text{H}]^+$                              | >99              |
| 44                 | 4-(3-(4-фторбензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол           |           | Б              | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,33 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,98 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,38-7,33 (м, 2H), 7,09-7,03 (м, 2H), 5,48 (с, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,30 (с, 3H); ММ $m/z$ 323 $[\text{M} + \text{H}]^+$                                                | >99              |
| 45                 | 4-(1-(4-фторбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол           |           | Б              | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,47 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,34 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,24-7,19 (м, 2H), 7,09 (т, $J = 8,7$ Гц, 2H), 5,38 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,18 (с, 3H); ММ $m/z$ 323 $[\text{M} + \text{H}]^+$                                       | 98,4             |
| 46                 | 3,5-диметил-4-(3-(пиридин-2-илметил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)изоксазол      |           | Б              | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,62-8,59 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,31 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,71-7,65 (м, 1H), 7,33-7,23 (м, 2H), 5,63 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,29 (с, 3H); ММ $m/z$ 306 $[\text{M} + \text{H}]^+$                             | 95,5             |
| 47                 | 3,5-диметил-4-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)изоксазол      |           | Б              | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,62-8,59 (м, 1H), 8,46 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,72-7,66 (м, 1H), 7,59 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,13 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,22 (с, 3H); ММ $m/z$ 306 $[\text{M} + \text{H}]^+$ | 98,3             |



| Типовое соединение | Химическое наименование                                                         | Структура | Общая методика                                                                           | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                               | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 48                 | 4-(1-(4-фторбензил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол         |           | А: с применением 6-бром-1H-пирроло[3,2-b]пиридина в качестве исходного материала         | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,26 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,78 (дд, J = 0,9, 1,8 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 7,29-7,24 (м, 2H), 7,08-7,02 (м, 2H), 6,70 (дд, J = 0,6, 3,3 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,19 (с, 3H); ESI MS m/z 322 [M + H] <sup>+</sup> . | 97,6             |
| 49                 | 4-(1-(4-фторбензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол         |           | А: с применением 6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридина в качестве исходного материала         | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,04 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 3H), 7,04-6,98 (м, 2H), 6,55 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,37 (с, 3H); ESI MS m/z 322 [M + H] <sup>+</sup> .                                       | >99              |
| 50                 | 4-(5-(4-фторбензил)-5H-пирроло[2,3-b]пиазина-3-ил)-3,5-диметилизоксазол         |           | А: с применением 3-бром-5H-пирроло[2,3-b]пиазина в качестве исходного материала          | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,54 (с, 1H), 7,91 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 2H), 7,08-7,02 (м, 2H), 6,72 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,42 (с, 3H); ESI MS m/z 323 [M + H] <sup>+</sup> .                                                   | >99              |
| 51                 | 4-(1-(4-фторбензил)-1H-пиазоло[4,3-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол         |           | А: с применением 6-бром-1H-пиазоло[4,3-b]пиридина в качестве исходного материала         | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,50 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 8,05 (дд, J = 1,8, 1,2 Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 2H), 7,08-7,02 (м, 2H), 5,70 (с, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,25 (с, 3H); ESI MS m/z 323 [M + H] <sup>+</sup> .                                 | 98,5             |
| 52                 | 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин  |           | А: с применением 6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амина в качестве исходного материала  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,29-7,24 (м, 3H), 7,15-7,09 (м, 2H), 6,55 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,33 (с, 2H), 5,33 (с, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,32 (с, 3H); ESI MS m/z 337 [M + H] <sup>+</sup> .                                                             | >99              |
| 53                 | 4-(1-(4-фторбензил)-3-метил-1H-пиазоло[4,3-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол |           | А: с применением 6-бром-3-метил-1H-пиазоло[4,3-b]пиридина в качестве исходного материала | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,45 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,34-7,29 (м, 2H), 7,08-7,02 (м, 2H), 5,61 (с, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,25 (с, 3H); ESI MS m/z 337 [M + H] <sup>+</sup> .                                                   | 96,7             |

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                             | Структура | Общая методика                                                           | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                         | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 54                 | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-индазол-4-амин                                            |           | Б: с применением 6-бром-1H-индазол-4-амин в качестве исходного материала | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8,13 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 7,32-7,23 (м, 5H), 6,70 (с, 1H), 6,11 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 5,53 (с, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,19 (с, 3H); ESI MS m/z 319 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                        | >99              |
| 55                 | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-амин                           |           | Й                                                                        | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,34-7,28 (м, 3H), 7,09-7,08 (м, 2H), 6,42 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,36 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,42 (уш.с, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,17 (с, 3H); ESI m/z 333 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .       | 99               |
| 56                 | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5(4H)-он                            |           | Л                                                                        | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8,15 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,34-7,32 (м, 5H), 6,75 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,20 (с, 3H); ESI MS m/z 320 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .            | >99              |
| 57                 | 3-((5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)амино)бензонитрил                   |           | К                                                                        | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 11,5 (с, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,36-7,25 (м, 2H), 7,11-7,07 (м, 1H), 7,01-6,99 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,26 (с, 3H); ESI MS m/z 330 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                      | >99              |
| 58                 | 4-(1-(4-фторбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол                     |           | Г                                                                        | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8,34 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,32-7,26 (м, 2H), 7,22-7,15 (м, 2H), 5,53 (с, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,22 (с, 3H); ESI m/z 337 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                      | 98,9             |
| 59                 | 4-(1-бензил-2-этокси-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол                            |           | Нет общей методики                                                       | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 7,75 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,38 - 7,22 (м, 5H), 7,18 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,34 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,42 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ESI m/z 349 $[\text{M} + \text{H}]^+$ . | >99              |
| 60                 | 4-((6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)-3,5-диметилизоксазол |           | Г                                                                        | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8,35 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 1,91 (с, 3H); ESI m/z 338 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                | >99              |

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                      | Структура | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                         | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 61                 | 4-(1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизокс азол         |           | Г                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,36 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,19 (с, 3H); ESI m/z 387 [M + H] <sup>+</sup> . | >99              |
| 62                 | 4-(1-(4-метоксибензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизокс азол          |           | Г                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,33 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,90 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 5,46 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,22 (с, 3H); ESI m/z 349 [M + H] <sup>+</sup> .                  | >99              |
| 63                 | 4-(1-(циклопропилметил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизокс азол         |           | Г                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,31 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,05 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 4,17 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,31-1,18 (м, 1H), 0,54-0,48 (м, 2H), 0,46-0,41 (м, 2H); ESI m/z 283 [M + H] <sup>+</sup> .               | 97,4             |
| 64                 | N-(1-бензил-6-(3,5-диметилизокс азол-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)ацетамид         |           | Й                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,59 (уш.с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,38-7,31 (м, 3H), 7,09-7,06 (м, 2H), 6,76 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,21 (с, 3H); ESI m/z 375 [M + H] <sup>+</sup> .                             | 97,4             |
| 65                 | N-(1-бензил-6-(3,5-диметилизокс азол-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)этансульфо намид |           | Й                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,71 (уш.с, 1H), 7,39-7,30 (м, 4H), 7,12-7,09 (м, 2H), 6,79 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 3,21 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,42 (т, J = 7,5 Гц, 3H); APCL m/z 425 [M + H] <sup>+</sup> .    | 95,7             |
| 66                 | 4-(1-бензил-4-метокси-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизокс азол                |           | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,35-7,30 (м, 3H), 7,09-7,06 (м, 2H), 6,64 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,03 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,19 (с, 3H); ESI m/z 348 [M + H] <sup>+</sup> .                                              | 93,7             |

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                       | Структура | Общая методика                                                                   | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 67                 | 7-амино-3-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он                        |           | Ё                                                                                | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,43-7,30 (м, 5H), 6,40 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,39 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 4,99 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,13 (с, 3H); ESI m/z 336 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                                              | 97,6             |
| 68                 | 3,5-диметил-4-(2-метил-1-(пиридин-3-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)изоксазол          |           | Г                                                                                | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,58 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,51 (дд, J = 4,7, 1,8 Гц, 1H), 8,35 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,03 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,60 (дт, J = 8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,37 (ддд, J = 7,8, 4,8, 0,6 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,21 (с, 3H); ESI m/z 320 [M + H] <sup>+</sup> . | 96,5             |
| 69                 | 3,5-диметил-4-(2-метил-1-(тиофен-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)изоксазол           |           | Г                                                                                | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,34 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 5,1, 1,2 Гц, 1H), 7,25 (дд, J = 3,1, 1,2 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 5,1, 3,3 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,26 (с, 3H); ESI m/z 325 [M + H] <sup>+</sup> .                                 | >99              |
| 70                 | 4-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)бензонитрил        |           | Г                                                                                | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,36 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,98 (с, J = 2,1 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,67 (с, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,21 (с, 3H); ESI m/z 344 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                             | 98,3             |
| 71                 | 4-(1-бензил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол                               |           | Б: с применением 6-бром-1H-пирроло[3,2-b]пиридина в качестве исходного материала | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,36 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,54 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,36-7,32 (м, 3H), 7,16-7,13 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 5,38 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI MS m/z 304 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                            | >99              |
| 72                 | 1-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)-N,N-диметилметанамин |           | Л                                                                                | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,34 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,36-7,32 (м, 4H), 7,21-7,18 (м, 2H), 5,39 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 2,86 (с, 6H), 2,32 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI MS m/z 361 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                        | 98,3             |

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                            | Структура | Общая методика                                                                         | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 73                 | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин                             |           | Б: с применением 6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-амин в качестве исходного материала | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 7,31-7,20 (м, 6H), 6,56 (д, $J$ = 3,6 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 6,32 (с, 2H), 5,35 (с, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,32 (с, 3H); ESI MS $m/z$ 319 $[\text{M} + \text{H}]^+$ ;                                                                                   | >99              |
| 74                 | 3,5-диметил-4-(2-метил-1-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)изоксазол               |           | Г                                                                                      | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,53 (дд, $J$ = 3,0, 1,5 Гц, 2H), 8,36 (д, $J$ = 2,0 Гц, 1H), 7,96 (д, $J$ = 2,0 Гц, 1H), 7,12 (д, $J$ = 6,0 Гц, 2H), 5,62 (с, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,20 (с, 3H); ESI $m/z$ 320 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                             | 98,9             |
| 75                 | 1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-амин              |           | Е                                                                                      | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 6,70 (с, 1H), 6,44 (д, $J$ = 1,0 Гц, 1H), 4,08 (д, $J$ = 6,5 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,30-1,19 (м, 1H), 0,62-0,53 (м, 2H), 0,45-0,40 (м, 2H). ESI $m/z$ 297 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                       | >99              |
| 76                 | 3,5-диметил-4-(2-метил-1-((5-метилтиофен-2-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)изоксазол       |           | Г                                                                                      | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,34 (д, $J$ = 2,1 Гц, 1H), 8,09 (д, $J$ = 2,1 Гц, 1H), 7,04 (д, $J$ = 3,6 Гц, 1H), 6,66 (дд, $J$ = 2,1, 1,2 Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,34 (д, $J$ = 0,6 Гц, 3H), 2,27 (с, 3H); ESI $m/z$ 339 $[\text{M} + \text{H}]^+$ . | 98,1             |
| 77                 | 4-(1-((5-хлортиофен-2-ил)метил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол        |           | Г                                                                                      | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,35 (д, $J$ = 2,1 Гц, 1H), 8,12 (д, $J$ = 2,1 Гц, 1H), 7,13 (д, $J$ = 3,6 Гц, 1H), 7,02 (д, $J$ = 3,6 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,27 (с, 3H); ESI $m/z$ 359 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                   | 96,3             |
| 78                 | 5-((6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)тиофен-2-карбонитрил |           | Г                                                                                      | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,36 (д, $J$ = 2,0 Гц, 1H), 8,11 (д, $J$ = 2,0 Гц, 1H), 7,87 (д, $J$ = 4,0 Гц, 1H), 7,31 (д, $J$ = 4,0 Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,26 (с, 3H); ESI $m/z$ 350 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                   | >99              |

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                             | Структура | Общая методика                                             | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                        | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 79                 | 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин 4-оксид     |           | Л                                                          | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,28 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,49-7,45 (м, 2H), 7,13-7,07 (м, 2H), 6,00 (с, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,32 (с, 3H); ESI MS m/z 339 [M + H] <sup>+</sup>                                                    | >99              |
| 80                 | 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил ацетат |           | Л: с применением Примера 59 в качестве исходного материала | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,34 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,43-7,38 (м, 2H), 7,12-7,06 (м, 2H), 5,46 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI MS m/z 381 [M + H] <sup>+</sup>                                                      | >99              |
| 81                 | 1-бензил-6-(1,4-диметил-1H-пирозол-5-ил)-2-метил-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол        |           | Е                                                          | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,04 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,37-7,29 (м, 4H), 7,23-7,21 (м, 2H), 5,6 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 1,93 (с, 3H); ESI m/z 362 [M + H] <sup>+</sup> .                              | 99               |
| 82                 | 1-бензил-6-(1,4-диметил-1H-пирозол-5-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-амин         |           | Е                                                          | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,36-7,27 (м, 4H), 7,20-7,17 (м, 2H), 6,62 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,30 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 5,36 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 1,89 (с, 3H); ESI m/z 332 [M + H] <sup>+</sup> .               | 98,4             |
| 83                 | 4-(1-(4-хлорбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол     |           | Г                                                          | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,34 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,24 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 5,55 (с, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,22 (с, 3H); ESI m/z 353 [M + H] <sup>+</sup> .               | >99              |
| 84                 | 4-((6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)фенол |           | Г                                                          | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,45 (с, 1H), 8,31 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 6,71 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 5,39 (с, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,22 (с, 3H); ESI m/z 335 [M + H] <sup>+</sup> . | >99              |

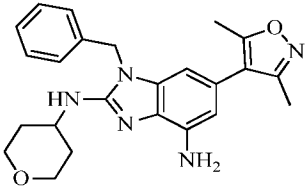
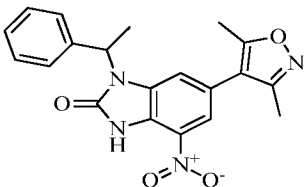
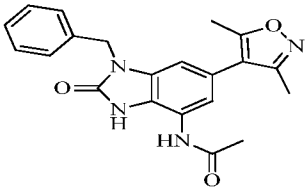
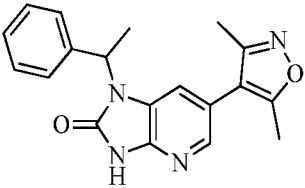
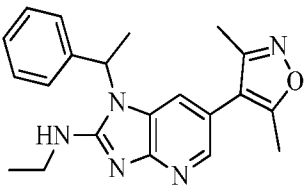
| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                     | Структура | Общая методика                                                             | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                            | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 85                 | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбонитрил            |           | Нет общей методики                                                         | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,63 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,38-7,27 (м, 3H), 7,19-7,14 (м, 2H), 5,57 (с, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI m/z 343 [M + H] <sup>+</sup> .                                   | >99              |
| 86                 | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-карбонитрил |           | И: с применением 2-амино-5-бромбензонитрила в качестве исходного материала | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,38-7,25 (м, 6H), 7,10 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,09 (с, 3H); ESI m/z 345 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                              | >99              |
| 87                 | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-морфолино-1H-бензо[d]имидазол-4-амин               |           | 3                                                                          | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,35-7,27 (м, 3H), 7,18-7,15 (м, 2H), 6,36 (с, 1H), 6,23 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,29 (уш.с, 2H), 3,83 (т, J = 4,5 Гц, 4H), 3,25 (уш.с, 4H), 2,27 (с, 3H), 2,13 (с, 3H); ESI m/z 404 [M + H] <sup>+</sup> . | >99              |
| 88                 | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбонитрил               |           | Нет общей методики                                                         | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,55 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,41-7,40 (м, 3H), 7,20-7,15 (м, 2H), 5,42 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI MS m/z 329 [M + H] <sup>+</sup> .                                                        | >99              |
| 89                 | 4-(1-бензил-3-хлор-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол                      |           | Нет общей методики                                                         | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,49 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,38-7,36 (м, 3H), 7,18-7,16 (м, 2H), 5,36 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI MS m/z 338 [M + H] <sup>+</sup> .                                                        | >99              |
| 90                 | 4-амино-1-(4-хлорбензил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он         |           | Д                                                                          | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,36-7,28 (м, 4H), 6,40 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 6,25 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); ВЭЖХ >99%, tR = 13,4 мин; ESI m/z 369 [M + H] <sup>+</sup> .                                          | >99              |

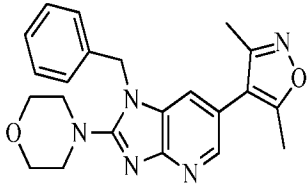
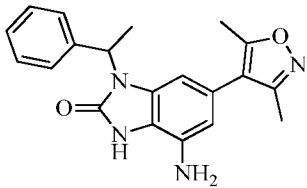
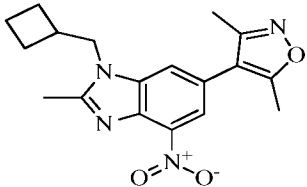
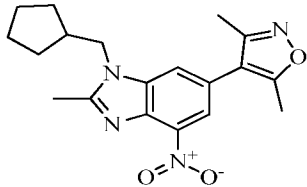
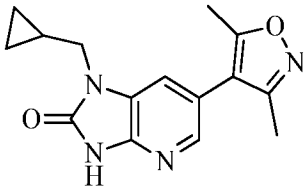
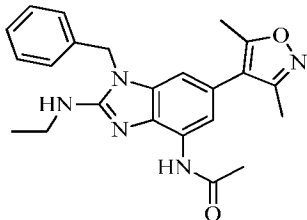
| Типовое соединение | Химическое наименование                                                             | Структура | Общая методика | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 91                 | 1-(4-хлорбензил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он |           | Д              | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,80 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 7,40-7,35 (м, 4H), 7,24 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ВЭЖХ 98,7%, tR = 16,5 мин; ESI m/z 399 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                                     | 98,7             |
| 92                 | 4-(1-бензил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол                    |           | А              | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,55 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,38 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 8,27 (дд, J = 1,8 Гц, 1,0 Гц, 1H), 7,32-7,26 (м, 5H), 5,72 (с, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,27 (с, 3H); ESI m/z 305 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                           | 98,7             |
| 93                 | 4-(1-(4-хлорбензил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол            |           | А              | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,48 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,33-7,30 (м, 2H), 7,19-7,16 (м, 2H), 5,60 (с, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,22 (с, 3H); ESI m/z 374 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                                           | 98,8             |
| 94                 | 1-бензил-2-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-амин             |           | Т              | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,39 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,33 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 7,26 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 6,76 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,44 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,22 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,36 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,31 (с, 3H); ESI m/z 318 [M + H] <sup>+</sup> . | >99              |
| 95                 | 4-(1-(3,4-дихлорбензил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол |           | Г              | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,35 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,61 - 7,59 (м, 2H), 7,13 (дд, J = 8,5, 2,0 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,22 (с, 3H); ESI m/z 387 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                              | >99              |
| 96                 | 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-4-амин    |           | Й              | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,39-7,28 (м, 5H), 6,24 (с, 1H), 6,15 (с, 1H), 5,86 (к, J = 6,9 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,86 (д, J = 6,9 Гц, 3H); ESI m/z 347 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                    | >99              |



| Типовое соединение | Химическое наименование                                                              | Структура | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                           | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 97                 | 2-(ацетидин-1-ил)-1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-амин  |           | 3                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,34-7,17 (м, 5H), 6,38 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,27 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 5,02 (с, 2H), 4,08 (т, J = 7,5 Гц, 4H), 2,34-2,24 (м, 5H), 2,12 (с, 3H); ESI m/z 374 [M + H] <sup>+</sup> .                                    | 98,8             |
| 98                 | 3,5-диметил-4-(1-(тиофен-3-илметил)-1Н-пироло[4,3-b]пиридин-6-ил)изоксазол           |           | A                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,48 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,34-7,32 (м, 1H), 7,23-7,21 (м, 1H), 6,97 (дд, J = 5,0 Гц, 1,3 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,23 (с, 3H); ESI m/z 311 [M + H] <sup>+</sup> .                           | >99              |
| 99                 | N-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)ацетамид     |           | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,2 (с, 1H), 8,32 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,97 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,32-7,25 (м, 5H), 5,45 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); ESI MS m/z 361 [M + H] <sup>+</sup> .                                    | 96,7             |
| 100                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-3-амин               |           | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,18 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,33-7,21 (м, 5H), 7,06 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,21 (с, 3H); ESI MS m/z 319 [M + H] <sup>+</sup> .                                                  | 84,2             |
| 101                | 1-(3,4-дихлорбензил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он |           | П                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 11,83 (с, 1H), 7,92 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 8,5, 2,0 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,19 (с, 3H); ESI m/z 389 [M + H] <sup>+</sup> . | >99              |
| 102                | 1-(4-хлорбензил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-индазол-4-амин                     |           | B                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,14 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,38-7,34 (м, 2H), 7,28-7,24 (м, 2H), 6,69 (с, 1H), 6,12 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 5,94 (с, 2H), 5,53 (с, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,20 (с, 3H); ESI m/z 353 [M + H] <sup>+</sup> .                                  | >99              |

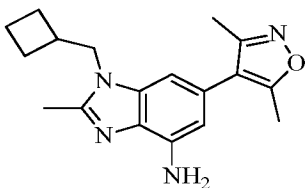
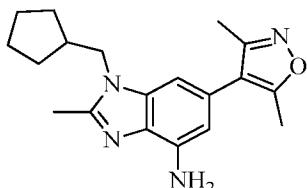
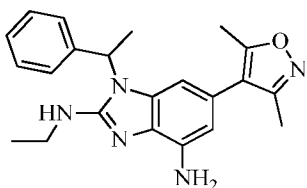
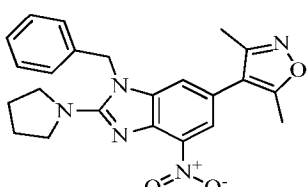
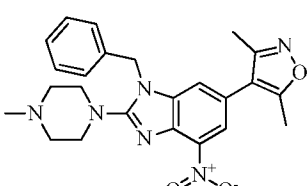
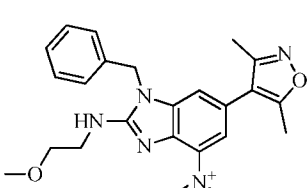
| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                | Структура | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Числота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 103                | 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-метоксибензил)-4-нитро-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-он |           | Д                  | <sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,78 (д, J = 1,5 Гц, 1Н), 7,31 (д, J = 8,7 Гц, 2Н), 7,23 (д, J = 1,5 Гц, 1Н), 6,90 (д, J = 8,7 Гц, 2Н), 5,09 (с, 2Н), 3,75 (с, 3Н), 2,32 (с, 3Н), 2,14 (с, 3Н); ESI m/z 395 [M + H] <sup>+</sup> .                                                | >99              |
| 104                | 4-амино-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-метоксибензил)-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-он |           | Д                  | <sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,26 (д, J = 8,6 Гц, 2Н), 6,87 (д, J = 8,6 Гц, 2Н), 6,39 (д, J = 1,4 Гц, 1Н), 6,26 (д, J = 1,4 Гц, 1Н), 4,97 (с, 2Н), 3,74 (с, 3Н), 2,28 (с, 3Н), 2,12 (с, 3Н); ВЭЖХ 93,0%, tR = 12,2 мин; ESI m/z 365 [M + H] <sup>+</sup> .                     | 93,0             |
| 105                | 1-(4-хлорбензил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3Н)-он       |           | П                  | <sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 11,81 (с, 1Н), 7,91 (д, J = 1,5 Гц, 1Н), 7,45 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,43-7,39 (м, 4Н), 5,04 (с, 2Н), 2,35 (с, 3Н), 2,17 (с, 3Н); ESI m/z 355 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                              | >99              |
| 106                | 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(тиофен-2-илметил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3Н)-он   |           | П                  | <sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 11,77 (с, 1Н), 7,91 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,57 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,44 (дд, J = 5,0, 1,0 Гц, 1Н), 7,26 (дд, J = 3,5, 1,0 Гц, 1Н), 6,97 (дд, J = 5,0, 3,5 Гц, 1Н), 5,24 (с, 2Н), 2,39 (с, 3Н), 2,21 (с, 3Н); ESI m/z 327 [M + H] <sup>+</sup> . | 98,6             |
| 107                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-этил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин          |           | О                  | <sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,95 (д, J = 1,5 Гц, 1Н), 7,37-7,31 (м, 4Н), 7,28-7,23 (м, 3Н), 5,30 (с, 2Н), 3,51-4,53 (м, 2Н), 2,33 (с, 3Н), 2,14 (с, 3Н), 1,23 (т, J = 7,0 Гц, 3Н); ESI m/z 348 [M + H] <sup>+</sup> .                                                       | >99              |
| 108                | 3,5-диметил-4-(2-метил-1-фенилэтил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)изоксазол            |           | Нет общей методики | <sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,27 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,44 (д, J = 2,0 Гц, 1Н), 7,40-7,36 (м, 4Н), 7,33-7,30 (м, 1Н), 6,01 (к, J = 7,0 Гц, 1Н), 2,70 (с, 3Н), 2,26 (с, 3Н), 2,06 (с, 3Н), 1,93 (д, J = 7,0 Гц, 3Н); ESI m/z 333 [M + H] <sup>+</sup> .                      | 97,7             |

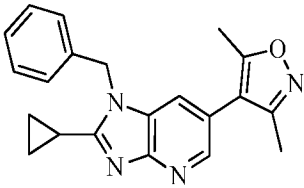
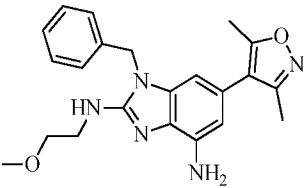
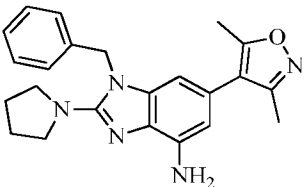
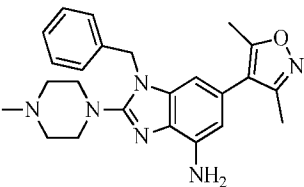
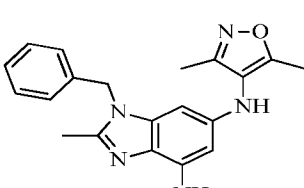
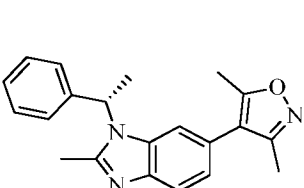
| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                             | Структура                                                                           | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 109                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2,4-диамин |    | 3                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,34-7,21 (м, 5H), 6,48 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,29 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,21 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,89 (дд, J = 11,4, 2,7 Гц, 2H), 3,42 (td, J = 11,4, 2,7 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,11 (с, 3H); 1,98 (дд, J = 12,3, 2,7 Гц, 2H), 1,62-1,49 (м, 2H); ESI m/z 418 [M + H] <sup>+</sup> . | >99              |
| 110                | 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он                  |   | Н                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,75 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 7,38 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 7,31 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,88 (к, J = 7,1 Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,91 (д, J = 7,2 Гц, 3H); ESI m/z 377 [M - H] <sup>+</sup> .                                                                                   | >99              |
| 111                | N-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)ацетамид      |  | М                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,78 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 7,60-7,46 (м, 5H), 7,28 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,27 (с, 3H); ESI m/z 377 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                                                                       | 98,8             |
| 112                | 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-фенилэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он                     |  | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 11,78 (с, 1H), 7,87 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 7,36 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 7,29 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,72 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,84 (д, J = 7,0 Гц, 3H); ESI m/z 335 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                  | >99              |
| 113                | 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-этил-1-(1-фенилэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин                |  | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,90 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,40-7,28 (м, 6H), 6,81 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,84 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 3,54-3,48 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,83 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,27 (т, J = 7,0 Гц, 3H); ESI m/z 362 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                               | >99              |

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                   | Структура                                                                           | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                         | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 114                | 4-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)морфолин          |    | O                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,24 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,41-7,34 (м, 3H), 7,15 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 7,06 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,83 (т, J = 4,5 Гц, 4H), 3,50 (т, J = 4,5 Гц, 4H), 2,29 (с, 3H), 2,11 (с, 3H); ESI m/z 390 [M + H] <sup>+</sup> .   | >99              |
| 115                | 4-амино-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он        |    | H                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,42-7,32 (м, 4H), 7,26 (т, J = 6,9 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,78 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,86 (д, J = 7,2 Гц, 3H); ESI m/z 349 [M + H] <sup>+</sup> .                                         | >99              |
| 116                | 4-(1-(циклобутилметил)-2-метил-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол     |   | E                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,09 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 4,37 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 2,80-2,75 (м, 1H), 2,67 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,94 (с, 3H), 1,95-1,90 (м, 2H), 1,86-1,77 (м, 4H); ESI m/z 341 [M + H] <sup>+</sup> .               | >99              |
| 117                | 4-(1-(циклопентилметил)-2-метил-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол    |  | E                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,06 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 4,29 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,37 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 1,71-1,58 (м, 4H), 1,57-1,47 (м, 2H), 1,33-1,27 (м, 2H); ESI m/z 355 [M + H] <sup>+</sup> . | >99              |
| 118                | 1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он      |  | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,90 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 3,81 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,31-1,20 (м, 1H), 0,60-0,53 (м, 2H), 0,44-0,38 (м, 2H). ESI m/z 285 [M + H] <sup>+</sup> .                               | >99              |
| 119                | N-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(этиламино)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)ацетамид |  | M                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,37(с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,35-7,20 (м, 5H), 6,93 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,57-3,48 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,23 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ESI m/z 404 [M + H] <sup>+</sup> .     | 99,0             |

| Типо-<br>вое<br>соеди-<br>нение | Химическое<br>наименование                                                                 | Структура | Общая<br>методика  | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Чис-<br>тота<br>ВЭЖХ<br>(%) |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 120                             | N-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)ацетамид       |           | М                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,64 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,37-7,27 (м, 5H), 7,11 (с, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,65 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,43 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ESI m/z 405 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                        | >99                         |
| 121                             | 4-(1-бензил-4-бром-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол                  |           | Ж                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,40-7,25 (м, 5H), 7,15 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 5,51 (с, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ESI m/z 396 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                                                                                              | >99                         |
| 122                             | 3-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-этил-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он                 |           | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,37 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 7,33 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,26 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 8,0, 1,5 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,94 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,26 (т, J = 7,0 Гц, 3H); ESI m/z 348 [M + H] <sup>+</sup> . | 94,6                        |
| 123                             | 4-(2-(ацетидин-1-ил)-1-бензил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол          |           | О                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,07 (с, 1H), 7,43-7,37 (м, 3H), 7,13 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 7,05 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,49 (т, J = 7,0 Гц, 4H), 2,54 (квин, J = 7,5 Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,10 (с, 3H); ESI m/z 360 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                         | >99                         |
| 124                             | 1-(5-хлортиофен-2-ил)метил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он |           | П                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 11,81 (с, 1H), 7,92 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 6,99 (с, J = 4,0 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,22 (с, 3H); ESI m/z 361 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                                | >99                         |
| 125                             | (S)-3,5-диметил-4-(2-метил-4-нитро-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)изоксазол      |           | Р                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,87 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,42-7,30 (м, 6H), 6,11 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,94 (д, J = 6,9 Гц, 3H); ESI MS m/z 377 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                                                   | >99                         |

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                       | Структура | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 126                | (R)-3,5-диметил-4-(2-метил-4-нитро-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)изоксазол         |           | Р                  | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 7,87 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,42-7,30 (м, 6H), 6,11 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,94 (д, J = 6,9 Гц, 3H); ESI MS m/z 377 [M + H] $^+$ .                                                                        | 98,3             |
| 127                | 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-этил-4-нитро-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин       |           | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, CD $_3$ OD) $\delta$ 7,70 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,45-7,30 (м, 5H), 6,72 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,86 (к, J = 7,0 Гц, 1H), 3,72 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,90 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,36 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ESI m/z 406 [M + H] $^+$ .             | 96,3             |
| 128                | 4-(1-бензил-2-этил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол                        |           | Г                  | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, CDCl $_3$ ) $\delta$ 8,42 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,39-7,33 (м, 3H), 7,30 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,10-7,09 (м, 2H), 5,41 (с, 2H), 3,08 (к, J = 7,5 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,51 (т, J = 7,5 Гц, 3H); ESI m/z 333 [M + H] $^+$ .                                | >99              |
| 129                | 4-амино-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-гидроксibenзил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он       |           | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, CD $_3$ OD) $\delta$ 7,17 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 6,72 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 6,39 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,26 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 2,28 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); ESI m/z 351 [M + H] $^+$ .                                                                      | >99              |
| 130                | N-(2-(ацетидин-1-ил)-1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)ацетамид |           | М                  | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 7,69 (с, 1H), 7,36-7,16 (м, 6H), 6,92 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,18 (т, J = 7,5 Гц, 4H), 2,35-2,27 (м, 5H), 2,15 (с, 3H), 2,14 (с, 3H); ESI m/z 416 [M + H] $^+$ .                                                                                | 98,2             |
| 131                | 1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-этил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин     |           | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, CDCl $_3$ ) $\delta$ 7,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 3,98 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 3,57 (к, J = 7,0 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,30 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 1,29-1,19 (м, 1H), 0,59-0,52 (м, 2H), 0,45-0,39 (м, 2H). ESI m/z 312 [M + H] $^+$ . | >99              |

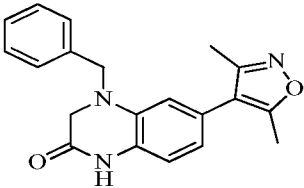
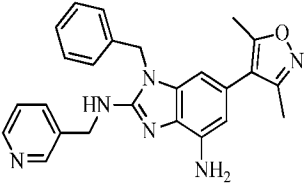
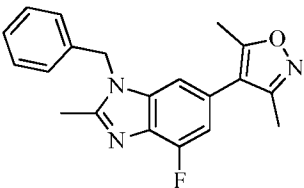
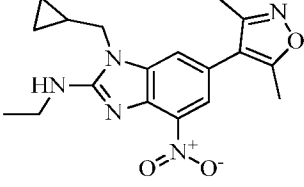
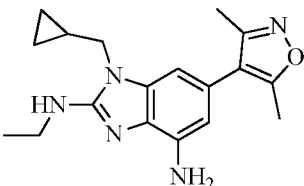
| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                      | Структура                                                                           | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 132                | 1-(циклобутилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-амин         |    | Е                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 6,70 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,43 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 4,18 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 2,85-2,79 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,06-1,98 (м, 2H), 1,94-1,82 (м, 4H); ESI m/z 311 [M + H] <sup>+</sup> .                           | 98,5             |
| 133                | 1-(циклопентилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-амин        |    | Е                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 6,69 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,44 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 4,10 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,50-2,40 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,80-1,65 (м, 4H), 1,64-1,55 (м, 2H), 1,42-1,28 (м, 2H); ESI m/z 325 [M + H] <sup>+</sup> .        | >99              |
| 134                | 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N2-этил-1-(1-фенилэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-2,4-диамин         |   | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,40-7,25 (м, 5H), 6,31 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,92 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,72 (к, J = 6,9 Гц, 1H), 3,53 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,86 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,33 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ESI m/z 376 [M + H] <sup>+</sup> . | >99              |
| 135                | 4-(1-бензил-4-нитро-2-(пирролидин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол       |  | 3                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,74 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,37-7,24 (м, 3H), 7,15-7,12 (м, 2H), 5,60 (с, 2H), 3,69 (т, J = 6,9 Гц, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,92-1,88 (м, 4H); ESI m/z 418 [M + H] <sup>+</sup> .                         | 96,8             |
| 136                | 4-(1-бензил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-нитро-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол |  | 3                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,82 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,37-7,28 (м, 3H), 7,22-7,19 (м, 2H), 5,45 (с, 2H), 3,40 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 2,45 (т, J = 4,5 Гц, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,13 (с, 3H); ESI m/z 447 [M + H] <sup>+</sup> .    | 98,5             |
| 137                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(2-метоксиэтил)-4-нитро-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин  |  | 3                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,84 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,36-7,25 (м, 5H), 5,41 (с, 2H), 3,73-3,67 (м, 2H), 3,61-3,57 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ESI m/z 422 [M + H] <sup>+</sup> .           | 97,4             |

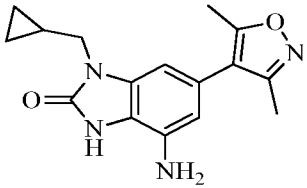
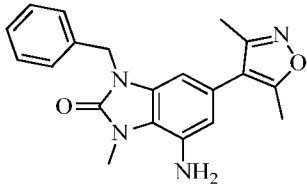
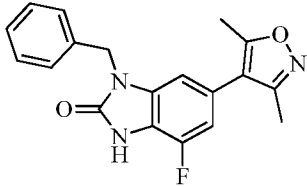
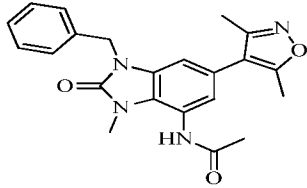
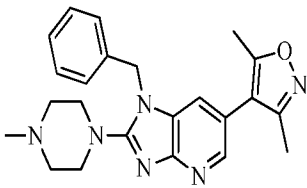
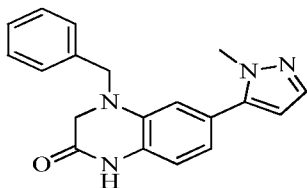
| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                     | Структура                                                                           | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 138                | 4-(1-бензил-2-циклопропил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол               |    | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,29 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,30-7,28 (м, 3H), 5,67 (с, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,37-2,35 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,13-1,11 (м, 4H); ESI m/z 345 [M + H] <sup>+</sup> .                                             | >99              |
| 139                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N2-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2,4-диамин    |    | 3                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,33-7,20 (м, 5H), 6,76 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 6,32 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,21 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,84 (с, 2H), 3,56 (с, 4H), 3,28 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,11 (с, 3H); ESI m/z 392 [M + H] <sup>+</sup> .                                  | 97,5             |
| 140                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(пирролидин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-амин       |   | 3                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,34-7,24 (м, 3H), 7,18-7,15 (м, 2H), 6,35 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,28 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,98 (с, 2H), 3,47 (т, J = 6,9 Гц, 4H), 2,29 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,88-1,84 (м, 4H); ESI m/z 388 [M + H] <sup>+</sup> .                        | >99              |
| 141                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-амин |  | 3                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,34-7,20 (м, 5H), 6,35 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,29 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 3,14 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 2,50 (т, J = 4,5 Гц, 4H), 2,27 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,10 (с, 3H); ESI m/z 417 [M + H] <sup>+</sup> .                      | 97,8             |
| 142                | 1-бензил-N6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4,6-диамин              |  | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,31 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 7,25 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 6,69 (с, 1H), 5,73 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,60 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 5,05 (с, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,92 (с, 3H); ESI m/z 348 [M + H] <sup>+</sup> . | >99              |
| 143                | (S)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-4-амин        |  | P                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,39-7,26 (м, 5H), 6,23 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,14 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,86 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,86 (д, J = 6,9 Гц, 3H); ESI MS m/z 347 [M + H] <sup>+</sup> .                                 | >99              |



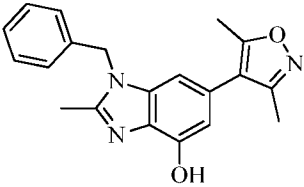
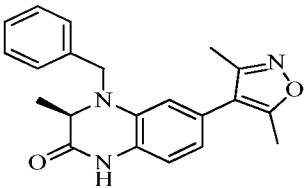
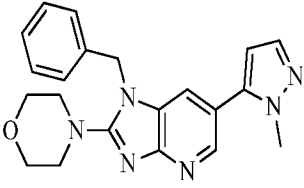
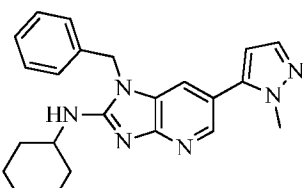
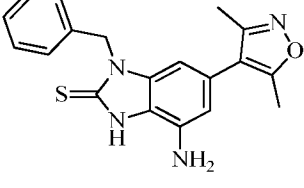
| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                         | Структура | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 144                | (R)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-4-амин            |           | Р                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,39-7,26 (м, 5H), 6,23 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,14 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,86 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,86 (д, J = 6,9 Гц, 3H); ESI MS m/z 347 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                          | >99              |
| 145                | 1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он         |           | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,82 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 3,87 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,30-1,18 (м, 1H), 0,60-0,52 (м, 2H), 0,47-0,43 (м, 2H). ESI m/z 329 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                               | >99              |
| 146                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин                  |           | О                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,96 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,40-7,36 (уш.с, 1H), 7,35-7,31 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 3H), 5,29 (с, 2H), 3,00 (д, J = 4,6 Гц, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ESI m/z 334 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                            | >99              |
| 147                | N,1-добензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-2-амин                   |           | 3                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,25 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,39-7,22 (м, 10H), 5,44 (с, 2H), 4,77 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI m/z 454 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                                                  | 97,9             |
| 148                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-N-(пиридин-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин |           | 3                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,65 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,47 (дд, J = 4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,30 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,81 (дт, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,38-7,21 (м, 6H), 5,42 (с, 2H), 4,76 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI m/z 455 [M + H] <sup>+</sup> . | 98,5             |
| 149                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-2-амин               |           | 3                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,68-7,66 (м, 2H), 7,45 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,37-7,22 (м, 5H), 5,37 (с, 2H), 3,06 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI m/z 378 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                                                            | >99              |

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                             | Структура | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 150                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-метил-4-нитро-1Н-бензо[d]имидазол-2(3H)-он |           | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,48 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 5H), 6,84 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,09 (с, 3H); ESI $m/z$ 379 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                                                                              | >99              |
| 151                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2,4-диамин      |           | 3                  | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 7,33-7,20 (м, 5H), 6,63 (уш.с, 1H), 6,32 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,86 (с, 2H), 2,94 (д, $J = 4,5$ Гц, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); ESI $m/z$ 348 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                                                           | >99              |
| 152                | N2,1-дibenзил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2,4-диамин          |           | 3                  | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 7,37-7,22 (м, 11H), 6,35 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,65 (д, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); ESI $m/z$ 424 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                                                                           | >99              |
| 153                | N,1-дibenзил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин          |           | О                  | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 7,98-7,95 (м, 2H), 7,44 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,36-7,24 (м, 10H), 5,37 (с, 2H), 4,68 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ESI $m/z$ 410 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                                                                      | >99              |
| 154                | 1-бензил-2-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин               |           | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 8,48 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,35 (т, $J = 7,0$ Гц, 2H), 7,29 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 6,46 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,60 (с, 3H); ESI $m/z$ 304 $[\text{M} + \text{H}]^+$ . | 99,0             |
| 155                | N-(1-бензил-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол-4-амин      |           | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO-d}_6$ ) $\delta$ 7,88 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 3H), 7,27 (т, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 6,71 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,92 (с, 3H); ESI $m/z$ 334 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                    | >99              |

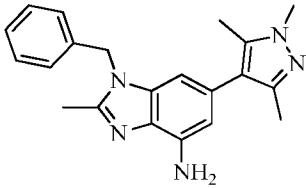
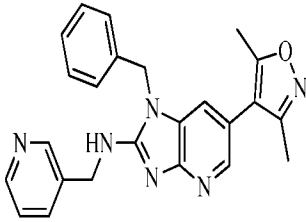
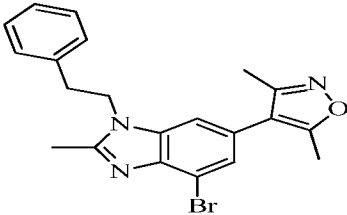
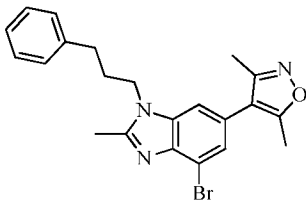
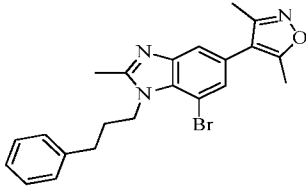
| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                      | Структура                                                                           | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 156                | 4-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3,4-дигидрохинон-2(1H)-он                             |    | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,58 (с, 1H), 7,38-7,34 (м, 4H), 7,30-7,23 (м, 1H), 6,87 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,65 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 4,46 (с, 2H), 3,86 (с, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,97 (с, 3H); ESI $m/z$ 334 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                                             | >99              |
| 157                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N2-(пиридин-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-2,4-диамин |    | 3                  | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,62 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,44 (дд, $J = 4,8, 1,5$ Гц, 1H), 7,78 (дт, $J = 7,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,35-7,20 (м, 7H), 6,35 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 6,22 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,87 (с, 2H), 4,64 (д, $J = 5,7$ Гц, 2H), 2,29 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); ESI $m/z$ 425 $[\text{M} + \text{H}]^+$ . | 97,9             |
| 158                | 4-(1-бензил-4-фтор-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол                    |   | P                  | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 7,38-7,26 (м, 4H), 7,22-7,19 (м, 2H), 7,03 (дд, $J = 11,7, 1,2$ Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,19 (с, 3H); ESI MS $m/z$ 336 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                                                                                            | >99              |
| 159                | 1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-этил-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-2-амин |  | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7,78 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 4,03 (д, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,67 (к, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,33 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,30-1,18 (м, 1H), 0,60-0,52 (м, 2H), 0,47-0,41 (м, 2H). ESI $m/z$ 356 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                           | >99              |
| 160                | 1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N2-этил-1H-бензо[d]имидазол-2,4-диамин    |  | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 6,49 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 6,37 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 3,88 (д, $J = 6,5$ Гц, 2H), 3,48 (к, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,30 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,28-1,18 (м, 1H), 0,53-0,48 (м, 2H), 0,40-0,35 (м, 2H). ESI $m/z$ 326 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                    | >99              |

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                                | Структура                                                                           | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Числота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 161                | 4-амино-1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-он                |    | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 6,49 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,42 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 3,75 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,28-1,18 (м, 1H), 0,56-0,48 (м, 2H), 0,44-0,39 (м, 2H). ESI m/z 299 [M + H] <sup>+</sup> .                                            | 97,4             |
| 162                | 4-амино-1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-он                    |    | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,36-7,24 (м, 5H), 6,40 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,39 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,99 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); ESI m/z 349 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                | >99              |
| 163                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фтор-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-он                             |   | И                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 11,7 (с, 1H), 7,39-7,27 (м, 5H), 6,96 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,14 (с, 3H); ESI MS m/z 338 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                       | 90,3             |
| 164                | N-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)ацетамид |  | М                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,77 (с, 1H), 7,41-7,24 (м, 5H), 7,03 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 3,46 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,08 (с, 3H); ESI m/z 391 [M + H] <sup>+</sup> .                                                  | >99              |
| 165                | 4-(1-бензил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол              |  | О                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,17 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 2H), 7,29-7,25 (м, 1H), 7,22-7,19 (м, 2H), 5,36 (с, 2H), 3,35-3,32 (м, 4H), 2,46-2,44 (м, 4H), 2,32 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,14 (с, 3H); ESI m/z 403 [M + H] <sup>+</sup> .  | >99              |
| 166                | 4-бензил-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1Н)-он                                    |  | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,62 (с, 1H), 7,37-7,33 (м, 5H), 7,29-7,25 (м, 1H), 6,90 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 7,9, 1,8 Гц, 1H), 6,70 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,18 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,58 (с, 3H); ESI m/z 319 [M + H] <sup>+</sup> . | >99              |

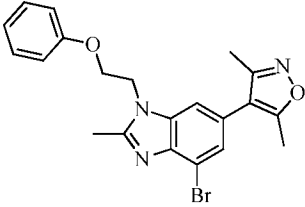
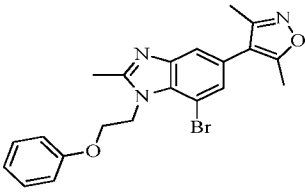
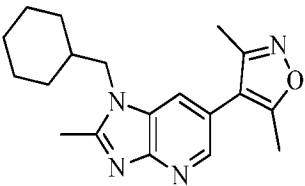
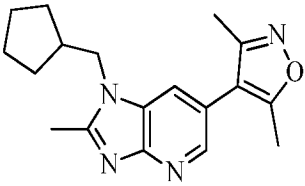
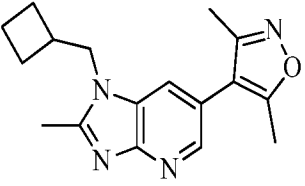
| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                             | Структура | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Числота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 167                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(2-метоксиэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин            |           | О                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,95 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,40 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 3H), 5,32 (с, 2H), 3,64-3,59 (м, 2H), 3,58-3,55 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ESI m/z 378 [M + H] <sup>+</sup> .                    | >99              |
| 168                | 4-(1-бензил-2-метил-4-(метилсульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол               |           | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,75 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 3H), 7,24 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,11-7,08 (м, 2H), 5,39 (с, 2H), 3,54 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI m/z 396 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                 | 92,3             |
| 169                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин        |           | О                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,50-8,46 (м, 2H), 8,08 (т, J = 5,9 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,40-7,25 (м, 7H), 5,40 (с, 2H), 4,69 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI m/z 411 [M + H] <sup>+</sup> .                                       | 98,0             |
| 170                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин |           | О                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,96 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,37-7,22 (м, 6H), 5,35 (с, 2H), 4,14-3,98 (м, 1H), 3,95-3,86 (м, 2H), 3,50-3,38 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,00-1,91 (м, 2H), 1,68-1,50 (м, 2H); ESI m/z 404 [M + H] <sup>+</sup> .               | >99              |
| 171                | 1-бензил-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он                              |           | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 11,87 (с, 1H), 8,04 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 1,5, 1H), 7,46 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 7,34 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 7,27 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 6,37 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 3,77 (с, 3H); ESI m/z 306 [M + H] <sup>+</sup> . | >99              |
| 172                | (S)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он              |           | Н                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,1 (с, 1H), 7,68 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,45-7,29 (м, 5H), 7,13 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,79 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,88 (д, J = 7,2 Гц, 3H); ESI MS m/z 379 [M + H] <sup>+</sup> .                                                       | >99              |

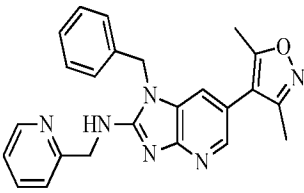
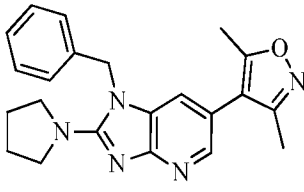
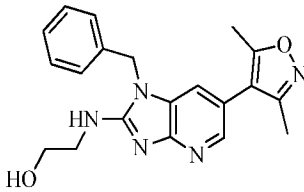
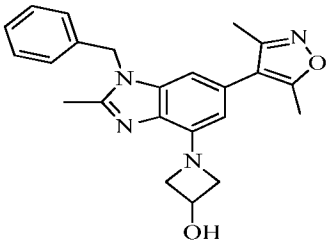
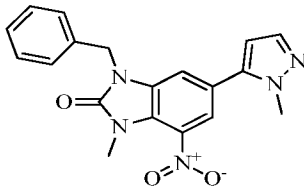
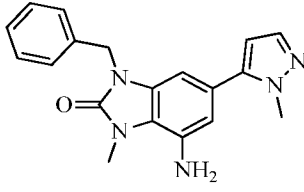
| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                           | Структура                                                                           | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Числота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 173                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ол                           |    | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,84 (с, 1H), 7,33 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 7,26 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 6,86 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 6,47 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ESI m/z 334 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                                                                 | >99              |
| 174                | (R)-4-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-метил-3,4-дигидрохинокалин-2(1H)-он                  |    | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,53 (с, 1H), 7,37-7,32 (м, 4H), 7,26-7,23 (м, 1H), 6,88 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,66 (дд, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 6,42 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 4,54 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,37 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 3,98 (к, J = 6,7 Гц, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,93 (с, 3H), 1,12 (д, J = 6,7 Гц, 3H); ESI m/z 348 [M + H] <sup>+</sup> .                                                          | 98,7             |
| 175                | 4-(1-бензил-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)морфолин                    |  | О                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,33 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,34 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 7,27 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 6,38 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 3,76 (с, 3H), 3,72 (т, J = 4,5 Гц, 4H), 3,34 (т, J = 4,5 Гц, 4H); ESI m/z 375 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                   | 95,6             |
| 176                | 1-бензил-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин |  | О                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,10 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,33 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 7,28-7,21 (м, 4H), 6,32 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,11-4,04 (м, 1H), 3,91 (дд, J = 10,0, 2,0 Гц, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,44 (тд, J = 12,0, 2,0 Гц, 2H), 1,96 (дд, J = 12,5, 2,0 Гц, 2H), 1,60 (кд, J = 12,0, 4,0 Гц, 2H); ESI m/z 389 [M + H] <sup>+</sup> . | >99              |
| 177                | 4-амино-1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-тион                     |  | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,56 (с, 1H), 7,45-7,42 (м, 2H), 7,34-7,25 (м, 3H), 6,44 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,39 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,44 (с, 4H), 2,29 (с, 3H), 2,11 (с, 3H); ESI m/z 351 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                                                                                                                      | 98,6             |

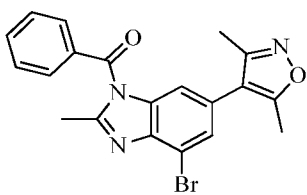
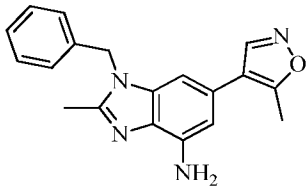
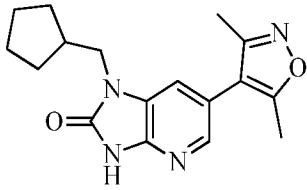
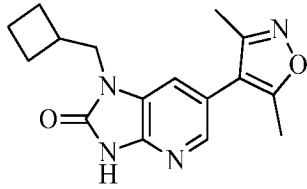
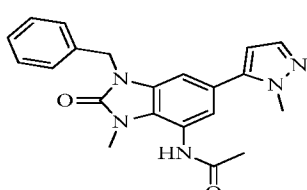
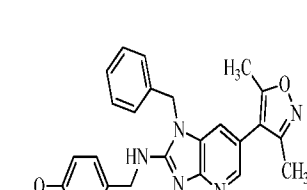
| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                  | Структура | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                              | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 178                | (S)-4-амино-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он   |           | Н                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,5 (с, 1H), 7,41-7,26 (м, 5H), 6,24 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,97 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,65 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,79 (д, J = 7,2 Гц, 3H); ESI MS m/z 349 [M + H] <sup>+</sup> .               | >99              |
| 179                | (R)-4-амино-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он   |           | Н                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,5 (с, 1H), 7,41-7,26 (м, 5H), 6,24 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,97 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,65 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,79 (д, J = 7,2 Гц, 3H); ESI MS m/z 349 [M + H] <sup>+</sup> .               | >99              |
| 180                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он         |           | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 11,89 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,38-7,24 (м, 3H), 7,17-7,14 (м, 2H), 5,26 (с, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,99 (с, 3H); ESI m/z 335 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                          | 94,3             |
| 181                | 4-(1-бензил-2,7-диметил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол              |           | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,23 (с, 1H), 7,37-7,31 (м, 3H), 6,95-6,92 (м, 2H), 5,58 (с, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,06 (с, 3H); ESI m/z 333 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                             | 98,7             |
| 182                | 4-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)морфолин      |           | Й                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,31-7,29 (м, 3H), 7,07-7,04 (м, 2H), 6,61 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,42 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,00 (т, J = 4,5 Гц, 4H), 3,58 (т, J = 4,5 Гц, 4H), 2,58 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,18 (с, 3H); ESI m/z 403 [M + H] <sup>+</sup> . | >99              |
| 183                | 1-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)ацетидин-2-он |           | Й                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,75 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,35-7,29 (м, 3H), 7,07-7,05 (м, 2H), 6,72 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,32 (т, J = 4,5 Гц, 2H), 3,22 (т, J = 4,5 Гц, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,19 (с, 3H); ESI m/z 387 [M + H] <sup>+</sup> . | >99              |

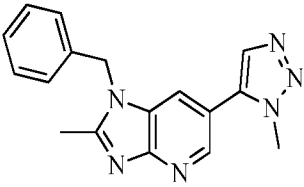
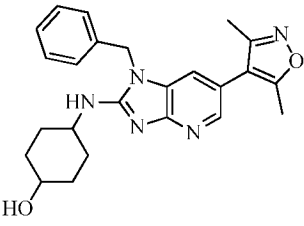
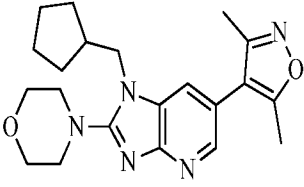
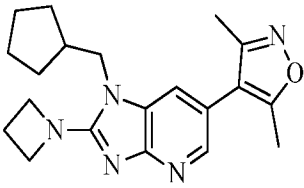
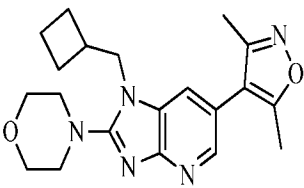
| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                      | Структура                                                                           | Общая методика | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Числота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 184                | 1-бензил-2-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-амин               |    | T              | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,35-7,16 (м, 5H), 6,40 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 6,23 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 5,18 (с, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,04 (с, 3H); ESI MS m/z 346 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                      | >99              |
| 185                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(пиридин-3-илметил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин |    | O              | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,60 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 8,46 (дд, J = 4,7 Гц, 1,6 Гц, 1H), 8,08-8,01 (м, 1H), 7,97 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,48 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,38-7,20 (м, 6H), 5,36 (с, 2H), 4,69 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI m/z 411 [M + H] <sup>+</sup> .      | >99              |
| 186                | 4-(4-бром-2-метил-1-фенэтил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол                   |   | Ж              | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,51 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,25-7,17 (м, 3H), 7,10 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 4,45 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,03 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,23 (с, 3H); ESI m/z 410 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                             | >99              |
| 187                | 4-(4-бром-2-метил-1-(3-фенилпропил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол           |  | Ж              | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,49 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,26 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 7,20 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 7,17 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 4,25 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,65 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,06-2,00 (м, 2H); ESI m/z 424 [M + H] <sup>+</sup> . | 98,6             |
| 188                | 4-(7-бром-2-метил-1-(3-фенилпропил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол           |  | Ж              | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,53 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,32-7,23 (м, 4H), 7,20 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 4,43 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 2,76 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,11-2,04 (м, 2H); ESI m/z 424 [M + H] <sup>+</sup> .                                  | 99,0             |



| Типовое соединение | Химическое наименование                                                             | Структура                                                                           | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 189                | 4-(4-бром-2-метил-1-(2-феноксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол  |    | Ж                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,63 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,24 (тд, J = 7,0, 2,0 Гц, 2H), 6,90 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 6,84 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 4,66 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,30 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,24 (с, 3H); ESI m/z 426 [M + H] <sup>+</sup> . | >99              |
| 190                | 4-(7-бром-2-метил-1-(2-феноксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазол  |    | Ж                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,55 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,26 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 6,94-6,89 (м, 3H), 4,89 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 4,40 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,21 (с, 3H); ESI m/z 426 [M + H] <sup>+</sup> .                                        | >99              |
| 191                | 4-(1-(циклогексилметил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол |  | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,14 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,95-1,82 (м, 1H), 1,76-1,50 (м, 5H), 1,29-1,07 (м, 5H). ESI m/z 325 [M + H] <sup>+</sup> .                                                        | >99              |
| 192                | 4-(1-(циклопентилметил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол |  | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,30 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,26 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,49-2,38 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,80-1,68 (м, 4H), 1,66-1,57 (м, 2H), 1,40-1,27 (м, 2H). ESI m/z 311 [M + H] <sup>+</sup> . ВЭЖХ 98,5%.                         | 98,5             |
| 193                | 4-(1-(циклобутилметил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол  |  | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,30 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 4,33 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 2,92-2,80 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,10-1,98 (м, 2H), 1,96-1,81 (м, 4H). ESI m/z 297 [M + H] <sup>+</sup> .                                                        | 97,9             |

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                      | Структура                                                                           | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 194                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(пиридин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин |    | О                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,56-8,51 (м, 1H), 8,11 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,72 (тд, J = 7,7 Гц, 1,8 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,38-7,25 (м, 7H), 5,40 (с, 2H), 4,75 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI m/z 411 [M + H] <sup>+</sup> .                                   | >99              |
| 195                | 4-(1-бензил-2-(пирролидин-1-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол          |    | О                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,04 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,37-7,22 (м, 3H), 7,16-7,09 (м, 2H), 5,51 (с, 2H), 3,61 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,91-1,86 (м, 4H); ESI m/z 374 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                         | >99              |
| 196                | 2-((1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)амино)этанол        |   | О                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,95 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,48 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,36-7,22 (м, 5H), 5,32 (с, 2H), 4,87 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 3,66-3,60 (м, 2H), 3,54-3,48 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,14 (с, 3H); ESI m/z 364 [M + H] <sup>+</sup> .                                                   | >99              |
| 197                | 1-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)ацетидин-3-ол     |  | Й                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,36-7,24 (м, 3H), 7,18-7,15 (м, 2H), 6,73 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,95 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,54 (д, J = 6,6 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,58-4,53 (м, 1H), 4,37 (дд, J = 8,7, 6,3 Гц, 2H), 3,78 (дд, J = 8,7, 5,4 Гц, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI m/z 389 [M + H] <sup>+</sup> . | 94,1             |
| 198                | 1-бензил-3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он            |  | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,66 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,36-7,30 (м, 5H), 7,02 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,27 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,65 (с, 3H); ESI m/z 364 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                           | >99              |
| 199                | 4-амино-1-бензил-3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он            |  | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,39 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,35-7,24 (м, 5H), 6,56 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,54 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,20 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 5,01 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,63 (с, 3H); ESI m/z 334 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                           | >99              |

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                              | Структура                                                                           | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                           | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 200                | (4-бром-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)(фенил)метанол                |    | Ж                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,83 (д, J = 8,0, 1,5 Гц, 2H), 7,78 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,62 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 7,53 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,63 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,03 (с, 3H); ESI m/z 410 [M + H] <sup>+</sup> .                 | 96,1             |
| 201                | 1-бензил-2-метил-6-(5-метилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-амин                                |    | Т                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,69 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 7,36-7,26 (м, 3H), 7,15 (д, J = 6,9 Гц, 2H), 6,78 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,47 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 5,33 (с, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,47 (с, 3H); ESI m/z 319 [M + H] <sup>+</sup> .               | 99,0             |
| 202                | 1-(циклопентилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он                 |   | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,90 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 3,86 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 2,52-2,38 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,78-1,68 (м, 4H), 1,60-1,52 (м, 2H), 1,41-1,30 (м, 2H). ESI m/z 313 [M + H] <sup>+</sup> .              | >99              |
| 203                | 1-(циклобутилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он                  |  | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,89 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 3,94 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 2,86-2,77 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,08-1,98 (м, 2H), 1,94-1,80 (м, 4H). ESI m/z 299 [M + H] <sup>+</sup> .                                 | >99              |
| 204                | N-(1-бензил-3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)ацетамид |  | Н                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,81 (с, 1H), 7,43 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,40-7,26 (м, 5H), 7,20 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 6,29 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,47 (с, 3H), 2,08 (с, 3H); ESI m/z 376 [M + H] <sup>+</sup> . | >99              |
| 205                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин           |  | О                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,95 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,94-7,88 (м, 1H), 7,43 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,35-7,22 (м, 7H), 6,89-6,86 (м, 2H), 5,35 (с, 2H), 4,60 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ESI m/z 440 [M + H] <sup>+</sup> .   | >99              |

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                                | Структура                                                                           | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Числота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 206                | 1-бензил-2-метил-6-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин                   |    | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,54 (д, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 8,27 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,35 (т, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 7,29 (т, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 7,21 (д, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 5,58 (с, 2H), 4,07 (с, 3H), 2,60 (с, 3H); ESI <i>m/z</i> 305 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                       | 98,6             |
| 207                | 4-((1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-2-ил)амино)циклогексанол  |    | О                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,94 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 3H), 7,27-7,21 (м, 3H), 7,08 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,57 (д, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 3,83-3,75 (м, 1H), 3,47-3,40 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,01 (уш.д, 11,0 Гц, 2H), 1,88 (уш.д, 11,5 Гц, 2H), 1,44-1,35 (м, 2H), 1,34-1,26 (м, 2H); ESI <i>m/z</i> 418 [M + H] <sup>+</sup> . | >99              |
| 208                | 4-(1-(циклопентилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-2-ил)морфолин  |  | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,17 (д, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 7,81 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 4,14 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 3,87 (т, <i>J</i> = 5,0 Гц, 4H), 3,41 (т, <i>J</i> = 5,0 Гц, 4H), 2,58-2,49 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,75-1,66 (м, 2H), 1,62-1,50 (м, 4H), 1,30-1,19 (м, 2H). ESI <i>m/z</i> 382 [M + H] <sup>+</sup> .                                                 | 98,5             |
| 209                | 4-(2-(ацетидин-1-ил)-1-(циклопентилметил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол |  | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,00 (д, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 7,59 (д, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 4,42-4,37 (м, 4H), 4,01 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 2,57-2,44 (м, 2H), 2,50-2,41 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,76-1,51 (м, 6H), 1,32-1,22 (м, 2H). ESI <i>m/z</i> 352 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                                | >99              |
| 210                | 4-(1-(циклобутилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-2-ил)морфолин   |  | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,16 (д, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 7,80 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 4,24 (д, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 3,88 (т, <i>J</i> = 5,0 Гц, 4H), 3,41 (т, <i>J</i> = 5,0 Гц, 4H), 2,93-2,82 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,98-1,91 (м, 2H), 1,90-1,76 (м, 4H). ESI <i>m/z</i> 368 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                    | >99              |

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                                | Структура | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 211                | 4-(2-(ацетидин-1-ил)-1-(циклобутилметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол           |           | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,99 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,38 (м, 4H), 4,10 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 2,88-2,79 (м, 1H), 2,57-2,48 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,04-1,95 (м, 2H), 1,95-1,78 (м, 4H). ESI m/z 338 [M + H] <sup>+</sup> .                                                | >99              |
| 212                | N1-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)-N2,N2-диметилэтан-1,2-диамин |           | О                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,95 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,31-7,26 (м, 2H), 7,22 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 5,31 (с, 2H), 3,69 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,71 (уш.с, 2H), 2,35 (с, 6H), 2,32 (с, 3H), 2,14 (с, 3H); ESI m/z 391 [M + H] <sup>+</sup> .                                                | >99              |
| 213                | 4-(1-бензил-2-(пиперазин-1-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол                     |           | О                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,24 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 3H), 7,18-7,15 (м, 2H), 7,00 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,51-3,48 (м, 4H), 3,14-3,11 (м, 4H), 2,30 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,08 (уш.с, 1H); ESI m/z 389 [M + H] <sup>+</sup> .                                                         | 97,1             |
| 214                | 1-бензил-N-циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин                   |           | О                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,93 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,34 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 7,28 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 5,36 (с, 2H), 4,39 (пентет, J = 6,5 Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,15-2,00 (м, 2H), 1,95-1,30 (м, 6H); ESI m/z 388 [M + H] <sup>+</sup> .   | >99              |
| 215                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(2-морфолиноэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин             |           | О                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,95 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 3H), 7,29 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 5,32 (с, 2H), 3,68 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,63 (т, J = 4,6 Гц, 4H), 2,66 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,50 (т, J = 4,2 Гц, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ESI m/z 433 [M + H] <sup>+</sup> . | >99              |

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                           | Структура | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 216                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин                            |           | О                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,93 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,33 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 7,28-7,24 (м, 3H), 7,16 (с, 2H), 5,30 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ESI m/z 320 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                                                                                                                | 98,6             |
| 217                | 3-(((1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)амино)метил)бензонитрил |           | О                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,03 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,75 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,54 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,34 (тд, J = 7,0, 1,5 Гц, 2H), 7,28 (тт, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 5,38 (с, 2H), 4,72 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,16 (с, 3H); ESI m/z 435 [M + H] <sup>+</sup> . | >99              |
| 218                | (R)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-фенилэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он               |           | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 11,77 (с, 1H), 7,87 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 7,37 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 7,29 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,72 (к, J = 7,5 Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,84 (д, J = 7,5 Гц, 3H); ESI m/z 335 [M + H] <sup>+</sup> ; ВЭЖХ (Chiralcel OD, 4,6 мм × 250 мм, 10% EtOH в гептане, 1 мл/мин) >99%, tR = 9,4 мин.                 | 99,0             |
| 219                | (S)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-фенилэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он               |           | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 11,78 (с, 1H), 7,87 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 7,5 Гц, 2H), 7,36 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 7,29 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 5,72 (к, J = 7,5 Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,84 (д, J = 7,5 Гц, 3H); ESI m/z 335 [M + H] <sup>+</sup> ; ВЭЖХ (Chiralcel OD, 4,6 мм × 250 мм, 10% EtOH в гептане, 1 мл/мин) >99%, tR = 10,9 мин.                | >99              |

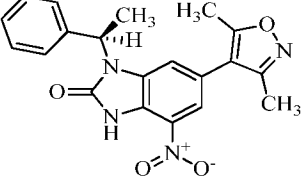
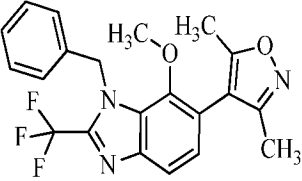
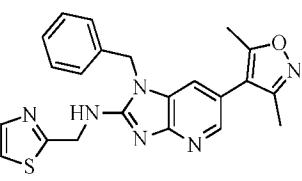
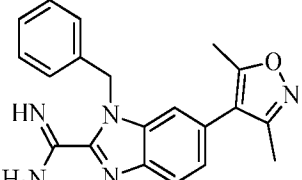
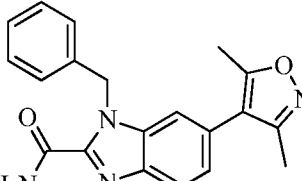
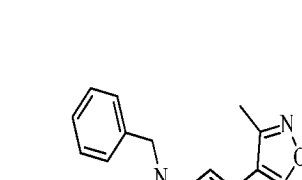
| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                                                  | Структура | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Числота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 220                | 4-(1-бензил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол                    |           | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,41 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 3H), 7,24 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,08-7,05 (м, 2H), 5,42 (с, 2H), 4,12 (дд, $J = 11,7, 1,8$ Гц, 2H), 3,52 (тд, $J = 11,7, 1,8$ Гц, 2H), 3,20-3,12 (м, 1H), 2,36-2,23 (м, 5H), 2,14 (с, 3H), 1,83-1,78 (м, 2H); ESI $m/z$ 389 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                  | 95,8             |
| 221                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-2-карбоксамид                           |           | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 8,31 (к, $J = 4,5$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,36-7,24 (м, 5H), 5,54 (с, 2H), 3,00 (д, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,00 (с, 3H); ESI $m/z$ 362 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                                                                            | >99              |
| 222                | 1-(циклопентилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-2-амин |           | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7,94 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,17-4,05 (м, 1H), 4,05 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 4,02-3,97 (м, 2H), 3,57 (т, $J = 11,75$ Гц, 2H), 2,44-2,36 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,08-2,00 (м, 2H), 1,78-1,64 (м, 6H), 1,62-1,54 (м, 2H), 1,38-1,25 (м, 2H). ESI $m/z$ 396 $[\text{M} + \text{H}]^+$ . | 98,0             |
| 223                | 1-(циклобутилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-2-амин  |           | Нет общей методики | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7,93 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,17-4,05 (м, 1H), 4,10 (д, $J = 7,5$ Гц, 2H), 4,03-3,97 (м, 2H), 3,56 (т, $J = 11,75$ Гц, 2H), 2,86-2,78 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,08-1,92 (м, 8H), 1,75-1,64 (м, 2H). ESI $m/z$ 382 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                       | 96,4             |
| 224                | N1-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5- <i>b</i> ]пиридин-2-ил)циклогексан-1,4-диамин                 |           | О                  | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7,95 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,31-7,28 (м, 2H), 7,21-7,19 (м, 2H), 5,37 (с, 2H), 4,10-4,00 (м, 1H), 3,02-2,97 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,93-1,71 (м, 6H), 1,60-1,49 (м, 2H); ESI $m/z$ 417 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                                         | 95,7             |

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                      | Структура | Общая методика | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 225                | 1-бензил-N-(циклогексилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин  |           | O              | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7,95 (д, $J$ = 2,0 Гц, 1H), 7,38-7,22 (м, 4H), 7,21-7,18 (м, 2H), 5,32 (с, 2H), 3,41-3,32 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,79-1,60 (м, 6H), 1,30-1,10 (м, 3H), 0,99-0,89 (м, 2H); ESI $m/z$ 416 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                      | >99              |
| 226                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(3-метоксипропил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин   |           | O              | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7,94 (д, $J$ = 2,0 Гц, 1H), 7,38-7,22 (м, 4H), 7,21-7,18 (м, 2H), 5,30 (с, 2H), 3,60 (т, $J$ = 7,0 Гц, 2H), 3,45 (т, $J$ = 6,0 Гц, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,94 (квин, $J$ = 6,5 Гц, 2H); ESI $m/z$ 392 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .             | >99              |
| 227                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(оксетан-3-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин      |           | O              | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ 7,97 (д, $J$ = 2,0 Гц, 1H), 7,38-7,24 (м, 4H), 7,21-7,18 (м, 2H), 5,39 (с, 2H), 5,24-5,17 (м, 1H), 5,03 (т, $J$ = 7,0 Гц, 2H), 4,71 (т, $J$ = 7,0 Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); ESI $m/z$ 376 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                       | >99              |
| 228                | 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он             |           | П              | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 11,82 (с, 1H), 7,91 (д, $J$ = 1,8 Гц, 1H), 7,48 (д, $J$ = 1,8 Гц, 1H), 7,46-7,43 (м, 2H), 7,20-7,14 (м, 2H), 5,03 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,17 (с, 3H); ESI $m/z$ 339 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                                            | >99              |
| 229                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(пиразин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин |           | O              | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 9,13 (д, $J$ = 1,5 Гц, 1H), 8,70 (д, $J$ = 5,5, 1H), 8,16 (т, $J$ = 6,0 Гц, 1H), 7,96 (д, $J$ = 2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, $J$ = 2,0 Гц, 1H), 7,39-7,27 (м, 6H), 5,42 (с, 2H), 4,74 (д, $J$ = 6,0 Гц, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ESI $m/z$ 412 $[\text{M} + \text{H}]^+$ . | >99              |



| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                                    | Структура | Общая методика | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 230                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин |           | O              | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 7,95 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,42-7,39 (м, 2H), 7,32 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 7,27-7,21 (м, 3H), 5,32 (с, 2H), 3,84 (дд, J = 11,0, 2,5 Гц, 2H), 3,34 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,25 (тд, J = 11,0, 2,0 Гц, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,97-1,90 (м, 1H), 1,57 (д, J = 12,0 Гц, 2H), 1,20 (кд, J = 12,0, 4,0 Гц, 2H); ESI m/z 418 $[\text{M} + \text{H}]^+$ . | >99              |
| 231                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин   |           | O              | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, CD $_3$ OD) $\delta$ 7,95 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,38-7,26 (м, 4H), 7,22 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 5,31 (с, 2H), 3,67 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,68 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,80-2,20 (уширенный пик, 8H), 2,33 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ESI m/z 446 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                                                                | >99              |
| 232                | 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-N-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин                     |           | O              | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 7,96 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,37-7,28 (м, 3H), 7,20-7,14 (м, 2H), 5,27 (с, 2H), 2,99 (д, J = 4,5 Гц, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,17 (с, 3H); ESI m/z 352 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                                                                                                                  | >99              |
| 233                | 1-(4-хлорбензил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин                     |           | O              | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 7,97 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,33 (к, J = 4,2 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 5,28 (с, 2H), 2,99 (д, J = 4,8 Гц, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,17 (с, 3H); ESI m/z 368 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                                                                                          | >99              |
| 234                | 1-бензил-N-циклогексил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин                       |           | O              | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 7,94 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 3H), 7,27-7,22 (м, 3H), 7,10 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 3,90-3,75 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,00 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 1,81-1,71 (м, 2H), 1,64 (д, J = 11,7 Гц, 1H), 1,42-1,30 (м, 4H), 1,23-1,14 (м, 1H); ESI m/z 402 $[\text{M} + \text{H}]^+$ .                                           | >99              |

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                            | Структура | Общая методика | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 235                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин   |           | O              | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 7,95 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,36-7,30 (м, 2H), 7,28-7,22 (м, 3H), 7,16 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 3,85-3,73 (м, 1H), 2,78 (д, J = 10,5 Гц, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,04-1,93 (м, 4H), 1,67-1,54 (м, 2H); ESI m/z 417 [M + H] $^+$ . | 97,0             |
| 236                | 4-(1-бензил-2-(пиридин-3-илокси)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол               |           | C              | $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,74 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 8,57 (дд, J = 4,5, 0,9 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 8,02-7,98 (м, 2H), 7,59 (дд, J = 8,4, 4,5 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 6,9 Гц, 2H), 7,42-7,30 (м, 3H), 5,53 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,22 (с, 3H); ESI m/z 398 [M + H] $^+$ .                                   | 98,0             |
| 237                | 1-((1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)амино)-2-метилпропан-2-ол |           | O              | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, CD $_3$ OD) $\delta$ 7,94 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,38-7,28 (м, 4H), 7,27-7,21 (м, 2H), 5,35 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,20 (с, 6H); ESI m/z 392 [M + H] $^+$ .                                                                                                                             | >99              |
| 238                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин |           | O              | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, CD $_3$ OD) $\delta$ 7,94 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,38-7,28 (м, 4H), 7,27-7,21 (м, 2H), 5,31 (с, 2H), 3,70 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,70-2,55 (м, 4H), 2,32 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,89-1,76 (м, 4H); ESI m/z 417 [M + H] $^+$ .                                                               | 98,1             |
| 239                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин  |           | O              | $^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, CD $_3$ OD) $\delta$ 7,95 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,38-7,28 (м, 4H), 7,27-7,21 (м, 2H), 5,31 (с, 2H), 3,69 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,66 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,60-2,40 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,66-1,57 (м, 4H), 1,52-1,42 (м, 2H); ESI m/z 431 [M + H] $^+$ .                                            | >99              |

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                                                 | Структура                                                                           | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Числота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 240                | (R)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он                  |    | Н                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 12,1 (с, 1H), 7,68 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,45-7,29 (м, 5H), 7,13 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 5,79 (к, J = 7,2 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,88 (д, J = 7,2 Гц, 3H); ESI MS m/z 379 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                    | 98,1             |
| 241                | 4-(1-бензил-7-метокси-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазол                   |    | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,72 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,36-7,26 (м, 4H), 7,03-7,00 (м, 2H), 5,81 (с, 2H), 3,13 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,09 (с, 3H); ESI m/z 402 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                                                                    | 95,6             |
| 242                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(тиазол-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин             |   | О                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,98 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 7,38-7,22 (м, 6H), 5,37 (с, 2H), 5,07 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,14 (с, 3H); ESI m/z 417 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                                     | >99              |
| 243                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-карбоксимид                                |  | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,77 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,33-7,19 (м, 6H), 6,58 (с, 2H), 6,27 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,15 (с, 3H); ESI m/z 346 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                                                           | >99              |
| 244                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-карбоксамид                                |  | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,38 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,82 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 5H), 7,27-7,22 (м, 1H), 6,02 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,18 (с, 3H); ESI m/z 347 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                            | >99              |
| 245                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин |  | О                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,94 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,34-7,37 (м, 2H), 7,32 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 7,27-7,21 (м, 3H), 5,31 (с, 2H), 3,32 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,84-2,72 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,16 (уш.с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,98-1,71 (м, 2H), 1,69-1,61 (м, 3H), 1,23-1,15 (м, 2H); ESI m/z 431 [M + H] <sup>+</sup> . | >99              |

| Типовое соединение | Химическое наименование                                                               | Структура | Общая методика     | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Чистота ВЭЖХ (%) |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 246                | 1-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)ацетидин-3-ол |           | О                  | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 7,74 (с, 1H), 7,41 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 7,36-7,23 (м, 3H), 7,18 (с, 1H), 5,20 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,12 (д, J = 3,3 Гц, 1H), 3,89 (кд, J = 12,0, 3,3 Гц, 2H), 3,45 (кд, J = 14,4, 3,3 Гц, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,14 (с, 3H); ESI m/z 376 [M + H] <sup>+</sup> . | >99              |
| 247                | 4-(1-бензил-2-(пиридин-4-илокси)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол  |           | С                  | <sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,54 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,00 (дд, J = 6,0, 2,0 Гц, 2H), 7,32-7,27 (м, 3H), 7,12 (дд, J = 8,0, 1,0 Гц, 2H), 6,26 (дд, J = 6,0, 2,0 Гц, 2H), 5,57 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,23 (с, 3H); ESI m/z 398 [M + H] <sup>+</sup> .                         | >99              |
| 248                | 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(пиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин    |           | Нет общей методики | ESI m/z 396 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                               | -                |
| 249                | 3-(1-бензил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-4-этил-1H-1,2,4-триазол-5(4H)-он                |           | Нет общей методики | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 11,85 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,81-7,76 (м, 2H), 7,43 (дд, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,35-7,28 (м, 5H), 5,58 (с, 2H), 3,63 (к, J = 7,2, Гц, 2H), 0,98 (т, J = 7,2 Гц, 3H); ESI m/z 320 [M + H] <sup>+</sup> .                                                                    | -                |

### Пример 1: Ингибирование связывания тетра-ацетилированных гистонов H4 отдельными бромодоменами ВЕТ

[0387] Белки клонировали и сверхэкспрессировали с *N*-концевой меткой 6xHis, затем очищали с помощью никель-аффинной хроматографии с последующим проведением  
 5 эксклюзионной хроматографии. Вкратце, клетки *E.coli* BL21(DE3) трансформировали рекомбинантным экспрессионным вектором, кодирующим очищенные с помощью никель-аффинной хроматографии меченые с *N*-конца бромодомены из Brd2, Brd3,

Brd4. Клеточные культуры инкубировали при 37 °C при встряхивании до соответствующей плотности и индуцировали с применением ИПТГ на протяжении ночи. Супернатант лизированных клеток наносили на колонку Ni-IDA для очистки. Элюированный белок объединяли, выпаривали и дополнительно очищали с помощью  
 5 эксклюзионной хроматографии. Фракции, представляющие мономерный белок, объединяли, выпаривали, делили на аликвоты и замораживали при -80 °C для применения в последующих экспериментах.

**[0388]** Связывание тетра-ацетилированных гистонов H4 и бромодоменов BET подтверждали методом резонансного переноса энергии флуоресценции с  
 10 разрешением по времени (TR-FRET). His-меченые с N-конца бромодомены (200 нм) и биотинилированный пептид тетра-ацетилированного гистона H4 (25-50 нМ, Millipore) инкубировали в присутствии меченого криптатом европия стрептавидина (Cisbio Cat. #610SAKLB) и XL665-меченого моноклонального антитела к His (Cisbio Cat. #61HISXLB) в белом 96-луночном микротитрационном планшете (Greiner). Для  
 15 анализов ингибирования, к этим реакционным смесям в конечной концентрации ДМСО, составляющей 0,2%, добавляли серийно разведенное исследуемое соединение. Конечные концентрации буферного раствора составляли 30 мМ ГЭПЭС pH 7,4, 30 мМ NaCl, 0,3 мМ CHAPS, 20 мМ фосфата pH 7,0, 320 мМ KF, 0,08% БСА. После 2-часовой инкубации при комнатной температуре измеряли флуоресценцию  
 20 методом FRET при 665 и 620 нм с помощью сканирующего спектрофотометра для прочтения планшетов SynergyH4 (Biotek). Иллюстративные результаты с первым бромодоменом из Brd4 показаны ниже. Связывающая ингибиторная активность была показана снижением флуоресценции 665 нм по отношению к 620 нм. Значения IC<sub>50</sub> определяли из кривой зависимости доза-эффект.

**[0389]** Соединения со значением IC<sub>50</sub>, составляющим меньше или равно 0,3 мкм считали высокоактивными (+++); соединения со значением IC<sub>50</sub>, находящимся в пределах 0,3-3 мкм, считали очень активными (++); соединения со значением IC<sub>50</sub>, находящимся в пределах 3-30 мкм, считали активными (+).

**Таблица 3: Ингибирование связывания тетра-ацетилированных гистонов H4 с бромодоменами 1 Brd4 (BRD4(1)) при измерении методом FRET**

| Типовое<br>соединение | FRET<br>активность<br>BRD4(1) | Типовое<br>соединение | FRET<br>активность<br>BRD4(1) | Типовое<br>соединение | FRET<br>активность<br>BRD4(1) | Типовое<br>соединение | FRET<br>активность<br>BRD4(1) |
|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| 1                     | ++                            | 2                     | +++                           | 3                     | ++                            | 4                     | ++                            |
| 5                     | +++                           | 6                     | ++                            | 7                     | +++                           | 8                     | +++                           |
| 9                     | +                             | 10                    | +++                           | 11                    | +++                           | 12                    | +++                           |
| 13                    | +++                           | 14                    | +++                           | 15                    | +++                           | 16                    | +++                           |
| 17                    | +++                           | 18                    | +++                           | 19                    | +++                           | 20                    | +++                           |
| 21                    | +++                           | 22                    | ++                            | 23                    | ++                            | 24                    | +++                           |
| 25                    | +                             | 26                    | ++                            | 27                    | +++                           | 28                    | +++                           |
| 29                    | +++                           | 30                    | +++                           | 31                    | ++                            | 32                    | Неактивный                    |
| 33                    | +++                           | 34                    | +++                           | 35                    | +++                           | 36                    | +++                           |
| 37                    | ++                            | 38                    | +++                           | 39                    | +++                           | 40                    | ++                            |
| 41                    | +++                           | 42                    | ++                            | 43                    | +++                           | 44                    | ++                            |
| 45                    | +++                           | 46                    | ++                            | 47                    | +                             | 48                    | +++                           |
| 49                    | +                             | 50                    | +++                           | 51                    | +++                           | 52                    | ++                            |
| 53                    | +++                           | 54                    | +++                           | 55                    | +++                           | 56                    | ++                            |
| 57                    | +                             | 58                    | +++                           | 59                    | ++                            | 60                    | ++                            |
| 61                    | +++                           | 62                    | +++                           | 63                    | ++                            | 64                    | +++                           |
| 65                    | +++                           | 66                    | +++                           | 67                    | +++                           | 68                    | +++                           |
| 69                    | +++                           | 70                    | +++                           | 71                    | +++                           | 72                    | ++                            |
| 73                    | ++                            | 74                    | ++                            | 75                    | +++                           | 76                    | ++                            |
| 77                    | +++                           | 78                    | +++                           | 79                    | Неактивный                    | 80                    | ++                            |
| 81                    | ++                            | 82                    | ++                            | 83                    | +++                           | 84                    | +++                           |
| 85                    | +++                           | 86                    | +++                           | 87                    | +++                           | 88                    | +++                           |
| 89                    | +++                           | 90                    | +++                           | 91                    | +++                           | 92                    | +++                           |
| 93                    | +++                           | 94                    | +++                           | 95                    | +++                           | 96                    | +++                           |
| 97                    | +++                           | 98                    | ++                            | 99                    | +++                           | 100                   | +++                           |
| 101                   | ++                            | 102                   | +++                           | 103                   | +++                           | 104                   | +++                           |
| 105                   | +++                           | 106                   | +++                           | 107                   | +++                           | 108                   | +++                           |
| 109                   | +++                           | 110                   | +++                           | 111                   | +++                           | 112                   | +++                           |
| 113                   | +++                           | 114                   | +++                           | 115                   | +++                           | 116                   | +++                           |
| 117                   | +++                           | 118                   | +++                           | 119                   | +++                           | 120                   | +++                           |
| 121                   | +++                           | 122                   | +++                           | 123                   | +++                           | 124                   | +++                           |
| 125                   | +++                           | 126                   | +++                           | 127                   | +++                           | 128                   | +++                           |
| 129                   | +++                           | 130                   | +++                           | 131                   | +++                           | 132                   | +++                           |
| 133                   | +++                           | 134                   | +++                           | 135                   | +++                           | 136                   | +++                           |
| 137                   | +++                           | 138                   | +++                           | 139                   | +++                           | 140                   | +++                           |
| 141                   | +++                           | 142                   | ++                            | 143                   | +++                           | 144                   | +++                           |
| 145                   | +++                           | 146                   | +++                           | 147                   | +++                           | 148                   | +++                           |
| 149                   | +++                           | 150                   | +++                           | 151                   | +++                           | 152                   | +++                           |
| 153                   | +++                           | 154                   | +++                           | 155                   | +++                           | 156                   | +++                           |
| 157                   | +++                           | 158                   | +++                           | 159                   | +++                           | 160                   | +++                           |
| 161                   | +++                           | 162                   | +++                           | 163                   | +++                           | 164                   | +++                           |
| 165                   | +++                           | 166                   | ++                            | 167                   | +++                           | 168                   | +++                           |
| 169                   | +++                           | 170                   | +++                           | 171                   | ++                            | 172                   | +++                           |
| 173                   | +++                           | 174                   | +++                           | 175                   | ++                            | 176                   | ++                            |
| 177                   | ++                            | 178                   | +++                           | 179                   | +++                           | 180                   | +++                           |
| 181                   | +++                           | 182                   | +++                           | 183                   | +++                           | 184                   | +                             |

| Типовое<br>соединение | FRET<br>активность<br>BRD4(1) | Типовое<br>соединение | FRET<br>активность<br>BRD4(1) | Типовое<br>соединение | FRET<br>активность<br>BRD4(1) | Типовое<br>соединение | FRET<br>активность<br>BRD4(1) |
|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| 185                   | +++                           | 186                   | +++                           | 187                   | ++                            | 188                   | +                             |
| 189                   | ++                            | 190                   | ++                            | 191                   | +++                           | 192                   | +++                           |
| 193                   | +++                           | 194                   | +++                           | 195                   | +++                           | 196                   | +++                           |
| 197                   | +++                           | 198                   | +++                           | 199                   | +++                           | 200                   | ++                            |
| 201                   | +++                           | 202                   | +++                           | 203                   | +++                           | 204                   | ++                            |
| 205                   | +++                           | 206                   | +++                           | 207                   | +++                           | 208                   | +++                           |
| 209                   | +++                           | 210                   | +++                           | 211                   | +++                           | 212                   | +++                           |
| 213                   | +++                           | 214                   | +++                           | 215                   | +++                           | 216                   | +++                           |
| 217                   | +++                           | 218                   | +++                           | 219                   | ++                            | 220                   | +++                           |
| 221                   | +++                           | 222                   | +++                           | 223                   | +++                           | 224                   | +++                           |
| 225                   | +++                           | 226                   | +++                           | 227                   | +++                           | 228                   | +++                           |
| 229                   | +++                           | 230                   | +++                           | 231                   | +++                           | 232                   | +++                           |
| 233                   | +++                           | 234                   | +++                           | 235                   | +++                           | 236                   | +++                           |
| 237                   | +++                           | 238                   | +++                           | 239                   | +++                           | 240                   | +++                           |
| 241                   | ++                            | -                     | -                             | -                     | -                             | -                     | -                             |

### Пример 2: Ингибирование экспрессии с-тус в раковых клеточных линиях

[0390] Клетки MV4-11 (CRL-9591) высевали при плотности, составляющей  $2,5 \times 10^4$  клеток на лунку, в 96-луночные планшеты с U-образным дном и обрабатывали увеличивающимися концентрациями исследуемого соединения или ДМСО (0,1%) в среде IMDM, содержащей 10% ФБС и пенициллин/стрептомицин, и инкубировали в течение 3 ч при 37 °C. Для каждой концентрации применяли лунки в трех повторностях. Клетки осаждали посредством центрифугирования и собирали с помощью набора мРНК Catcher PLUS в соответствии с инструкциями изготовителя. Затем выделенную элюированную мРНК применяли в одностадийной количественной ПЦР в реальном времени с применением компонентов одностадийного набора РНК UltraSense™ (Life Technologies) наряду с праймерами-зондами Applied Biosystems TaqMan® для сМЫС и циклофилина. Планшеты для ПЦР в реальном времени запускали на аппарате для ПЦР в реальном времени VIa™7 (Applied Biosystems), данные анализировали с приведением значений Ct для сМЫС к внутреннему контрольному образцу, до определения кратной экспрессии каждого образца, по отношению к контрольному образцу.

[0391] Соединения со значением  $IC_{50}$ , составляющим меньше или равно 0,3 мкм считали высокоактивными (+++); соединения со значением  $IC_{50}$ , находящимся в пределах 0,3-3 мкм, считали очень активными (++); соединения со значением  $IC_{50}$ , находящимся в пределах 3-30 мкм, считали активными (+).

Таблица 4: Ингибирование активности с-тус в клетках AML MV4-11 человека

| Типовое<br>соединение | активность<br>с-тус | Типовое<br>соединение | активность<br>с-тус | Типовое<br>соединение | активность<br>с-тус | Типовое<br>соединение | активность<br>с-тус |
|-----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|
| 1                     | Неактивный          | 2                     | +                   | 3                     | +                   | 4                     | ++                  |
| 5                     | ++                  | 6                     | ++                  | 7                     | ++                  | 8                     | ++                  |
| 9                     | +                   | 10                    | ++                  | 11                    | Неактивный          | 12                    | ++                  |
| 13                    | ++                  | 14                    | ++                  | 15                    | ++                  | 16                    | +++                 |
| 17                    | +++                 | 18                    | +++                 | 19                    | +++                 | 20                    | Неактивный          |
| 22                    | ++                  | 23                    | Неактивный          | 24                    | +                   | 26                    | +                   |
| 27                    | ++                  | 28                    | ++                  | 29                    | ++                  | 30                    | ++                  |
| 31                    | Неактивный          | 33                    | ++                  | 34                    | ++                  | 35                    | ++                  |
| 36                    | ++                  | 37                    | +                   | 38                    | +                   | 39                    | ++                  |
| 40                    | Неактивный          | 41                    | Неактивный          | 42                    | +                   | 43                    | Неактивный          |
| 44                    | +                   | 45                    | ++                  | 46                    | +                   | 47                    | Неактивный          |
| 48                    | ++                  | 49                    | +                   | 50                    | +                   | 51                    | ++                  |
| 52                    | +                   | 53                    | Неактивный          | 54                    | ++                  | 55                    | +++                 |
| 56                    | Неактивный          | 58                    | ++                  | 60                    | +                   | 61                    | ++                  |
| 62                    | ++                  | 63                    | +                   | 64                    | +++                 | 65                    | ++                  |
| 66                    | ++                  | 67                    | +++                 | 68                    | ++                  | 69                    | ++                  |
| 70                    | Неактивный          | 71                    | ++                  | 72                    | +                   | 73                    | +                   |
| 74                    | +                   | 75                    | ++                  | 76                    | ++                  | 77                    | ++                  |
| 78                    | +                   | 79                    | Неактивный          | 80                    | Неактивный          | 81                    | +                   |
| 82                    | ++                  | 83                    | ++                  | 84                    | ++                  | 85                    | +++                 |
| 86                    | ++                  | 87                    | +++                 | 88                    | ++                  | 89                    | ++                  |
| 90                    | +++                 | 91                    | ++                  | 92                    | ++                  | 93                    | +                   |
| 94                    | ++                  | 95                    | ++                  | 96                    | +++                 | 97                    | +++                 |
| 98                    | ++                  | 99                    | ++                  | 100                   | ++                  | 102                   | +++                 |
| 103                   | ++                  | 104                   | ++                  | 105                   | ++                  | 106                   | ++                  |
| 108                   | ++                  | 109                   | +++                 | 110                   | ++                  | 111                   | +++                 |
| 112                   | +++                 | 113                   | +++                 | 114                   | ++                  | 115                   | +++                 |
| 116                   | +++                 | 117                   | +++                 | 118                   | ++                  | 119                   | +++                 |
| 120                   | ++                  | 121                   | +++                 | 122                   | ++                  | 123                   | +++                 |
| 124                   | ++                  | 125                   | +++                 | 126                   | +++                 | 127                   | +++                 |
| 128                   | ++                  | 129                   | +++                 | 130                   | ++                  | 131                   | ++                  |
| 132                   | ++                  | 133                   | +++                 | 134                   | +++                 | 138                   | +++                 |
| 139                   | +++                 | 140                   | +++                 | 141                   | +++                 | 142                   | ++                  |
| 143                   | +++                 | 144                   | +++                 | 145                   | +                   | 146                   | +++                 |
| 148                   | ++                  | 149                   | +++                 | 150                   | Неактивный          | 151                   | +++                 |
| 152                   | +++                 | 153                   | +++                 | 154                   | Неактивный          | 155                   | +                   |
| 156                   | ++                  | 157                   | +++                 | 158                   | ++                  | 159                   | +++                 |
| 160                   | ++                  | 161                   | Неактивный          | 163                   | ++                  | 165                   | ++                  |
| 167                   | +++                 | 168                   | ++                  | 169                   | +++                 | 170                   | +++                 |
| 171                   | ++                  | 172                   | +++                 | 173                   | +++                 | 174                   | ++                  |
| 176                   | ++                  | 177                   | +++                 | 178                   | +++                 | 179                   | +++                 |
| 180                   | ++                  | 181                   | +++                 | 182                   | ++                  | 183                   | ++                  |
| 185                   | +++                 | 186                   | +                   | 191                   | +++                 | 192                   | ++                  |
| 193                   | ++                  | 194                   | +++                 | 195                   | +++                 | 196                   | +++                 |
| 197                   | +++                 | 198                   | +                   | 199                   | ++                  | 200                   | Неактивный          |
| 201                   | ++                  | 202                   | ++                  | 203                   | +                   | 205                   | ++                  |
| 206                   | Неактивный          | 208                   | +++                 | 209                   | ++                  | 210                   | ++                  |
| 211                   | ++                  | 212                   | ++                  | 213                   | ++                  | 214                   | +++                 |
| 215                   | +++                 | 216                   | ++                  | 217                   | +++                 | 218                   | ++                  |
| 219                   | ++                  | 220                   | +                   | 221                   | ++                  | 222                   | +++                 |
| 223                   | +++                 | -                     | -                   | -                     | -                   | -                     | -                   |



### Пример 3: Ингибирование пролиферации клеток в раковых клеточных линиях

**[0392]** Клетки MV4-11: в 96-луночные планшеты высевали  $5 \times 10^4$  клеток на лунку экспоненциально растущих клеток AML MV-4-11 (CRL-9591) человека и сразу же обрабатывали двукратными разведениями исследуемых соединений, в диапазоне от 30 мкМ до 0,2 мкМ. Для каждой концентрации применяли лунки в трех повторностях, а также только среду и три контрольные лунки с ДМСО. Клетки и соединения инкубировали при 37 °С, 5% CO<sub>2</sub> в течение 72 ч перед добавлением 20 мкл CellTiter Aqueous One Solution (Promega) в каждую лунку и инкубировали при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в течение еще 3-4 ч. Спектр поглощения снимали на спектрофотометре при 490 нм и после корректировки по пустой лунке рассчитывали процент пролиферации по сравнению с клетками, обработанными ДМСО. IC<sub>50</sub> рассчитывали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism.

**[0393]** Соединения со значением IC<sub>50</sub>, составляющим меньше или равно 0,3 мкМ считали высокоактивными (+++); соединения со значением IC<sub>50</sub>, находящимся в пределах 0,3-3 мкМ, считали очень активными (++); соединения со значением IC<sub>50</sub>, находящимся в пределах 3-30 мкМ, считали активными (+).

**Таблица 5: Ингибирование пролиферации клеток в клетках AML MV-4-11 человека**

| Типовое соединение | Активность пролиферации клеток | Типовое соединение | Активность пролиферации клеток | Типовое соединение | Активность пролиферации клеток | Типовое соединение | Активность пролиферации клеток |
|--------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------------------|
| 1                  | Неактивный                     | 2                  | ++                             | 3                  | +                              | 4                  | +                              |
| 5                  | ++                             | 6                  | ++                             | 7                  | +++                            | 8                  | ++                             |
| 9                  | +                              | 10                 | ++                             | 11                 | Неактивный                     | 12                 | ++                             |
| 13                 | ++                             | 14                 | +                              | 15                 | ++                             | 16                 | +++                            |
| 17                 | ++                             | 18                 | +++                            | 19                 | +++                            | 20                 | Неактивный                     |
| 21                 | ++                             | 22                 | ++                             | 23                 | +                              | 24                 | Неактивный                     |
| 25                 | Неактивный                     | 26                 | ++                             | 27                 | ++                             | 28                 | ++                             |
| 29                 | ++                             | 30                 | ++                             | 31                 | +                              | 33                 | +                              |
| 34                 | ++                             | 35                 | ++                             | 36                 | ++                             | 37                 | Неактивный                     |
| 38                 | Неактивный                     | 39                 | ++                             | 40                 | Неактивный                     | 41                 | ++                             |
| 42                 | +                              | 43                 | ++                             | 44                 | +                              | 45                 | ++                             |
| 46                 | +                              | 47                 | Неактивный                     | 48                 | +                              | 49                 | +                              |
| 50                 | +                              | 51                 | ++                             | 52                 | ++                             | 53                 | Неактивный                     |
| 54                 | ++                             | 55                 | +++                            | 57                 | +                              | 58                 | ++                             |
| 59                 | Неактивный                     | 60                 | Неактивный                     | 61                 | +                              | 62                 | ++                             |
| 64                 | ++                             | 65                 | ++                             | 66                 | ++                             | 67                 | ++                             |
| 68                 | +                              | 69                 | ++                             | 70                 | +                              | 71                 | ++                             |
| 72                 | +                              | 73                 | +                              | 74                 | +                              | 75                 | ++                             |
| 76                 | +                              | 77                 | ++                             | 78                 | +                              | 79                 | Неактивный                     |

| Типовое<br>соедине-<br>ние | Активность<br>пролиферации<br>клеток | Типовое<br>соедине-<br>ние | Активность<br>пролиферации<br>клеток | Типовое<br>соедине-<br>ние | Активность<br>пролиферации<br>клеток | Типовое<br>соедине-<br>ние | Активность<br>пролиферации<br>клеток |
|----------------------------|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| 80                         | Неактивный                           | 81                         | +                                    | 82                         | +                                    | 83                         | ++                                   |
| 84                         | ++                                   | 86                         | +                                    | 87                         | +++                                  | 88                         | ++                                   |
| 89                         | ++                                   | 90                         | ++                                   | 91                         | +                                    | 92                         | ++                                   |
| 93                         | +                                    | 94                         | ++                                   | 95                         | ++                                   | 96                         | +++                                  |
| 97                         | +++                                  | 98                         | ++                                   | 99                         | ++                                   | 100                        | ++                                   |
| 102                        | ++                                   | 103                        | ++                                   | 104                        | ++                                   | 105                        | ++                                   |
| 106                        | ++                                   | 107                        | ++                                   | 108                        | ++                                   | 109                        | +++                                  |
| 110                        | ++                                   | 111                        | +++                                  | 112                        | ++                                   | 113                        | +++                                  |
| 114                        | ++                                   | 115                        | +++                                  | 116                        | +++                                  | 117                        | +++                                  |
| 118                        | ++                                   | 119                        | +++                                  | 120                        | ++                                   | 121                        | +++                                  |
| 122                        | +++                                  | 123                        | ++                                   | 124                        | ++                                   | 125                        | ++                                   |
| 126                        | ++                                   | 127                        | +++                                  | 128                        | ++                                   | 129                        | ++                                   |
| 130                        | ++                                   | 131                        | ++                                   | 132                        | ++                                   | 133                        | ++                                   |
| 134                        | +++                                  | 135                        | ++                                   | 136                        | ++                                   | 137                        | +++                                  |
| 138                        | ++                                   | 139                        | +++                                  | 140                        | +++                                  | 141                        | +++                                  |
| 142                        | +                                    | 143                        | +++                                  | 144                        | +++                                  | 145                        | +                                    |
| 146                        | +++                                  | 148                        | ++                                   | 149                        | ++                                   | 150                        | Неактивный                           |
| 151                        | +++                                  | 152                        | ++                                   | 153                        | +++                                  | 154                        | +                                    |
| 155                        | Неактивный                           | 156                        | ++                                   | 157                        | +++                                  | 158                        | ++                                   |
| 159                        | ++                                   | 160                        | ++                                   | 161                        | ++                                   | 162                        | +++                                  |
| 163                        | ++                                   | 165                        | ++                                   | 167                        | +++                                  | 168                        | ++                                   |
| 169                        | +++                                  | 170                        | +++                                  | 171                        | ++                                   | 172                        | ++                                   |
| 173                        | ++                                   | 174                        | ++                                   | 176                        | ++                                   | 177                        | +++                                  |
| 178                        | ++                                   | 179                        | +++                                  | 180                        | ++                                   | 181                        | ++                                   |
| 182                        | ++                                   | 183                        | +                                    | 185                        | +++                                  | 186                        | Неактивный                           |
| 191                        | ++                                   | 192                        | ++                                   | 193                        | ++                                   | 194                        | +++                                  |
| 195                        | +++                                  | 196                        | ++                                   | 197                        | +++                                  | 198                        | +                                    |
| 199                        | ++                                   | 200                        | Неактивный                           | 201                        | ++                                   | 202                        | ++                                   |
| 203                        | +                                    | 205                        | ++                                   | 206                        | +                                    | 207                        | +++                                  |
| 208                        | ++                                   | 209                        | +++                                  | 210                        | ++                                   | 211                        | +++                                  |
| 212                        | ++                                   | 213                        | ++                                   | 214                        | +++                                  | 215                        | ++                                   |
| 216                        | +++                                  | 217                        | ++                                   | 218                        | +                                    | 219                        | ++                                   |
| 220                        | ++                                   | 221                        | ++                                   | 222                        | +++                                  | 223                        | ++                                   |

#### Пример 4: Ингибирование транскрипции мРНК hIL-6

[0394] В этом примере выполняли количественную оценку мРНК hIL-6 в клетках культуры тканей для измерения ингибирования транскрипции hIL-6 при лечении соединением по данному изобретению.

- 5 [0395] В этом примере выполняли количественную оценку мРНК hIL-6 в клетках культуры тканей для измерения ингибирования транскрипции hIL-6 при лечении соединением по данному изобретению.

- [0396] Клетки (CRL-1593.2) лейкемической моноцитарной лимфомы человека U937 высевали при плотности, составляющей  $3,2 \times 10^4$  клеток на лунку, в 96-луночный планшет в 100 мкл RPMI-1640, содержащей 10% ФБС и пенициллин/стрептомицин, и
- 10

дифференцировали в макрофаги в течение 3 дней в 60 нг/мл ФМА (форбол-13-миристат-12-ацетат) при 37 °С в 5% CO<sub>2</sub> перед добавлением соединения. Клетки предварительно обрабатывали в течение 1 ч увеличивающимися концентрациями исследуемого соединения в 0,1% ДМСО до стимуляции 1 мкг/мл липополисахарида из *Escherichia coli*.

- 5 Для каждой концентрации применяли лунки в трех повторностях. Перед тем как клетки собирали, клетки инкубировали при 37 °С, 5% CO<sub>2</sub> в течение 3 ч. Во время сбора удаляли среду и промывали клетки в 200 мкл PBS. Клетки собирали с помощью набора мРНК Catcher PLUS в соответствии с инструкциями изготовителя. Затем элюированную мРНК применяли в одностадийной количественной ПЦР в реальном времени с применением компонентов одностадийного набора РНК UltraSense™ (Life Technologies) наряду с праймерами-зондами Applied Biosystems TaqMan® для hIL-6 и циклофилина. Планшеты для ПЦР в реальном времени запускали на аппарате для ПЦР в реальном времени ViiATM7 (Applied Biosystems), данные анализировали с приведением значений C<sub>t</sub> для hIL-6 к внутреннему контрольному образцу, до определения кратной экспрессии
- 10
- 15 каждого образца, по отношению к контрольному образцу.

[0397] Соединения со значением IC<sub>50</sub>, составляющим меньше или равно 0,3 мкм считали высокоактивными (+++); соединения со значением IC<sub>50</sub>, находящимся в пределах 0,3-3 мкм, считали очень активными (++); соединения со значением IC<sub>50</sub>, находящимся в пределах 3-30 мкм, считали активными (+).

## 20 Таблица 6: Ингибирование транскрипции мРНК hIL-6

| Типовое соединение | активность IL-6 | Типовое соединение | активность IL-6 | Типовое соединение | активность IL-6 | Типовое соединение | активность IL-6 |
|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| 1                  | ++              | 2                  | ++              | 3                  | +               | 4                  | ++              |
| 5                  | ++              | 6                  | ++              | 7                  | +++             | 8                  | ++              |
| 9                  | +               | 10                 | +++             | 11                 | ++              | 12                 | ++              |
| 13                 | +++             | 14                 | ++              | 15                 | ++              | 16                 | +++             |
| 17                 | ++              | 18                 | ++              | 19                 | +++             | 20                 | Неактивный      |
| 21                 | +++             | 22                 | ++              | 23                 | ++              | 24                 | ++              |
| 25                 | Неактивный      | 26                 | ++              | 27                 | ++              | 28                 | ++              |
| 29                 | ++              | 30                 | ++              | 31                 | ++              | 33                 | ++              |
| 34                 | ++              | 35                 | ++              | 36                 | ++              | 37                 | +               |
| 38                 | +               | 39                 | ++              | 40                 | +               | 41                 | +               |
| 42                 | +               | 43                 | ++              | 44                 | ++              | 45                 | ++              |
| 46                 | +               | 47                 | Неактивный      | 48                 | ++              | 49                 | +               |
| 50                 | ++              | 51                 | ++              | 52                 | ++              | 53                 | ++              |
| 54                 | ++              | 55                 | +++             | 56                 | +               | 58                 | ++              |
| 59                 | Неактивный      | 60                 | ++              | 61                 | ++              | 62                 | ++              |
| 63                 | ++              | 64                 | +++             | 65                 | ++              | 66                 | ++              |
| 67                 | +++             | 68                 | ++              | 69                 | ++              | 70                 | ++              |
| 71                 | ++              | 72                 | +               | 73                 | ++              | 74                 | ++              |

| Типовое<br>соединение | активность<br>IL-6 | Типовое<br>соединение | активность<br>IL-6 | Типовое<br>соединение | активность<br>IL-6 | Типовое<br>соединение | активность<br>IL-6 |
|-----------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|
| 75                    | ++                 | 76                    | ++                 | 77                    | ++                 | 78                    | ++                 |
| 79                    | Неактивный         | 80                    | Неактивный         | 81                    | ++                 | 82                    | ++                 |
| 83                    | ++                 | 84                    | ++                 | 85                    | ++                 | 86                    | ++                 |
| 87                    | +++                | 88                    | +++                | 89                    | ++                 | 91                    | ++                 |
| 92                    | ++                 | 93                    | ++                 | 94                    | ++                 | 95                    | ++                 |
| 96                    | +++                | 97                    | +++                | 98                    | ++                 | 99                    | ++                 |
| 100                   | ++                 | 102                   | +++                | 103                   | ++                 | 105                   | ++                 |
| 106                   | ++                 | 108                   | +++                | 109                   | +++                | 111                   | +++                |
| 112                   | ++                 | 113                   | +++                | 114                   | ++                 | 115                   | +++                |
| 116                   | ++                 | 117                   | +++                | 118                   | ++                 | 119                   | +++                |
| 121                   | ++                 | 122                   | ++                 | 123                   | +++                | 127                   | +++                |
| 129                   | +++                | 131                   | ++                 | 132                   | +++                | 133                   | +++                |
| 135                   | +++                | 136                   | ++                 | 137                   | +++                | 140                   | +++                |
| 141                   | +++                | 143                   | +++                | 144                   | +++                | 146                   | +++                |
| 148                   | +++                | 149                   | +++                | 150                   | ++                 | 151                   | +++                |
| 152                   | +++                | 153                   | +++                | 154                   | +                  | 155                   | ++                 |
| 156                   | ++                 | 157                   | +++                | 158                   | ++                 | 162                   | +++                |
| 164                   | +++                | 207                   | +++                | 208                   | +++                | 209                   | +++                |
| 211                   | +++                | 214                   | +++                | 215                   | +++                | 216                   | +++                |
| 217                   | +++                | 218                   | ++                 | 220                   | ++                 | 221                   | ++                 |
| 223                   | ++                 | -                     | -                  | -                     | -                  | -                     | -                  |

#### Пример 5: Ингибирование транскрипции мРНК IL-17

[0398] В этом примере выполняли количественную оценку мРНК hIL-17 в мононуклеарных клетках периферической крови человека для измерения ингибирования транскрипции hIL-17 при лечении соединением по данному изобретению.

- 5 [0399] Мононуклеарные клетки периферической крови человека высевали ( $2,0 \times 10^5$  клеток на лунку) в 96-луночный планшет в 45 мкл OpTimizer T Cell expansion media (среда для разрастания Т-клеток), содержащей 20 нг/мл IL-2 и пенициллин/стрептомицин. Клетки обрабатывали исследуемым соединением (45 мкл при концентрации 2х) с последующим инкубированием клеток при 37° С в течение 1 ч перед добавлением 10х
- 10 имеющегося в наличии антитела ОКТ3 при концентрации 10 мкг/мл в среде. Перед тем как клетки собирали, клетки инкубировали при 37° С в течение 6 ч. В момент сбора клетки центрифугировали (800 об/мин, 5 мин). Отработанную среду удаляли и добавляли лизирующий раствор (70 мкл) к клеткам в каждой лунке, и инкубировали в течение 5-10 мин при комнатной температуре для обеспечения возможности полного клеточного
- 15 лизиса и разрыва. Затем получали мРНК с помощью планшета "мРНК Catcher PLUS plate" (Invitrogen), в соответствии с входящей в комплект инструкцией. После последней промывки отсасывали максимально возможное количество промывочного буфера, не давая возможности осушить лунки. Затем в каждую лунку добавляли элюирующий буфер (Е3, 70 мкл). После чего мРНК элюировали посредством инкубирования планшета мРНК

Catcher PLUS с элюирующим буфером в течение 5 мин при 68 °С с последующим немедленным помещением планшета на лед.

[0400] Затем выделенную элюированную мРНК применяли в одностадийной количественной ОТ-ПЦР с применением компонентов набора Ultra Sense наряду со смесью праймер-зонд Applied Biosystems. Данные ПЦР в реальном времени анализировали с приведением значений  $C_t$  для hIL-17 к внутреннему контрольному образцу, до определения кратной индукции каждого неизвестного образца, по отношению к контрольному образцу.

[0401] Соединения со значением  $IC_{50}$ , составляющим меньше или равно 0,3 мкм считали высокоактивными (+++); соединения со значением  $IC_{50}$ , находящимся в пределах 0,3-3 мкм, считали очень активными (++); соединения со значением  $IC_{50}$ , находящимся в пределах 3-30 мкм, считали активными (+).

**Таблица 7: Ингибирование транскрипции мРНК hIL-17**

| Типовое соединение | активность IL-17 | Типовое соединение | активность IL-17 | Типовое соединение | активность IL-17 | Типовое соединение | активность IL-17 |
|--------------------|------------------|--------------------|------------------|--------------------|------------------|--------------------|------------------|
| 5                  | ++               | 7                  | +++              | 8                  | ++               | 10                 | +++              |
| 13                 | ++               | 16                 | ++               | 18                 | ++               | 19                 | +++              |
| 30                 | ++               | 45                 | ++               | 51                 | ++               | 53                 | +                |
| 55                 | +++              | 64                 | +++              | 105                | ++               | 106                | ++               |
| 112                | +++              | -                  | -                | -                  | -                | -                  | -                |

**Пример 6: Ингибирование транскрипции мРНК hVCAM**

[0402] В этом примере выполняют количественную оценку мРНК hVCAM в клетках культуры тканей для измерения ингибирования транскрипции hVCAM при лечении соединением по данному изобретению.

[0403] Эндотелиальные клетки пупочной вены человека (ЭКПВЧ) высевают в 96-луночный планшет ( $4,0 \times 10^3$  клеток/лунку) в 100 мкл среды EGM и инкубируют в течение 24 ч перед добавлением являющегося объектом исследования соединения. Клетки предварительно обрабатывают исследуемым соединением в течение 1 ч перед стимуляцией фактором некроза опухоли- $\alpha$ . Перед тем как клетки собирают, клетки инкубируют в течение еще 24 ч. Во время сбора отработанную среду удаляют из ЭКПВЧ и промывают в 200 мкл PBS. Затем добавляют лизирующий раствор (70 мкл) к клеткам в каждой лунке и инкубируют в течение ~5-10 мин при комнатной температуре для обеспечения возможности полного клеточного лизиса и разрыва.

Затем получают мРНК с помощью планшета "мРНК Catcher PLUS plate" (Invitrogen), в соответствии с входящей в комплект инструкцией. После последней промывки отсасывают максимально возможное количество промывочного буфера, не давая возможности осушить лунки. Затем в каждую лунку добавляют элюирующий буфер (ЕЗ, 70 мкл). После чего мРНК элюируют посредством инкубирования планшета мРНК Catcher PLUS с элюирующим буфером в течение 5 мин при 68 °С с последующим немедленным помещением планшета на лед.

**[0404]** Затем выделенную элюированную мРНК применяют в одностадийной количественной ПЦР в реальном времени с применением компонентов набора Ultra Sense наряду со смесями праймер-зонд Applied Biosystems. Данные ПЦР в реальном времени анализируют с приведением значений  $C_t$  для hVCAM к внутреннему контрольному образцу, до определения кратной индукции каждого неизвестного образца, по отношению к контрольному образцу.

#### **Пример 7: Ингибирование транскрипции мРНК hMCP-1**

**[0405]** В этом примере выполняют количественную оценку мРНК hMCP-1 в мононуклеарных клетках периферической крови человека для измерения ингибирования транскрипции hMCP-1 при лечении соединением по данному изобретению.

**[0406]** Мононуклеарные клетки периферической крови человека высевают ( $1,0 \times 10^5$  клеток на лунку) в 96-луночный планшет в 45 мкл RPMI-1640, содержащей 10% ФБС и пенициллин/стрептомицин. Клетки обрабатывают исследуемым соединением (45 мкл при концентрации 2х) с последующим инкубированием клеток при 37 °С в течение 3 ч перед тем как клетки собирают. В момент сбора клетки переносят в планшеты с V-образным дном и центрифугируют (800 об/мин, 5 мин). Отработанную среду удаляют и добавляют лизирующий раствор (70 мкл) к клеткам в каждой лунке, и инкубируют в течение 5-10 мин при комнатной температуре для обеспечения возможности полного клеточного лизиса и разрыва. Затем получают мРНК с помощью планшета "мРНКCatcher PLUS plate" (Invitrogen), в соответствии с входящей в комплект инструкцией. После последней промывки отсасывают максимально возможное количество промывочного буфера, не давая возможности осушить лунки. Затем в каждую лунку добавляют элюирующий буфер (ЕЗ, 70 мкл). После чего мРНК элюируют посредством инкубирования планшета мРНК Catcher PLUS с элюирующим

буфером в течение 5 мин при 68 °С с последующим немедленным помещением планшета на лед.

- 5 [0407] Затем выделенную элюированную мРНК применяют в одностадийной количественной ПЦР в реальном времени с применением компонентов набора Ultra Sense наряду со смесями праймер-зонд Applied Biosystems. Данные ПЦР в реальном времени анализируют с приведением значений Ct для hMCP-1 к внутреннему контрольному образцу, до определения кратной индукции каждого неизвестного образца, по отношению к контрольному образцу.

### **Пример 8: Повышающая регуляция транскрипции мРНК hAroA-1**

- 10 [0408] В этом примере выполняли количественную оценку мРНК AroA-I в клетках культуры тканей для измерения повышающей регуляции транскрипции AroA-I при лечении соединением по данному изобретению.

- 15 [0409] Клетки Huh7 ( $2,5 \times 10^5$  на лунку) высевали в 96-луночный планшет с применением 100 мкл DMEM на лунку (DMEM компании Gibco, дополненной пенициллином/стрептомицином и 10% ФБС), за 24 ч до добавления являющегося объектом исследования соединения. Через 48 ч обработки отработанную среду удаляли из клеток Huh-7 и помещали на лед (для немедленного применения) или при -80 °С (для будущего применения) с "LDH cytotoxicity assay Kit II" от Abcam. Оставшиеся в планшете клетки промывали 100 мкл PBS.

- 20 [0410] Затем добавляли 85 мкл лизирующего раствора в каждую лунку и инкубировали в течение 5-10 мин при комнатной температуре для обеспечения возможности полного клеточного лизиса и разрыва. Затем получали мРНК с помощью планшета "мРНК Catcher PLUS plate" от Life Technologies, в соответствии с входящей в комплект инструкцией. После последней промывки отсасывали максимально возможное количество промывочного буфера, не давая возможности осушить лунки. Затем в 25 каждую лунку добавляли элюирующий буфер (ЕЗ, 80 мкл). Затем мРНК элюировали посредством инкубирования планшета мРНК Catcher PLUS с элюирующим буфером в течение 5 мин при 68 °С, а затем в течение 1 мин при 4 °С. Планшеты Catcher с элюированной мРНК держали на льду для применения или хранили при -80 °С.

- 30 [0411] Затем выделенную элюированную мРНК применяли в одностадийной ПЦР в реальном времени с применением компонентов набора Ultra Sense наряду со смесями

праймер-зонд Life Technologies. Данные ПЦР в реальном времени анализировали с помощью значений  $C_t$  для определения кратной индукции каждого неизвестного образца, по отношению к контрольному образцу (то есть по отношению к контрольному образцу для каждой независимой концентрации ДМСО).

- 5 [0412] Соединения со значением  $EC_{170}$ , составляющим меньше или равно 0,3 мкм считали высокоактивными (+++); соединения со значением  $EC_{170}$ , находящимся в пределах 0,3-3 мкм, считали очень активными (++); соединения со значением  $EC_{170}$ , находящимся в пределах 3-30 мкм, считали активными (+).

**Таблица 8: Повышающая регуляция транскрипции мРНК hApoA-1**

| Типовое соединение | активность ApoA-1 |
|--------------------|-------------------|
| 7                  | +++               |

- 10 **Пример 9: Эффективность *in vivo* в ксенотрансплантатной модели острого миелоидного лейкоза у линии бестимусной голой мыши с применением клеток MV4-11**

- [0413] Клетки MV4-11 (ATCC) выращивают в стандартных условиях культивирования клеток и вводят самкам мышей линии (NCr) nu/nu *fisol* в возрасте 6-7
- 15 недель в количестве  $5 \times 10^6$  клеток/животное в 100 мкл PBS + 100 мкл Matrigel в нижнюю левую боковую часть живота. Приблизительно через 18 дней после введения клеток MV4-11, мышей распределяют по группам случайным образом в зависимости от объема опухоли ( $D \times Ш \times В$ )/2) в среднем  $\sim 120 \text{ мм}^3$ . Мышам перорально вводят соединение в дозировке, составляющей 75 мг/кг два раза в день и 120 мг/кг два раза в
- 20 день, в композиции EA006 с рассчитанной по весу дозировкой, составляющей 10 мл/кг. Измерения опухоли выполняют с помощью электронных микро-штангенциркулей и массу тела измеряют через день, начиная с периода дозирования. Сравнивают средние объемы опухолей, процентное ингибирование развития опухоли (TGI) и % изменения массы тела с контрольными животными, получающими носитель. Средние значения,
- 25 статистический анализ и сравнение между группами рассчитывают с помощью t-критерия Стьюдента в Excel.

**Таблица 9: Эффективность *in vivo* в ксенотрансплантатной модели острого миелоидного лейкоза у линии бестимусной голой мыши**



| Типовое соединение | активность <i>in vivo</i> |
|--------------------|---------------------------|
| Пример 7           | Активная                  |

**Пример 10: Эффективность *in vivo* в ксенотрансплантатной модели острого миелоидного лейкоза у линии бестимусной голой мыши с применением клеток OCI-3 AML**

[0414] Клетки OCI-3 AML (DMSZ) выращивали в стандартных условиях культивирования клеток и вводили самкам мышей линии (NCr) nu/nu fisol в возрасте 6-7 недель в количестве  $10 \times 10^6$  клеток/животное в 100 мкл PBS + 100 мкл Matrigel в нижнюю левую боковую часть живота. Приблизительно через 18-21 день после введения клеток OCI-3 AML, мышей распределяли по группам случайным образом в зависимости от объема опухоли (Д x Ш x В)/2) в среднем  $\sim 100-300 \text{ мм}^3$ . Мышам перорально вводили соединение в дозировке, составляющей 30 мг/кг два раза в день, в рамках непрерывного режима дозирования и в дозировке, составляющей 2,5-45 мг/кг один раз в день, в рамках режима дозирования 5 дней и 2 дня перерыв в композиции EA006 с рассчитанной по весу дозировкой, составляющей 10 мл/кг. Измерения опухоли выполняли с помощью электронных микро-штангенциркулей и массу тела измеряли через день, начиная с периода дозирования. Сравнивали средние объемы опухолей, процентное ингибирование развития опухоли (TGI) и % изменения массы тела с контрольными животными, получающими носитель. Средние значения, статистический анализ и сравнение между группами рассчитывали с помощью t-критерия Стьюдента в Excel.

**Пример 11: Оценка поражения цели**

[0415] Клетки MV4-11 (ATCC) выращивают в стандартных условиях культивирования клеток и вводят самкам мышей линии (NCr) nu/nu fisol в возрасте 6-7 недель в количестве  $5 \times 10^6$  клеток/животное в 100 мкл PBS + 100 мкл Matrigel в нижнюю левую боковую часть живота. Приблизительно через 28 дней после введения клеток MV4-11, мышей распределяют по группам случайным образом в зависимости от объема опухоли (Д x Ш x В)/2) в среднем  $\sim 500 \text{ мм}^3$ . Мышам перорально вводят соединение в композиции EA006 с рассчитанной по весу дозировкой, составляющей 10 мл/кг, и опухоли собирают спустя 6 часов после введения дозы для Bcl2 и анализа экспрессии гена c-myc в виде ФД биомаркеров.

**Пример 12: Эффективность *in vivo* в анализе модели эндотоксикоза мыши**

[0416] Полулетальные дозы эндотоксина (бактериальный липополисахарид *E.coli*) вводят животным для получения генерализованной воспалительной реакции, которая контролируется увеличением секретируемых цитокинов. Соединения вводят мышам C57/Bl6 перорально при T= 4 часа в дозировке, составляющей 75 мг/кг, с целью оценки ингибирования в цитокинах IL-6 и IL-17, и MCP-1 спустя 3 ч после внутрибрюшинного введения липополисахарида (ЛПС) при T=0 часов в дозировке, составляющей 0,5 мг/кг.

### **Пример 13: Эффективность *in vivo* в модели коллаген-индуцированного артрита крыс**

[0417] Коллаген-индуцированный артрит крыс представляет собой экспериментальную модель полиартрита, которая широко применяется в доклинических испытаниях ряда противоревматических средств. После введения коллагена эта модель образует заметное полиартикулярное воспаление, существенное разрушение хряща в сочетании с образованием паннуса, а также от легкой до умеренной резорбцией костной ткани и периостальным разрастанием костной ткани. В этой модели коллаген вводят самкам крыс линии Льюиса на 1 и 7 день исследования и добавляют соединения с 11 дня по 17 день. Исследуемые соединения оценивают с целью оценки потенциала к ингибированию воспаления (в том числе отека лап), разрушения хряща и резорбции костной ткани у страдающих артритом крыс с применением модели, в которой лечение проводят после того, как заболевание было установлено.

### **Пример 14: Эффективность *in vivo* в модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ) РС**

[0418] Экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЭАЭ) представляет собой опосредованное Т-клетками аутоиммунное заболевание ЦНС, которое имеет ряд общих клинических и гистопатологических признаков с рассеянным склерозом человека (РС). ЭАЭ представляет собой наиболее широко применяемую животную модель РС. Было показано, что Т-клетки как линии Th1, так и Th17 индуцируют ЭАЭ. Цитокины IL-23, IL-6 и IL-17, которые либо являются критическими для дифференцировки Th1 и Th17, либо продуцируются этими Т-клетками, играют крайне важную и незаменимую роль в развитии ЭАЭ. Таким образом, лекарственные средства, направленные на производство этих цитокинов, с большой вероятностью способны обладать терапевтическим потенциалом в лечении РС.

[0419] Соединения Формулы I или Ia вводили мышам ЭАЭ в дозировке, составляющей от 50 до 125 мг/кг два раза в день, с начала иммунизации с целью оценки противовоспалительной активности. В этой модели ЭАЭ индуцируют посредством иммунизации MOG<sub>35-55</sub>/CFA и введения коклюшного токсина самкам 5 мышей C57Bl/6.

**Таблица 10: Эффективность *in vivo* в модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ) РС**

| Типовое соединение | активность <i>in vivo</i> |
|--------------------|---------------------------|
| Пример 7           | Активная                  |

**Пример 15: Воздействие *ex vivo* на функцию Т-клеток из культур спленоцитов и лимфоцитов, стимулированных внешней стимуляцией MOG**

10 [0420] Мышей иммунизировали MOG/CFA и одновременно лечили соединением в течение 11 дней по схеме два раза в день. Собирали паховый лимфатический узел и селезенку, культуры создавали для лимфоцитов и спленоцитов и стимулировали внешним антигеном (MOG) в течение 72 часов. Супернатанты из этих культур анализировали на цитокины Th1, Th2 и Th17 с помощью анализа методом Cytometric 15 Bead Array.

**Пример 16: Эффективность *in vivo* в ксенотрансплантатной модели множественной миеломы у линии бестимусной голой мыши с применением клеток MM1.s**

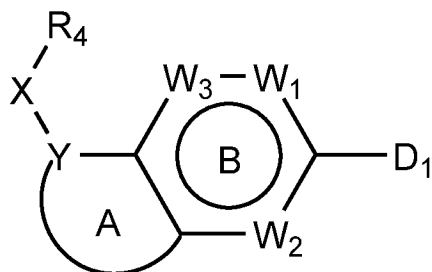
[0421] Клетки MM1.s (ATCC) выращивают в стандартных условиях культивирования 20 клеток и вводят самкам мышей линии (NCr) nu/nu fisol в возрасте 6-7 недель в количестве  $10 \times 10^6$  клеток/животное в 100 мкл PBS + 100 мкл Matrigel в нижнюю левую боковую часть живота. Приблизительно через 21 день после введения клеток MM1.s, мышей распределяют по группам случайным образом в зависимости от объема опухоли (Д x Ш x В)/2) в среднем  $\sim 120 \text{ мм}^3$ . Мышам перорально вводят соединение в 25 дозировке, составляющей 75 мг/кг два раза в день, в композиции EA006 с рассчитанной по весу дозировкой, составляющей 10 мл/кг. Измерения опухоли выполняют с помощью электронных микро-штангенциркулей и массу тела измеряют через день, начиная с периода дозирования. Сравнивают средние объемы опухолей, процентное ингибирование развития опухоли (TGI) и % изменения массы тела с

контрольными животными, получающими носитель. Средние значения, статистический анализ и сравнение между группами рассчитывают с помощью t-критерия Стьюдента в Excel.

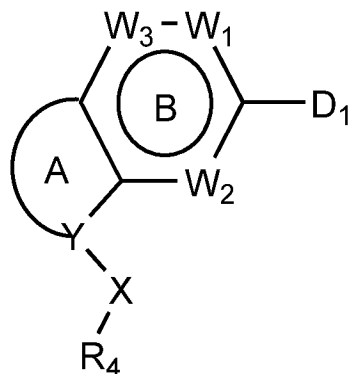
- 5 [0422] Другие варианты реализации данного изобретения будут очевидны специалистам в данной области техники из рассмотрения описания и практического осуществления данного изобретения, описанного в данном документе. Предполагается, что данное описание и примеры следует считать лишь типовыми, а реальный объем и сущность данного изобретения указаны в следующей формуле изобретения.

# ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение в соответствии с Формулой Iб или Формулой IIб:



Формула Iб

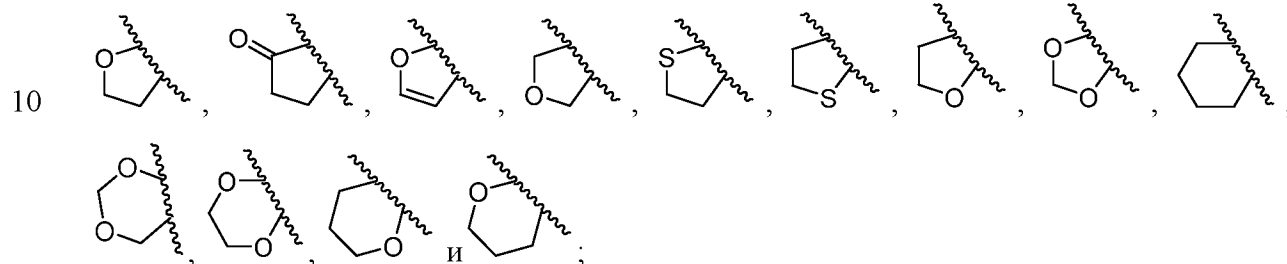


Формула IIб

5 или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль или гидрат,  
при этом:

**A** выбирают из 5- или 6-членных моноциклических гетероциклов, сконденсированных с кольцом **B**,

при условии, что **A** не может быть замещенным или незамещенным



**B** представляет собой шестичленный ароматический карбоцикл или гетероцикл;

**Y** выбирают из N и C;

**W<sub>1</sub>** выбирают из N и CR<sub>1</sub>;

15 **W<sub>2</sub>** выбирают из N и CR<sub>2</sub>;

**W<sub>3</sub>** выбирают из N и CR<sub>3</sub>;

**W<sub>1</sub>**, **W<sub>2</sub>** и **W<sub>3</sub>** могут быть одинаковыми или отличными друг от друга;

**X** выбирают из –NH–, –CH<sub>2</sub>–, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O–, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH–, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S–, –C(O)–, –C(O)CH<sub>2</sub>–, –C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–, –CH<sub>2</sub>C(O)–, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)–, –C(O)NH–, –C(O)O–, –C(O)S–, –C(O)NHCH<sub>2</sub>–, –C(O)OCH<sub>2</sub>–, –C(O)SCH<sub>2</sub>–, где один или более атомов водорода могут быть независимо замещены дейтерием, гидроксигруппой, метилом, галогеном, –CF<sub>3</sub>, кетоном, и где S может быть окислена до сульфоксида или сульфона;

**R<sub>4</sub>** выбирают из 3-7-членных карбоциклов и гетероциклов; и

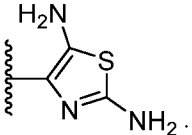
**D<sub>1</sub>** выбирают из 5-членных моноциклических гетероциклов, где **D<sub>1</sub>** присоединен к кольцу **B** через атом углерода, который является частью двойной связи в кольце **D<sub>1</sub>**;

**R<sub>1</sub>** и **R<sub>2</sub>** независимо выбирают из водорода, дейтерия, алкила, –OH, –NH<sub>2</sub>, –тиоалкила, алкокси, кетона, сложного эфира, карбоновой кислоты, мочевины, карбамата, amino, амида, галогена, сульфона, сульфоксида, сульфида, сульфонида и –CN;

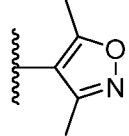
**R<sub>3</sub>** выбирают из водорода, –NH<sub>2</sub>, –CN, –N<sub>3</sub>, галогена, –NO<sub>2</sub>, –OMe, –OEt, –NHC(O)Me, –NHSO<sub>2</sub>Me, циклоамино, циклоамидо, –OH, –SO<sub>2</sub>Me, –SO<sub>2</sub>Et, –CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, –C(O)NH<sub>2</sub>, –C(O)OMe и дейтерия;

при условии, если **R<sub>3</sub>** представляет собой водород и **A** представляет собой 5-

членное кольцо, то **D<sub>1</sub>** не может представлять собой



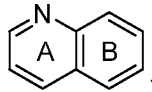
и при условии, если **D<sub>1</sub>** представляет собой

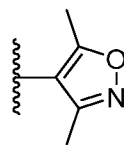


и **R<sub>2</sub>** и **R<sub>3</sub>** представляют

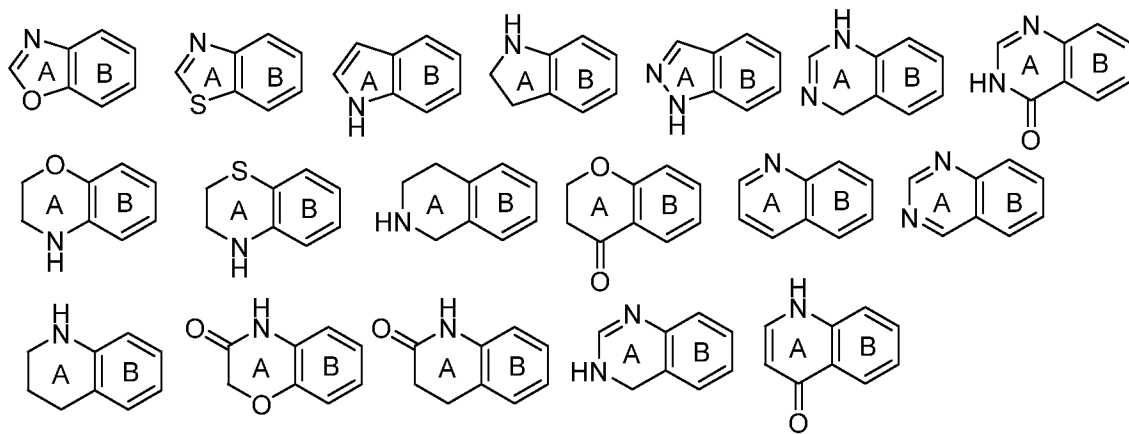
собой водород, и **R<sub>1</sub>** представляет собой –OMe, то бициклическое кольцо **A-B** является

отличным от



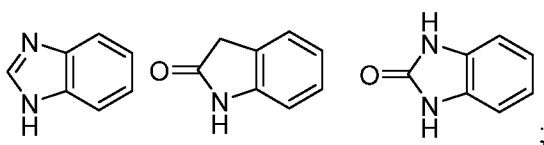


и при условии, если **D<sub>1</sub>** представляет собой и каждый из **R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>**, **R<sub>3</sub>** представляют собой водород, то бициклическое кольцо **A-B** не представляет собой



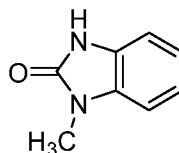
;

и при условии, если каждый из **R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>**, **R<sub>3</sub>** представляют собой водород, то  
5 бициклическое кольцо **A-B** не представляет собой



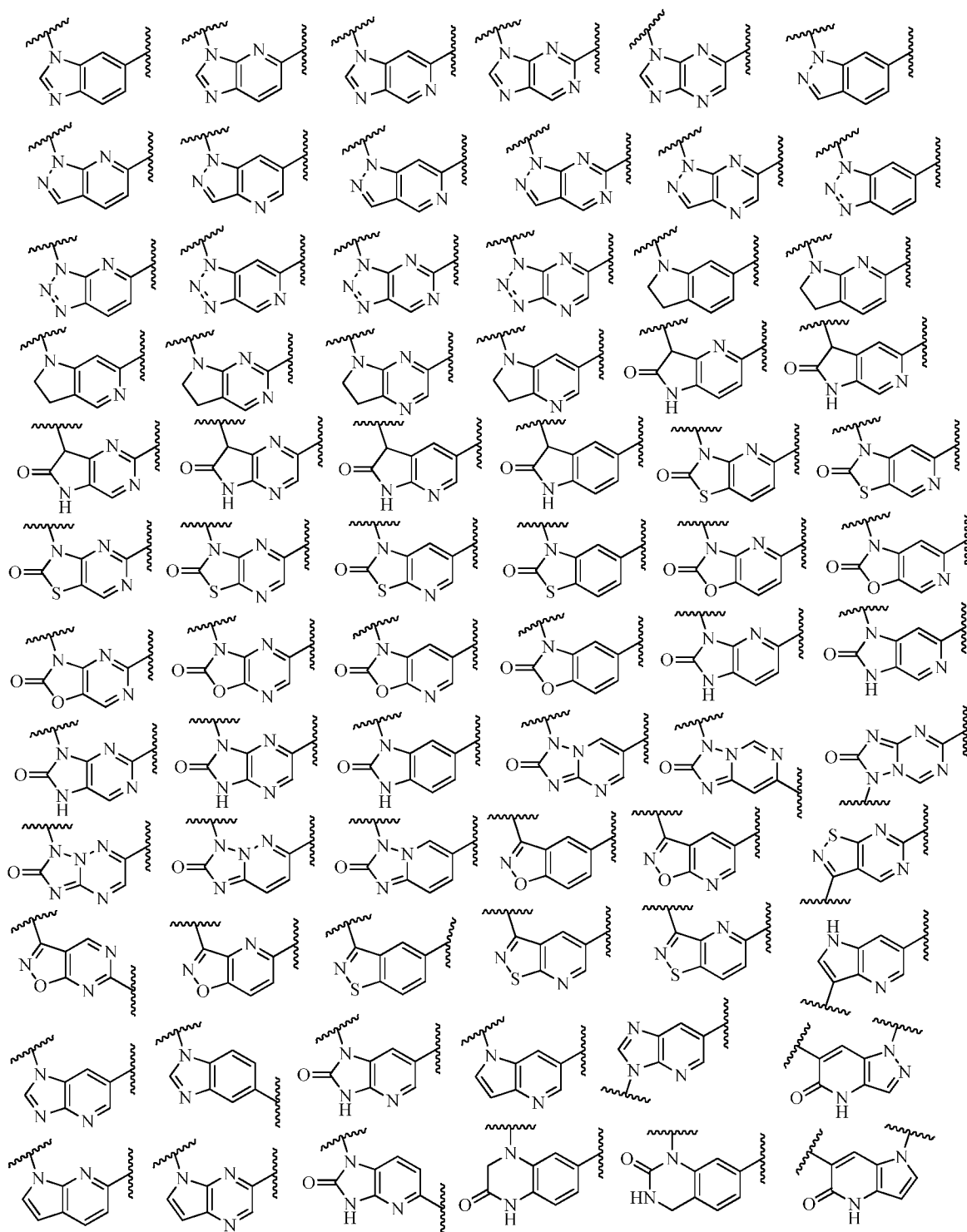
;

и при условии, если каждый из **R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>**, **R<sub>3</sub>** представляют собой водород, то



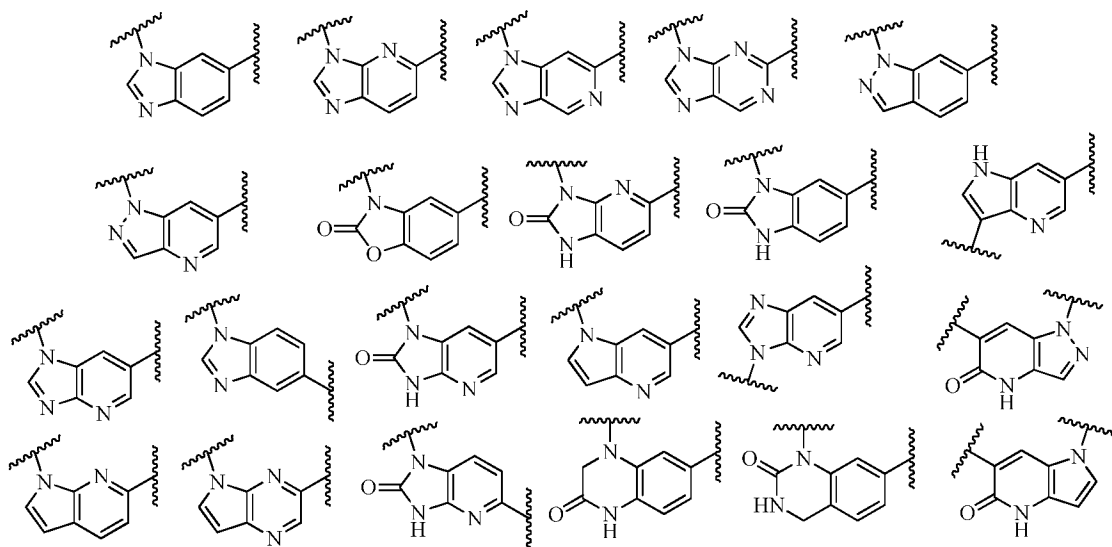
бициклическое кольцо **A-B** не представляет собой

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что бициклическое кольцо А-В выбирают из

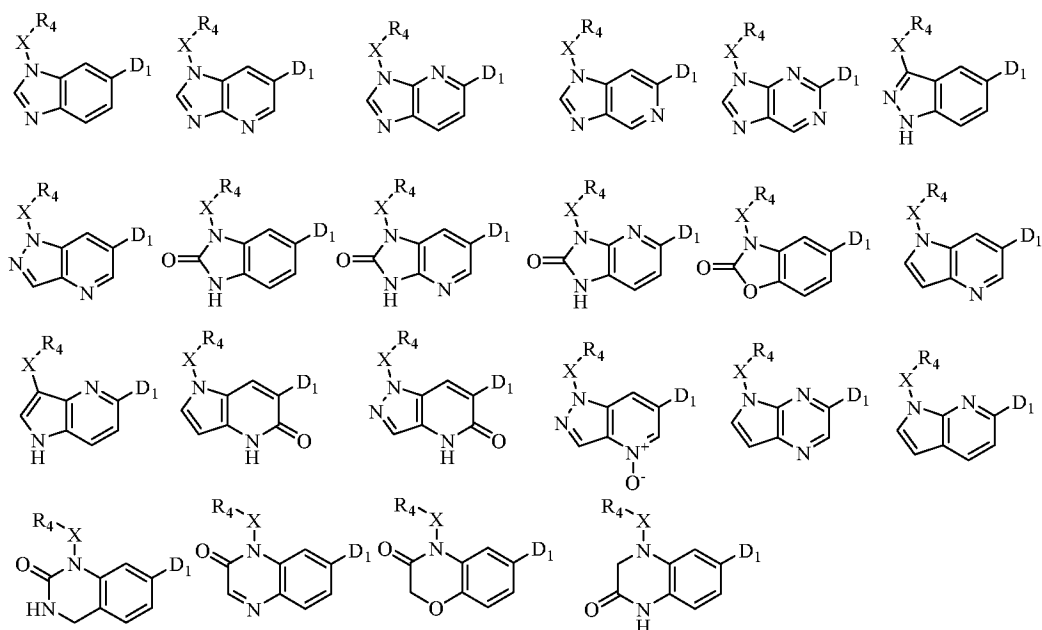




3. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что бициклическое кольцо **A-B** выбирают из



4. Соединение по п. 1, выбранное из

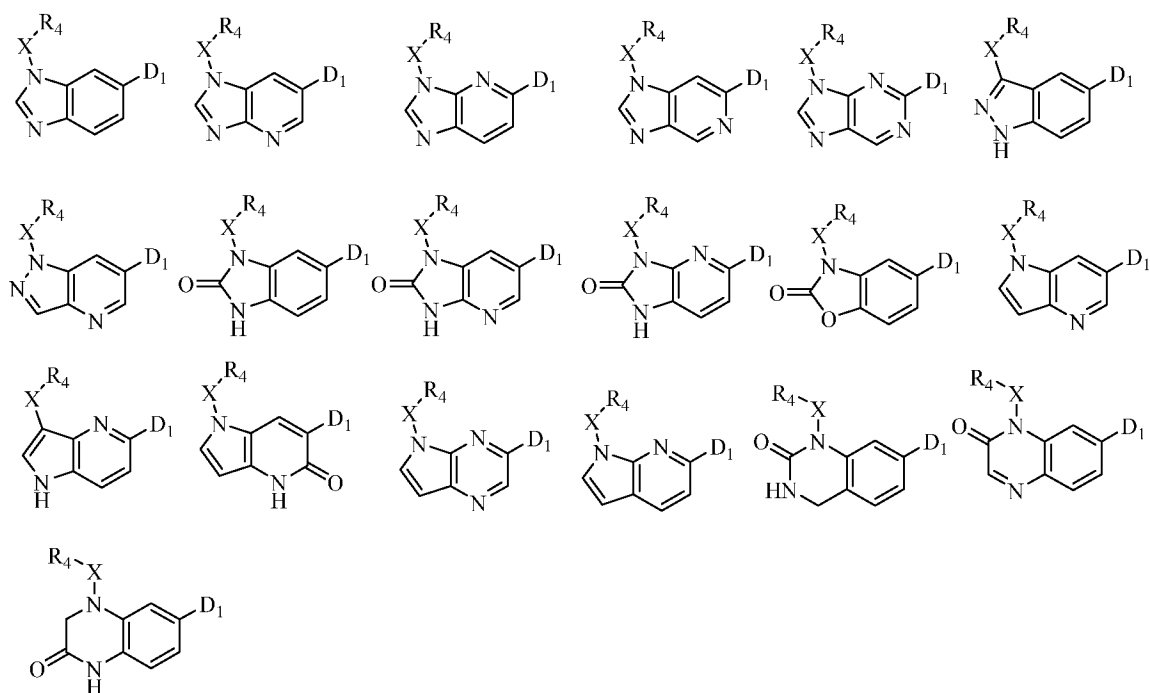


5

которые могут быть необязательно замещены группами, независимо выбранными из водорода, дейтерия,  $-NH_2$ , amino (такого как  $-NH(C_1-C_5)$ ,  $-N(C_1-C_5)_2$ ,  $-NHPh$ ,  $-NHBn$ ,  $-NH$ -пиридил,  $-NH$ -гетероцикл( $C_4-C_6$ ),  $-NH$ -карбоцикл( $C_4-C_6$ )), гетероцикла( $C_4-C_6$ ), карбоцикла( $C_4-C_6$ ), галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-CF_3$ , алкила( $C_1-C_6$ ), тиаалкила( $C_1-C_6$ ), алкенила( $C_1-C_6$ ) и алкокси( $C_1-C_6$ ).

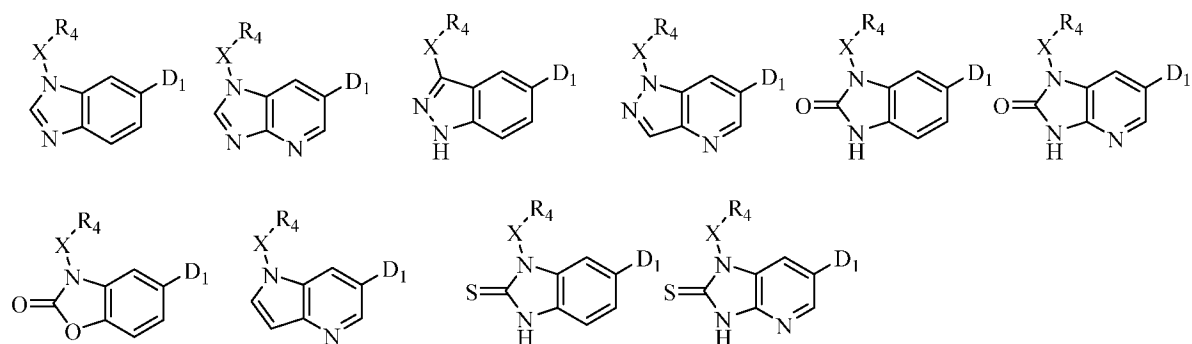
10

5. Соединение по п. 1, выбранное из



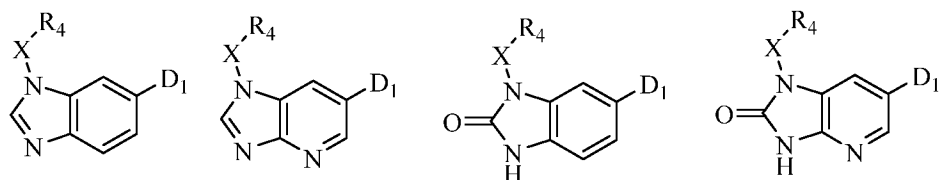
которые могут быть необязательно замещены группами, независимо  
 5 выбранными из водорода, дейтерия,  $-\text{NH}_2$ , amino (такого как  $-\text{NH}(\text{C}_1\text{--}\text{C}_5)$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1\text{--}\text{C}_5)_2$ ,  $-\text{NHPh}$ ,  $-\text{NHBn}$ ,  $-\text{NH}$ -пиридил,  $-\text{NH}$ -гетероцикл( $\text{C}_4\text{--}\text{C}_6$ ),  $-\text{NH}$ -карбоцикл( $\text{C}_4\text{--}\text{C}_6$ )),  
 гетероцикла( $\text{C}_4\text{--}\text{C}_6$ ), карбоцикла( $\text{C}_4\text{--}\text{C}_6$ ), галогена,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CF}_3$ , алкила( $\text{C}_1\text{--}\text{C}_6$ ),  
 тиаалкила( $\text{C}_1\text{--}\text{C}_6$ ), алкенила( $\text{C}_1\text{--}\text{C}_6$ ) и алкокси( $\text{C}_1\text{--}\text{C}_6$ ).

#### 6. Соединение по п. 1, выбранное из



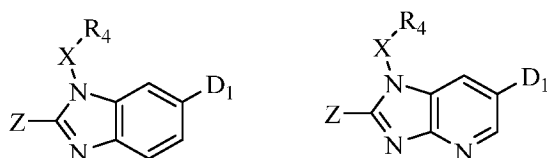
10 которые могут быть необязательно замещены группами, независимо  
 выбранными из водорода, дейтерия,  $-\text{NH}_2$ , amino (такого как  $-\text{NH}(\text{C}_1\text{--}\text{C}_5)$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1\text{--}\text{C}_5)_2$ ,  $-\text{NHPh}$ ,  $-\text{NHBn}$ ,  $-\text{NH}$ -пиридил,  $-\text{NH}$ -гетероцикл( $\text{C}_4\text{--}\text{C}_6$ ),  $-\text{NH}$ -карбоцикл( $\text{C}_4\text{--}\text{C}_6$ )),  
 гетероцикла( $\text{C}_4\text{--}\text{C}_6$ ), карбоцикла( $\text{C}_4\text{--}\text{C}_6$ ), галогена,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CF}_3$ , алкила( $\text{C}_1\text{--}\text{C}_6$ ),  
 тиаалкила( $\text{C}_1\text{--}\text{C}_6$ ), алкенила( $\text{C}_1\text{--}\text{C}_6$ ) и алкокси( $\text{C}_1\text{--}\text{C}_6$ ).

#### 7. Соединение по п. 1, выбранное из



которые могут быть необязательно замещены группами, независимо  
выбранными из водорода, дейтерия,  $-\text{NH}_2$ , amino (такого как  $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_5)$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_5)_2$ ,  $-\text{NHPH}$ ,  $-\text{NHBn}$ ,  $-\text{NH}$ -пиридил,  $-\text{NH}$ -гетероцикл( $\text{C}_4\text{-C}_6$ ),  $-\text{NH}$ -карбоцикл( $\text{C}_4\text{-C}_6$ )),  
5 гетероцикла( $\text{C}_4\text{-C}_6$ ), карбоцикла( $\text{C}_4\text{-C}_6$ ), галогена,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CF}_3$ , алкила( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),  
тиоалкила( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), алкенила( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) и алкокси( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ).

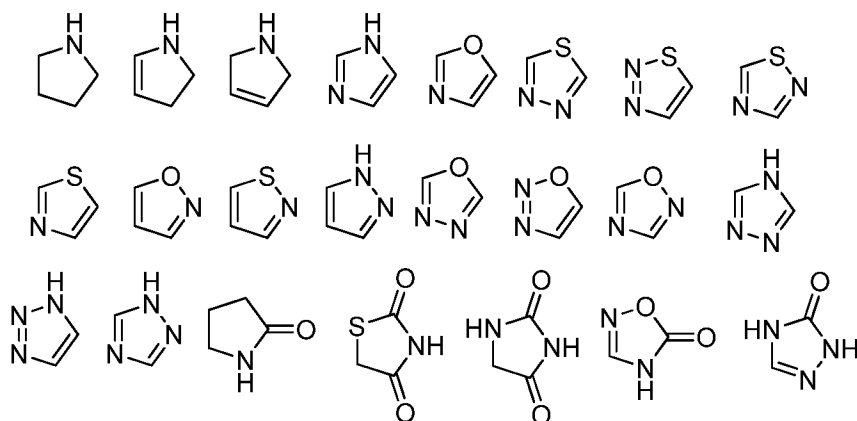
8. Соединение по п. 1, выбранное из



где **Z** выбирают из водорода, дейтерия,  $-\text{NH}_2$ , amino (такого как  $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_5)$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_5)_2$ ,  $-\text{NHPH}$ ,  $-\text{NHBn}$ ,  $-\text{NH}$ -пиридил,  $-\text{NH}$ -гетероцикл( $\text{C}_4\text{-C}_6$ ),  $-\text{NH}$ -карбоцикл( $\text{C}_4\text{-C}_6$ )), алкила( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), тиаалкила( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), алкенила( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) и алкокси( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )).  
10

9. Соединение по любому из пп. 1-8, отличающееся тем, что **R<sub>4</sub>** представляет собой 3-7-членный карбоцикл.

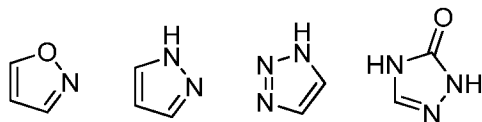
10. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что **D<sub>1</sub>** выбирают из 5-членного моноциклического гетероцикла, такого как, без ограничения ими:  
15



который необязательно замещен водородом, дейтерием, алкилом( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) (таким как метил, этил, пропил, изопропил, бутил), алкокси( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) (таким как метокси, этокси,

изопропокси), amino (таким как  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHMe}$ ,  $-\text{NHEt}$ ,  $-\text{NHiPr}$ ,  $-\text{NHBu}$ ,  $-\text{NMe}_2$ ,  $\text{NMeEt}$ ,  $-\text{NEt}_2$ ,  $-\text{NEtBu}$ ,  $-\text{NHC(O)NH-алкил}$ ), галогеном (таким как F, Cl), амидом (таким как  $-\text{NHC(O)Me}$ ,  $-\text{NHC(O)Et}$ ,  $-\text{C(O)NHMe}$ ,  $-\text{C(O)NEt}_2$ ,  $-\text{C(O)NiPr}$ ,  $-\text{CF}_3$ , CN,  $-\text{N}_3$ , кетоном ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) (таким как ацетил,  $-\text{C(O)Et}$ ,  $-\text{C(O)Pr}$ ),  $-\text{S(O)алкилом}(\text{C}_1\text{-C}_4)$  (таким как  $-\text{S(O)Me}$ ,  $-\text{S(O)Et}$ ),  $-\text{SO}_2\text{алкилом}(\text{C}_1\text{-C}_4)$  (таким как  $-\text{SO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{SO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{SO}_2\text{Pr}$ ),  $-\text{тиоалкилом}(\text{C}_1\text{-C}_4)$  (таким как  $-\text{SMe}$ ,  $-\text{SEt}$ ,  $-\text{SPr}$ ,  $-\text{SBu}$ ),  $-\text{COOH}$  и/или сложным эфиром (таким как  $-\text{C(O)OMe}$ ,  $-\text{C(O)OEt}$ ,  $-\text{C(O)OBu}$ ), каждый из которых может быть необязательно замещен водородом, F, Cl, Br,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHMe}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{SMe}$ , оксо и/или тио-оксо.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, отличающееся тем, что **D<sub>1</sub>** выбирают из 5-членного моноциклического гетероцикла, такого как, без ограничения ими:



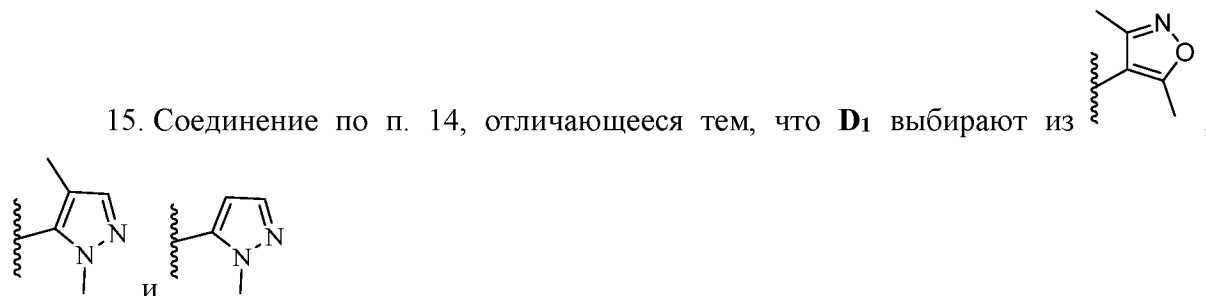
- который необязательно замещен водородом, дейтерием, алкилом( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) (таким как метил, этил, пропил, изопропил, бутил), алкокси( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) (таким как метокси, этокси, изопропокси), amino (таким как  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHMe}$ ,  $-\text{NHEt}$ ,  $-\text{NHiPr}$ ,  $-\text{NHBu}$ ,  $-\text{NMe}_2$ ,  $\text{NMeEt}$ ,  $-\text{NEt}_2$ ,  $-\text{NEtBu}$ ,  $-\text{NHC(O)NH-алкил}$ ), галогеном (таким как F, Cl), амидом (таким как  $-\text{NHC(O)Me}$ ,  $-\text{NHC(O)Et}$ ,  $-\text{C(O)NHMe}$ ,  $-\text{C(O)NEt}_2$ ,  $-\text{C(O)NiPr}$ ,  $-\text{CF}_3$ , CN,  $-\text{N}_3$ , кетоном ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) (таким как ацетил,  $-\text{C(O)Et}$ ,  $-\text{C(O)Pr}$ ),  $-\text{S(O)алкилом}(\text{C}_1\text{-C}_4)$  (таким как  $-\text{S(O)Me}$ ,  $-\text{S(O)Et}$ ),  $-\text{SO}_2\text{алкилом}(\text{C}_1\text{-C}_4)$  (таким как  $-\text{SO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{SO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{SO}_2\text{Pr}$ ),  $-\text{тиоалкилом}(\text{C}_1\text{-C}_4)$  (таким как  $-\text{SMe}$ ,  $-\text{SEt}$ ,  $-\text{SPr}$ ,  $-\text{SBu}$ ),  $-\text{COOH}$  и/или сложным эфиром (таким как  $-\text{C(O)OMe}$ ,  $-\text{C(O)OEt}$ ,  $-\text{C(O)OBu}$ ), каждый из которых может быть необязательно замещен водородом, F, Cl, Br,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHMe}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{SMe}$ , оксо и/или тио-оксо.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что **D<sub>1</sub>** выбирают из 5-членного моноциклического гетероцикла, который необязательно замещен водородом, дейтерием, алкилом( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) (таким как метил, этил, пропил), каждый из которых может быть необязательно замещен водородом,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{F}$  и  $-\text{NH}_2$ .

13. Соединение по любому из пп. 1-10, отличающееся тем, что **D<sub>1</sub>** выбирают из 5-членного моноциклического гетероцикла, содержащего один атом кислорода и один или два атома азота, где гетероцикл присоединен к остальной части молекулы через связь углерод-углерод, и который необязательно замещен водородом, дейтерием,

алкилом( $C_1$ - $C_4$ ) (таким как метил, этил, пропил), каждый из которых может быть необязательно замещен водородом,  $-OH$ ,  $-F$  и  $-NH_2$ .

14. Соединение по пп. 1-10, отличающееся тем, что **D<sub>1</sub>** представляет собой изоксазол или пиразол, необязательно замещенный водородом, дейтерием, алкилом( $C_1$ - $C_4$ ) (таким как метил, этил, пропил), каждый из которых может быть необязательно замещен водородом,  $-OH$ ,  $-F$  и  $-NH_2$ .



16. Соединение по любому из пп. 1-15, отличающееся тем, что **W<sub>1</sub>** представляет собой  $CR_1$ , где  $R_1$  выбирают из водорода, дейтерия,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , метила, галогена и  $-CN$ .

17. Соединение по любому из пп. 1-16, отличающееся тем, что **W<sub>1</sub>** представляет собой  $CH$ .

18. Соединение по любому из пп. 1-17, отличающееся тем, что **W<sub>2</sub>** представляет собой  $CR_2$ , где  $R_2$  выбирают из водорода, дейтерия,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , метила, галогена и  $-CN$ .

19. Соединение по любому из пп. 1-18, отличающееся тем, что **W<sub>2</sub>** представляет собой  $CH$ .

20. Соединение по любому из пп. 1-15, отличающееся тем, что по меньшей мере один из **W<sub>1</sub>** и **W<sub>2</sub>** представляет собой азот.

21. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что **W<sub>3</sub>** представляет собой азот.

22. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что **W<sub>3</sub>** представляет собой  $CR_3$ , где **R<sub>3</sub>** выбирают из водорода,  $-NH_2$  и галогена.

23. Соединение по п. 22, отличающееся тем, что **R<sub>3</sub>** выбирают из водорода и  $-NH_2$ .

24. Соединение по п. 23, отличающееся тем, что **R<sub>3</sub>** представляет собой  $-NH_2$ .

25. Соединение по любому из пп. 1-24, отличающееся тем, что **X** выбирают из –CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(OH)-, -NH-, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, где один или более атомов водорода могут быть независимо замещены дейтерием или галогеном.

5 26. Соединение по п. 25, отличающееся тем, что **X** выбирают из –CH<sub>2</sub>-, CH(CH<sub>3</sub>)- и –NH-, где один или более атомов водорода могут быть независимо замещены дейтерием или галогеном.

27. Соединение по п. 26, отличающееся тем, что **X** выбирают из –CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, где один или более атомов водорода могут быть независимо замещены дейтерием или галогеном.

10 28. Соединение по любому из пп. 1-27, отличающееся тем, что **R<sub>1</sub>** выбирают из водорода, дейтерия, алкила, -OH, -NH<sub>2</sub>, -тиоалкила, алкокси, кетона, сложного эфира, карбоновой кислоты, мочевины, карбамата, аминок, амида, галогена, карбоцикла, гетероцикла, сульфона, сульфоксида, сульфида, сульфонамида и –CN.

15 29. Соединение по любому из пп. 1-28, отличающееся тем, что **R<sub>2</sub>** выбирают из водорода, дейтерия, алкила, -OH, -NH<sub>2</sub>, -тиоалкила, алкокси, кетона, сложного эфира, карбоновой кислоты, мочевины, карбамата, аминок, амида, галогена, карбоцикла, гетероцикла, сульфона, сульфоксида, сульфида, сульфонамида и –CN.

20 30. Соединение по любому из пп. 1-29, отличающееся тем, что **R<sub>1</sub>** и **R<sub>2</sub>** независимо выбирают из водорода, дейтерия, алкила, -NH<sub>2</sub>, -тиоалкила, алкокси, аминок, амида, галогена, карбоцикла, гетероцикла и –CN.

31. Соединение по любому из пп. 1-30, отличающееся тем, что **R<sub>1</sub>** и **R<sub>2</sub>** независимо выбирают из водорода, дейтерия, алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH<sub>2</sub>, -тиоалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), аминок и амида.

25 32. Соединение по п. 1-31, отличающееся тем, что **R<sub>1</sub>** и **R<sub>2</sub>** представляют собой водород.

33. Соединение по любому из пп. 1-31, отличающееся тем, что по меньшей мере один из **R<sub>1</sub>**, **R<sub>2</sub>** и **R<sub>3</sub>** является отличным от водорода.

34. Соединение по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что **R<sub>4</sub>** выбирают из 5-6-членных карбоциклов.

35. Соединение по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что **R<sub>4</sub>** выбирают из небольшого циклоалкильного(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) и фенильного кольца, необязательно замещенного одной или более группами, независимо выбранными из водорода, дейтерия, алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), галогена, -CF<sub>3</sub>, CN и -тиоалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), где каждый алкил, алкокси и тиаалкил может быть необязательно замещен F, Cl или Br.

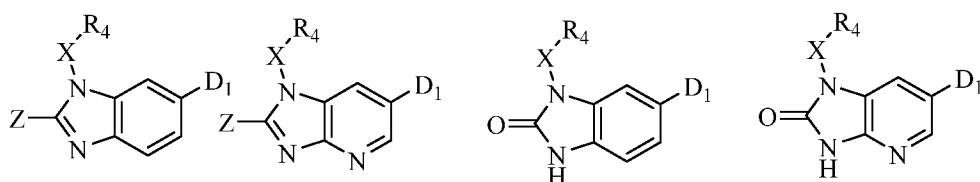
36. Соединение по любому из пп. 1-35, отличающееся тем, что **R<sub>4</sub>** представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное одной или более группами, независимо выбранными из дейтерия, алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), галогена, -CF<sub>3</sub>, CN и -тиоалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), где каждый алкил, алкокси и тиаалкил может быть необязательно замещен F, Cl или Br.

37. Соединение по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что **R<sub>4</sub>** выбирают из арила, необязательно замещенного одной или более группами, независимо выбранными из дейтерия, алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), галогена, -CF<sub>3</sub>, CN и -тиоалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), где каждый алкил, алкокси и тиаалкил может быть необязательно замещен F, Cl или Br.

38. Соединение по любому из пп. 35-37, отличающееся тем, что алкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) выбирают из метила, этила, пропила, изопропила и бутила; алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) выбирают из метокси, этокси и изопропокси; галоген выбирают из F и Cl; и тиаалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) выбирают из -SMe, -SEt, -SPr и -Sbu.

39. Соединение по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что **-X-R<sub>4</sub>** выбирают из -CH<sub>2</sub>арила.

40. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что бициклическое кольцо **A-B** выбирают из



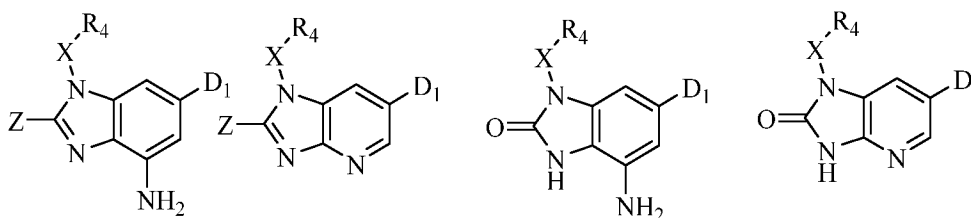
где **Z** выбирают из водорода, дейтерия, -NH<sub>2</sub>, amino (такого как -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -NHPh, -NHBn, -NH-пиридил, -NH-гетероцикл(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-карбоцикл(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)), алкила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), тиаалкила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), алкенила(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) и алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), карбоксила;



**X** выбирают из  $-\text{CH}_2-$  и  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ; и

**R<sub>4</sub>** представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное группами, независимо выбранными из одной или более групп, независимо выбранных из дейтерия, алкила( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), алкокси( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), галогена,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$  и -тиоалкила( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), где каждый алкил, алкокси и тиоалкил может быть необязательно замещен F, Cl или Br.

41. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что бициклическое кольцо **A-B** выбирают из



где **Z** выбирают из водорода, дейтерия,  $-\text{NH}_2$ , amino (такого как  $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_5)$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_5)_2$ ,  $-\text{NHPh}$ ,  $-\text{NHBn}$ ,  $-\text{NH}$ -пиридил,  $-\text{NH}$ -гетероцикл( $\text{C}_4\text{-C}_6$ ),  $-\text{NH}$ -карбоцикл( $\text{C}_4\text{-C}_6$ )), алкила( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), тиоалкила( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), алкенила( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) и алкокси( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); карбоксила;



**X** выбирают из  $-\text{CH}_2-$  и  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ; и

**R<sub>4</sub>** представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное группами, независимо выбранными из одной или более групп, независимо выбранных из дейтерия, алкила( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), алкокси( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), галогена,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$  и -тиоалкила( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), где каждый алкил, алкокси и тиоалкил может быть необязательно замещен F, Cl или Br.

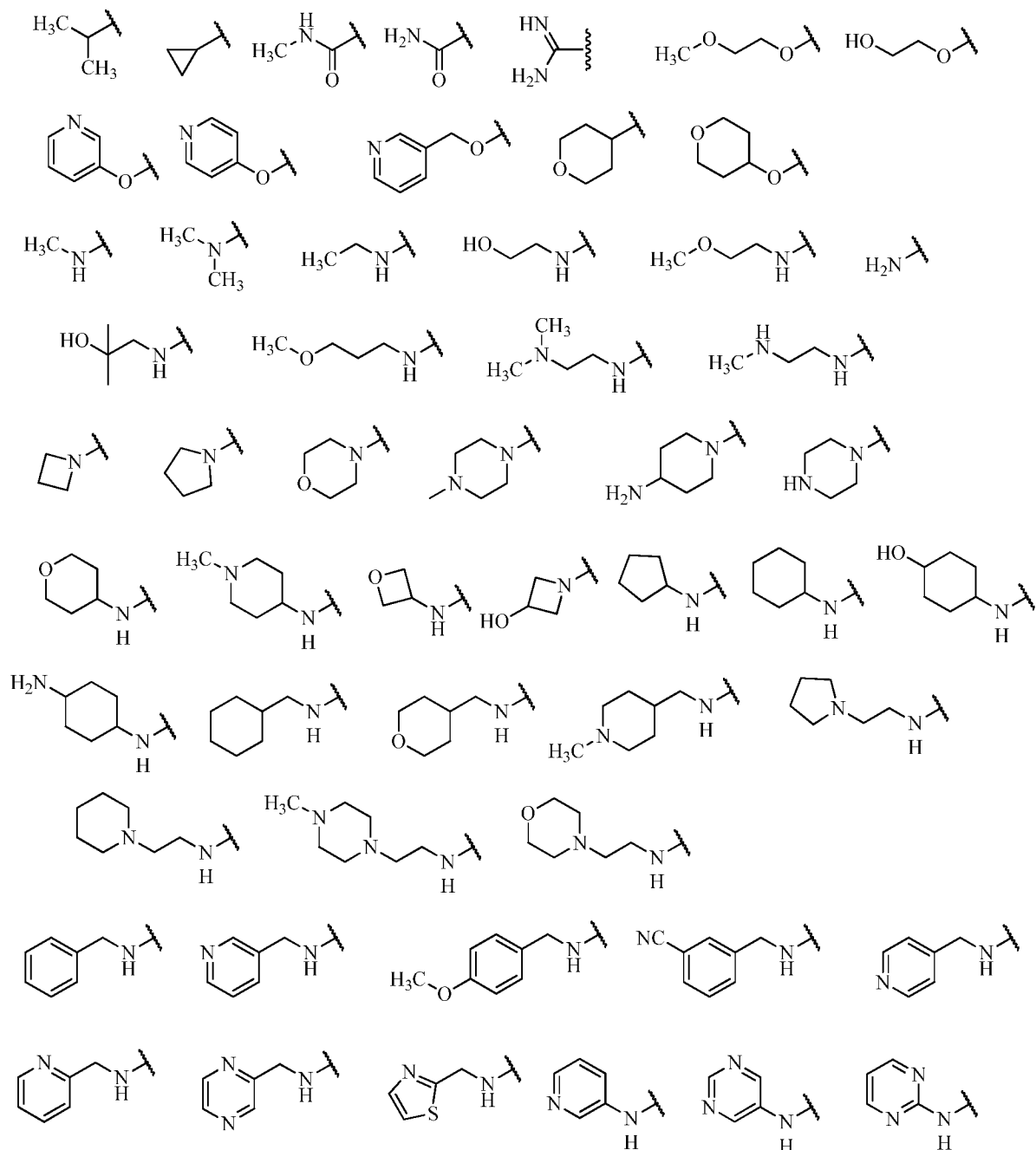
42. Соединение по п. 40 или 41, отличающееся тем, что **R<sub>4</sub>** представляет собой фенильное кольцо, необязательно замещенное одним или более алкилом( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), выбранным из метила, этила, пропила, изопропил и бутила; алкокси( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), выбранным из метокси, этокси и изопропокси; галогеном, выбранным из F и Cl; и тиоалкилом( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), выбранным из  $-\text{SMe}$ ,  $-\text{SEt}$ ,  $-\text{SPr}$  и  $-\text{Sbu}$ .



43. Соединение по любому из пп. 40-42, отличающееся тем, что **Z** выбирают из водорода и amino.

44. Соединение по любому из пп. 40-42, отличающееся тем, что **Z** выбирают из

-Me, -CF<sub>3</sub>, -Et, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, -SMe, -SOMe, -SO<sub>2</sub>Me, -CN,



45. Соединение по п. 44, отличающееся тем, что **Z** выбирают из

9-бензил-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-9Н-пурин-6-амина;

5 1-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3Н)-она;

4-(1-бензил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-4-амин;

10 1-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-7-амина;

N,1-дибензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-она;

1-бензил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)хиноксалин-2(1H)-она;

- 1-бензил-7-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1H)-она;  
 4-(1-бензил-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;  
 4-(1-(циклопропилметил)-2-метил-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-  
 диметилизоксазола;
- 5            1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-  
 она;
- 4-амино-1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-  
 она;
- 10           1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-этокси-1H-бензо[d]имидазол-4-  
 амина;
- 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-этил-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-2-  
 амина;
- 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N2-этил-1H-бензо[d]имидазол-2,4-  
 диамина;
- 15           метил            1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-  
 бензо[d]имидазол-4-карбоксилата;
- 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-  
 бензо[d]имидазол-4-карбоксамид;
- 20           4-(аминаметил)-1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-  
 2(3H)-она;
- 5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-фенил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-амина;
- 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-3-метил-1H-пиразоло[4,3-  
 b]пиридин 4-оксида;
- 25           6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-3-метил-1H-пиразоло[4,3-  
 b]пиридин-5(4H)-она;
- 4-(3-бензил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-3,5-диметилизоксазола;
- 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-1H-бензо[d]имидазол-4-амина;

6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-N-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-амин;

6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-N,N-диметил-1H-бензо[d]имидазол-4-амин;

- 5 3,5-диметил-4-(1-(1-фенилэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)изоксазола;  
 4-(1-бензил-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;  
 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-оксида;  
 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-амин;  
 4-(1-бензил-3-бром-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

- 10 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-карбальдегида;

1-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)этанона;

- 15 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил формиата;

4-((6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)метил)бензамида;

4-(1-бензил-3-нитро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

- 20 3,5-диметил-4-(3-(4-(трифторметил)бензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)изоксазола;

3,5-диметил-4-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)изоксазола;

4-(3-(4-хлорбензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(1-(4-хлорбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

- 25 4-(3-(4-фторбензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(1-(4-фторбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

3,5-диметил-4-(3-(пиридин-2-илметил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)изоксазола;

3,5-диметил-4-(1-(пиридин-2-илметил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)изоксазола;

5 4-(1-(4-фторбензил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(1-(4-фторбензил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(5-(4-фторбензил)-5Н-пирроло[2,3-*b*]пиразин-3-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(1-(4-фторбензил)-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

10 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-амин;

4-(1-(4-фторбензил)-3-метил-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-индазол-4-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-амин;

15 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5(4Н)-он;

3-((5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-ил)амино)бензонитрил;

4-(1-(4-фторбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

20 4-(1-бензил-2-этокси-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-((6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-1-ил)метил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(1-(2,4-дихлорбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

25 4-(1-(4-метоксибензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(1-(циклопропилметил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-  
диметилизоксазола;

N-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-  
ил)ацетамида;

5 N-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-  
ил)этансульфонамида;

4-(1-бензил-4-метокси-2-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-3,5-  
диметилизоксазола;

7-амино-3-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензо[*d*]оксазол-2(3Н)-она;

10 3,5-диметил-4-(2-метил-1-(пиридин-3-илметил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-  
ил)изоксазола;

3,5-диметил-4-(2-метил-1-(тиофен-2-илметил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-  
ил)изоксазола;

15 4-((6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-1-  
ил)метил)бензонитрила;

4-(1-бензил-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

1-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-ил)-  
N,N-диметилметанамина;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-4-амина;

20 3,5-диметил-4-(2-метил-1-(пиридин-4-илметил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-  
ил)изоксазола;

1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-  
бензо[*d*]имидазол-4-амина;

25 3,5-диметил-4-(2-метил-1-((5-метилтиофен-2-ил)метил)-1Н-имидазо[4,5-  
*b*]пиридин-6-ил)изоксазола;

4-(1-((5-хлортиофен-2-ил)метил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-  
диметилизоксазола;

5-((6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-1-ил)метил)тиофен-2-карбонитрила;

6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-4-оксида;

5 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил ацетата;

1-бензил-6-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-метил-4-нитро-1Н-бензо[*d*]имидазола;

10 1-бензил-6-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-амин;

4-(1-(4-хлорбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-((6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-1-ил)метил)фенола;

15 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-карбонитрила;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-карбонитрила;

20 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-морфолино-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-карбонитрила;

4-(1-бензил-3-хлор-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

25 4-амино-1-(4-хлорбензил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-2(3Н)-она;

1-(4-хлорбензил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1Н-бензо[*d*]имидазол-2(3Н)-она;

4-(1-бензил-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(1-(4-хлорбензил)-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

1-бензил-2-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-амин;

4-(1-(3,4-дихлорбензил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-

5 диметилизоксазола;

6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1-(1-фенилэтил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-амин;

2-(ацетидин-1-ил)-1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-амин;

10 3,5-диметил-4-(1-(тиофен-3-илметил)-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил)изоксазола;

N-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-ил)ацетамида;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-амин;

15 1-(3,4-дихлорбензил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3Н)-он;

1-(4-хлорбензил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-индазол-4-амин;

6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-метоксибензил)-4-нитро-1Н-бензо[*d*]имидазол-2(3Н)-он;

20 4-амино-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-метоксибензил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-2(3Н)-он;

1-(4-хлорбензил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3Н)-он;

25 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(тиофен-2-илметил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3Н)-он;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-этил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин;



3,5-диметил-4-(2-метил-1-(1-фенилэтил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)изоксазола;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-2,4-диамина;

5 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1-(1-фенилэтил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-2(3Н)-она;

N-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-ил)ацетамида;

10 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-фенилэтил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3Н)-она;

6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-этил-1-(1-фенилэтил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амина;

4-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)морфолина;

15 4-амино-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-фенилэтил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-2(3Н)-она;

4-(1-(циклобутилметил)-2-метил-4-нитро-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

20 4-(1-(циклопентилметил)-2-метил-4-нитро-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3Н)-она;

N-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(этиламино)-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-ил)ацетамида;

25 N-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-этокси-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-ил)ацетамида;

4-(1-бензил-4-бром-2-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

3-бензил-5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-этил-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-она;

4-(2-(ацетидин-1-ил)-1-бензил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-  
диметилизоксазола;

5 1-((5-хлортиофен-2-ил)метил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-  
*b*]пиридин-2(3Н)-она;

(*S*)-3,5-диметил-4-(2-метил-4-нитро-1-(1-фенилэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-  
ил)изоксазола;

(*R*)-3,5-диметил-4-(2-метил-4-нитро-1-(1-фенилэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-  
ил)изоксазола;

10 6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*-этил-4-нитро-1-(1-фенилэтил)-1Н-  
бензо[d]имидазол-2-амин;

4-(1-бензил-2-этил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-амино-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-гидроксибензил)-1Н-  
бензо[d]имидазол-2(3Н)-она;

15 *N*-(2-(ацетидин-1-ил)-1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-  
бензо[d]имидазол-4-ил)ацетамида;

1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*-этил-1Н-имидазо[4,5-  
*b*]пиридин-2-амин;

20 1-(циклобутилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-  
бензо[d]имидазол-4-амин;

1-(циклопентилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-  
бензо[d]имидазол-4-амин;

6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*<sup>2</sup>-этил-1-(1-фенилэтил)-1Н-бензо[d]имидазол-  
2,4-диамина;

25 4-(1-бензил-4-нитро-2-(пирролидин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-  
диметилизоксазола;

4-(1-бензил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(2-метоксиэтил)-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-2-амина;

5 4-(1-бензил-2-циклопропил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N2-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2,4-диамина;

10 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(пирролидин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-амина;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-амина;

1-бензил-N6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4,6-диамина;

15 (S)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-4-амина;

(R)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-4-амина;

20 1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амина;

N,1-добензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-2-амина;

25 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-N-(пиридин-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амина;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-2-амина;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-метил-4-нитро-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-она;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2,4-диамина;

5 N2,1-добензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2,4-диамина;

N,1-добензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

1-бензил-2-метил-6-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридина;

10 N-(1-бензил-2-метил-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазол-4-амин;

4-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1Н)-она;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N2-(пиридин-3-илметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2,4-диамина;

15 4-(1-бензил-4-фтор-2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-этил-4-нитро-1Н-бензо[d]имидазол-2-амин;

1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N2-этил-1Н-бензо[d]имидазол-2,4-диамина;

20 4-амино-1-(циклопропилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-она;

4-амино-1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-метил-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-она;

25 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-фтор-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-она;

N-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил)ацетамида;

4-(1-бензил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-бензил-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(2-метоксиэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

4-(1-бензил-2-метил-4-(метилсульфонил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(пиридин-4-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

1-бензил-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-она;

(S)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ола;

(R)-4-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-3-метил-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она;

4-(1-бензил-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)морфолина;

1-бензил-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

4-амино-1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-тиона;

(S)-4-амино-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она;

(R)-4-амино-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-7-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2(3Н)-она;

4-(1-бензил-2,7-диметил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

5 4-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-ил)морфолина;

1-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-ил)ацетидин-2-она;

10 1-бензил-2-метил-6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-4-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-*N*-(пиридин-3-илметил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-амин;

4-(4-бром-2-метил-1-фенэтил-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

15 4-(4-бром-2-метил-1-(3-фенилпропил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(7-бром-2-метил-1-(3-фенилпропил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазола;

20 4-(4-бром-2-метил-1-(2-феноксиэтил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(7-бром-2-метил-1-(2-феноксиэтил)-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(1-(циклогексилметил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

25 4-(1-(циклопентилметил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

4-(1-(циклобутилметил)-2-метил-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(пиридин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

4-(1-бензил-2-(пирролидин-1-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

5 2-((1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)амино)этанол;

1-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2-метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)ацетидин-3-ол;

10 1-бензил-3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-4-нитро-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он;

4-амино-1-бензил-3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он;

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

15 1-бензил-2-метил-6-(5-метилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-амин;

1-(циклопентилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он;

1-(циклобутилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он;

20 N-(1-бензил-3-метил-6-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)ацетида;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(4-метоксибензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

25 1-бензил-2-метил-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин;

4-((1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)амино)циклогексанола;

4-(1-(циклопентилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)морфолина;

4-(2-(ацетидин-1-ил)-1-(циклопентилметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

5 4-(1-(циклобутилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)морфолина;

4-(2-(ацетидин-1-ил)-1-(циклобутилметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

10 N1-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)-N2,N2-диметилэтан-1,2-диамина;

4-(1-бензил-2-(пиперазин-1-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

1-бензил-N-циклопентил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амина;

15 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(2-морфолиноэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амина;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амина;

3-(((1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)амино)метил)бензонитрила;

20 (R)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-фенилэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-она;

(S)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(1-фенилэтил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-она;

25 4-(1-бензил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-карбоксамид;



1-(циклопентилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

1-(циклобутилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

5 N1-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина;

1-бензил-N-(циклогексилметил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(3-метоксипропил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(оксетан-3-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2(3H)-он;

15 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(пиразин-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(4-фторбензил)-N-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

1-(4-хлорбензил)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

25 1-бензил-N-циклогексил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

4-(1-бензил-2-(пиридин-3-илокси)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

1-((1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)амино)-2-метилпропан-2-ола;

5 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

10 (R)-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4-нитро-1-(1-фенилэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он;

4-(1-бензил-7-метокси-2-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(тиазол-2-илметил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

15 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-карбоксимидамид;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-карбоксамид;

1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин;

20 1-(1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)ацетидин-3-ола;

4-(1-бензил-2-(пиридин-4-илокси)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3,5-диметилизоксазола;

25 1-бензил-6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-N-(пиридин-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2-амин и;

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

или их стереоизомера, таутомера, соли или гидрата.

47. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-46 или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или гидрат и фармацевтически приемлемый носитель.

5 48. Способ ингибирования функции белка ВЕТ, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47.

49. Способ лечения аутоиммунного или воспалительного заболевания, связанного с белками ВЕТ, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47.

10 50. Способ по п. 49, отличающийся тем, что аутоиммунное или воспалительное заболевание выбирают из острого рассеянного энцефаломиелита, агаммаглобулинемии, аллергии, анкилозирующего спондилита, анти-ГБМ/анти-БМК нефрита, антифосфолипидного синдрома, аутоиммунной апластической анемии, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного заболевания внутреннего уха,

15 аутоиммунного миокардита, аутоиммунного панкреатита, аутоиммунной ретинопатии, аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры, болезни Бехчета, буллезного пемфигоида, болезни Кастлемана, глютеновой болезни, синдрома Черджа-Стросс, болезни Крона, синдрома Когана, сухого кератоконъюнктивита, эссенциальной криоглобулинемии смешанного типа, дерматомиозита, болезни Девика, энцефалита,

20 эозинофильного эзофагита, эозинофильного фасциита, узловатой эритемы, гигантоклеточного артериита, гломерулонефрита, синдрома Гудпасчера, гранулематоза с полиангиитом (Вегенера), болезни Грейвса, синдрома Гийена-Барре, тиреоидита Хашимото, гемолитической анемии, пурпуры Геноха-Шенлейна, идиопатического фиброза легких, IgA-нефропатии, миозита с включенными тельцами, диабета I типа,

25 интерстициального цистита, болезни Кавасаки, лейкоцитокластического васкулита, красного плоского лишая, волчанки (СКВ), микроскопического полиангиита, рассеянного склероза, тяжелой миастении, миозита, неврита зрительного нерва, пемфигуса, ROEMS-синдрома, узелкового полиартериита, первичного билиарного цирроза, псориаза, псориатического артрита, гангренозной пиодермии,

30 рецидивирующего полихондрита, ревматоидного артрита, саркоидоза, склеродермии, синдрома Шегрена, артериита Такаясу, поперечного миелита, неспецифического язвенного колита, увеита и витилиго.

51. Способ лечения острого или хронического неаутоиммунного воспалительного заболевания, характеризующегося нарушением регуляции IL-6 и/или IL-17, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47.

5 52. Способ по п. 51, отличающийся тем, что острое или хроническое неаутоиммунное воспалительное заболевание выбирают из синусита, пневмонии, остеомиелита, гастрита, энтерита, гингивита, аппендицита, синдрома раздраженного кишечника, отторжения ткани трансплантата, хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), септического шока, остеоартрита, острой подагры, 10 острого повреждения легких, острой почечной недостаточности, ожогов, реакции Герксахаймера и ССВР, связанного с вирусными инфекциями.

53. Способ по п. 51, отличающийся тем, что острое или хроническое неаутоиммунное воспалительное заболевание выбирают из ревматоидного артрита (РА) и рассеянного склероза (РС).

15 54. Способ лечения рака, связанного со сверхэкспрессией, транслокацией, амплификацией или перестройкой онкобелков семейства тус, которые являются чувствительными к ингибированию ВЕТ, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47.

20 55. Способ по п. 54, отличающийся тем, что рак выбирают из острого В-клеточного лимфоцитарного лейкоза, лимфомы Беркитта, диффузной крупноклеточной лимфомы, множественной миеломы, первичного плазмноклеточного лейкоза, атипичного карциноида легкого, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака шейки матки, рака толстой кишки, рака желудочно-кишечного тракта, глиобластомы, 25 гепатоцеллюлярной карциномы, крупноклеточной нейроэндокринной карциномы, медуллобластомы, узловой меланомы, поверхностно-распространяющейся меланомы, нейробластомы, плоскоклеточной карциномы пищевода, остеосаркомы, рака яичников, рака предстательной железы, светлоклеточной карциномы почек, ретинобластомы, рабдомиосаркомы и мелкоклеточной карциномы легкого.

30 56. Способ лечения рака, связанного со сверхэкспрессией, транслокацией, амплификацией или перестройкой белков ВЕТ, включающий введение терапевтически

эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47.

57. Способ по п. 56, отличающийся тем, что рак выбирают из NUT-срединной карциномы, В-клеточной лимфомы, немелкоклеточного рака легкого, рака пищевода, плоскоклеточной карциномы головы и шеи и рака толстой кишки.

58. Способ лечения рака, который зависит от рTEFb (Cdk9/циклин Т) и белков ВЕТ в части регуляции онкогенов, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47.

59. Способ по п. 58, отличающийся тем, что рак выбирают из хронического лимфоцитарного лейкоза и множественной миеломы, фолликулярной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы с фенотипом зародышевого центра, лимфомы Беркитта, лимфомы Ходжкина, фолликулярных лимфом и активированной, анапластической крупноклеточной лимфомы, нейробластомы и первичной нейроэктодермальной опухоли, рабдомиосаркомы, рака предстательной железы и рака молочной железы.

60. Способ лечения рака, связанного с повышающей регуляцией чувствительных к ВЕТ генов CDK6, Bcl2, TYRO3, MYB и hTERT, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47.

61. Способ по п. 58, отличающийся тем, что рак выбирают из рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака толстой кишки, глиобластомы, аденокистозной карциномы, Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, злокачественной глиомы, рака мочевого пузыря, медуллобластомы, рака щитовидной железы, меланомы, множественной миеломы, аденокарциномы Баррета, гепатомы, рака предстательной железы, промиелоцитарного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, мантийноклеточной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, мелкоклеточного рака легкого и карциномы почки.

62. Способ лечения рака, который является чувствительным к воздействию ингибирования ВЕТ, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47.

63. Способ по п. 62, отличающийся тем, что рак выбирают из NUT-срединной карциномы (NMC), острого миелоидного лейкоза ОМЛ (AML), острого В-клеточного лимфобластного лейкоза (B-ALL), лимфомы Беркитта, В-клеточной лимфомы, меланомы, недифференцированного лейкоза, множественной миеломы, промиелоцитарного лейкоза ПМЛ (PML), неходжкинской лимфомы, нейробластомы, медуллобластомы, карциномы легкого НМРЛ, МРЛ (NSCLC, SCLC) и карциномы толстой кишки.

64. Способ по любому из пп. 48-63, отличающийся тем, что соединение по любому из пп. 1-46 из или фармацевтическую композицию по п. 47 комбинируют с другими видами терапии, химиотерапевтическими средствами или антипролиферативными средствами.

65. Способ по п. 64, отличающийся тем, что терапевтическое средство выбирают из АВТ-737, азациитидина (Видаза), AZD1152 (Барасертиб), AZD2281 (Олапариб), AZD6244 (Селуметиниб), BEZ235, блеомицина сульфата, бортезомиба (Велкейд), бусульфана (Милеран), камптотецина, цисплатина, циклофосфамида (Клафен), СУТ387, цитарабина (Ара-С), дакарбазина, DAPT (GSI-IX), децитабина, дексаметазона, доксорубина (Адриамицин), этопозид, эверолимуса (RAD001), флавопиридола (Альвоцидиб), ганетеспиба (STA-9090), гефитиниба (Иресса), идарубицина, ифосфамида (Митоксана), IFNa2a (Роферон-А), мелфалана (Алкеран), метазоластона (Темозоломид), метформина, митоксантрона (Новантрон), паклитаксела, фенформина, РКС412 (Мидостаурин), PLX4032 (Вемурафениб), помалидомида (CC-4047), преднизона (Дельтазон), рапамицина, ревлимида (Леналидомид), руксолитиниба (INCB018424), сорафениба (Нексавар), SU11248 (Сунитиниб), SU11274, винбластина, винкристина (Онковин), винорелбина (Навельбин), вориностата (SANA) и WP1130 (Деграсин).

66. Способ лечения доброкачественного пролиферативного или фиброзного заболевания, выбранного из группы, состоящей из доброкачественных опухолей мягких тканей, опухолей костей, опухолей головного и спинного мозга, опухолей века и глазницы, гранулемы, липомы, менингиомы, множественной эндокринной неоплазии, носовых полипов, опухолей гипофиза, пролактиномы, доброкачественной внутричерепной гипертензии, себорейного кератоза, полипов желудка, узловых зобов, кистозных новообразований поджелудочной железы, гемангиом, узелков на голосовых связках, полипов и кист, болезни Кастлемана, хронической пилонидальной болезни,

дерматофибром, волосяной кисты, пиогенной гранулемы, синдрома юношеского полипоза, идиопатического фиброза легких, фиброза почек, послеоперационной стриктуры, келоидного образования, склеродермии и фиброза миокарда, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47.

67. Способ лечения заболевания или расстройства, на которое положительно влияет повышающая регуляция или транскрипция ApoA1 и экспрессия белка, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47.

68. Способ по п. 67, отличающийся тем, что заболевание представляет собой сердечно-сосудистое заболевание, дислипидемию, атеросклероз, гиперхолестеринемию, метаболический синдром и болезнь Альцгеймера.

69. Способ лечения метаболического заболевания или нарушения, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47.

70. Способ по п. 69, отличающийся тем, что метаболическое нарушение выбирают из связанного с ожирением воспаления, диабета II типа и резистентности к инсулину.

71. Способ лечения рака, связанного с вирусом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47.

72. Способ по п. 71, отличающийся тем, что вирус выбирают из вируса Эпштейна-Барр (EBV), вируса гепатита В (HBV), вируса гепатита С (HCV), ассоциированного с саркомой Капоши вируса (KSHV), вируса папилломы человека ВПЧ (HPV), полиомавируса клеток Меркеля и цитомегаловируса человека ЦМВ (CMV).

73. Способ лечения инфекции ВИЧ, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47 отдельно или в комбинации с антиретровирусным терапевтическим средством.

74. Способ лечения заболевания или расстройства, выбранного из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, биполярного расстройства, шизофрении, синдрома Рубинштейна-Тэйби и эпилепсии, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или  
5 фармацевтической композиции по п. 47.

75. Способ мужской контрацепции, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47.

76. Применение терапевтически эффективного количества соединения по  
10 любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47 для изготовления лекарственного средства для использования в способе лечения по любому из пп. 48-75.

77. Применение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47 в лечении заболевания или состояния, связанного с ВЕТ, посредством ингибирования функции белка ВЕТ.

15 78. Применение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47 в способе лечения аутоиммунного или воспалительного заболевания, связанного с белками ВЕТ.

79. Применение по п. 78, отличающееся тем, что аутоиммунное или воспалительное заболевание выбирают из острого рассеянного энцефаломиелита,  
20 агаммаглобулинемии, аллергии, анкилозирующего спондилита, анти-ГБМ/анти-БМК нефрита, антифосфолипидного синдрома, аутоиммунной апластической анемии, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного заболевания внутреннего уха, аутоиммунного миокардита, аутоиммунного панкреатита, аутоиммунной ретинопатии, аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры, болезни Бехчета, буллезного  
25 пемфигоида, болезни Кастлемана, глютеневой болезни, синдрома Черджа-Стросс, болезни Крона, синдрома Когана, сухого кератоконъюнктивита, эссенциальной криоглобулинемии смешанного типа, дерматомиозита, болезни Девика, энцефалита, эозинофильного эзофагита, эозинофильного фасциита, узловой эритемы, гигантоклеточного артериита, гломерулонефрита, синдрома Гудпасчера, гранулематоза  
30 с полиангиитом (Вегенера), болезни Грейвса, синдрома Гийена-Барре, тиреоидита Хашимото, гемолитической анемии, пурпуры Геноха-Шенлейна, идиопатического



фиброза легких, IgA-нефропатии, миозита с включенными тельцами, диабета I типа, интерстициального цистита, болезни Kawasaki, лейкоцитокластического васкулита, красного плоского лишая, волчанки (СКВ), микроскопического полиангиита, рассеянного склероза, тяжелой миастении, миозита, неврита зрительного нерва, пемфигуса, ROEMS-синдрома, узелкового полиартериита, первичного билиарного цирроза, псориаза, псориатического артрита, гангренозной пиодермии, рецидивирующего полихондрита, ревматоидного артрита, саркоидоза, склеродермии, синдрома Шегрена, артериита Такаясу, поперечного миелита, неспецифического язвенного колита, увеита и витилиго.

10 80. Применение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47 в лечении острого или хронического неаутоиммунного воспалительного заболевания, характеризующегося нарушением регуляции IL-6 и/или IL-17.

15 81. Применение по п. 80, отличающееся тем, что острое или хроническое неаутоиммунное воспалительное заболевание выбирают из синусита, пневмонии, остеомиелита, гастрита, энтерита, гингивита, аппендицита, синдрома раздраженного кишечника, отторжения ткани трансплантата, хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), септического шока, остеоартрита, острой подагры, острого повреждения легких, острой почечной недостаточности, ожогов, реакции Герксхаймера и ССВР, связанного с вирусными инфекциями.

82. Применение по п. 80, отличающееся тем, что острое или хроническое неаутоиммунное воспалительное заболевание выбирают из ревматоидного артрита (РА) и рассеянного склероза (РС).

25 83. Применение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47 в лечении рака, связанного со сверхэкспрессией, транслокацией, амплификацией или перестройкой онкобелков семейства тус, которые являются чувствительными к ингибированию BET.

30 84. Применение по п. 83, отличающееся тем, что рак выбирают из острого В-клеточного лимфоцитарного лейкоза, лимфомы Беркитта, диффузной крупноклеточной лимфомы, множественной миеломы, первичного плазмоклеточного лейкоза, атипичного карциноида легкого, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака

шейки матки, рака толстой кишки, рака желудочно-кишечного тракта, глиобластомы, гепатоцеллюлярной карциномы, крупноклеточной нейроэндокринной карциномы, медуллобластомы, узловой меланомы, поверхностно-распространяющейся меланомы, нейробластомы, плоскоклеточной карциномы пищевода, остеосаркомы, рака яичников, рака предстательной железы, светлоклеточной карциномы почек, ретинобластомы, рабдомиосаркомы и мелкоклеточной карциномы легкого.

85. Применение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47 в лечении рака, связанного со сверхэкспрессией, транслокацией, амплификацией или перестройкой белков BET.

86. Применение по п. 85, отличающееся тем, что рак выбирают из NUT-срединной карциномы, В-клеточной лимфомы, немелкоклеточного рака легкого, рака пищевода, плоскоклеточной карциномы головы и шеи и рака толстой кишки.

87. Применение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47 в лечении рака, который зависит от pTEFb (Cdk9/циклин Т) и белков BET в части регуляции онкогенов.

88. Применение по п. 87, отличающееся тем, что рак выбирают из хронического лимфоцитарного лейкоза и множественной миеломы, фолликулярной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы с фенотипом зародышевого центра, лимфомы Беркитта, лимфомы Ходжкина, фолликулярных лимфом и активированной, анапластической крупноклеточной лимфомы, нейробластомы и первичной нейроэктодермальной опухоли, рабдомиосаркомы, рака предстательной железы и рака молочной железы.

89. Применение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47 в лечении рака, связанного с повышающей регуляцией чувствительных к BET генов CDK6, Bcl2, TYRO3, MYB и hTERT.

90. Применение по п. 89, отличающееся тем, что рак выбирают из рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака толстой кишки, глиобластомы, аденокистозной карциномы, Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза,

злокачественной глиомы, рака мочевого пузыря, медуллобластомы, рака щитовидной железы, меланомы, множественной миеломы, аденокарциномы Баррета, гепатомы, рака предстательной железы, промиелоцитарного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, мантийноклеточной лимфомы, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, мелкоклеточного рака легкого и карциномы почки.

91. Применение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47 в лечении рака, который является чувствительным к воздействию ингибирования BET.

92. Применение по п. 91, отличающееся тем, что рак выбирают из NUT-срединной карциномы (NMC), острого миелоидного лейкоза ОМЛ (AML), острого В-клеточного лимфобластного лейкоза (B-ALL), лимфомы Беркитта, В-клеточной лимфомы, меланомы, недифференцированного лейкоза, множественной миеломы, промиелоцитарного лейкоза ПМЛ (PML), неходжкинской лимфомы, нейробластомы, медуллобластомы, карциномы легкого НМРЛ, МРЛ (NSCLC, SCLC) и карциномы толстой кишки.

93. Применение по любому из пп. 77-92, отличающееся тем, что соединение по любому из пп. 1-46 из или фармацевтическую композицию по п. 47 комбинируют с другими видами терапии, химиотерапевтическими средствами или антипролиферативными средствами.

94. Применение по п. 93, отличающееся тем, что терапевтическое средство выбирают из АВТ-737, азацитидина (Видаза), AZD1152 (Барасертиб), AZD2281 (Олапариб), AZD6244 (Селуметиниб), BEZ235, блеомицина сульфата, бортезомиба (Велкейд), бусульфана (Милеран), камптотецина, цисплатина, циклофосфамида (Клафен), СУТ387, цитарабина (Ара-С), дакарбазина, DAPT (GSI-IX), децитабина, дексаметазона, доксорубицина (Адриамицин), этопозиды, эверолимуса (RAD001), флавопиридола (Альвоцидиб), ганетеспиба (STA-9090), гефитиниба (Иресса), идарубицина, ифосфамида (Митоксана), IFNa2a (Роферон-А), мелфалана (Алкеран), метазоластона (Темозоломид), метформина, митоксантрона (Новантрон), паклитаксела, фенформина, РКC412 (Мидостаурин), PLX4032 (Вемурафениб), помалидомида (CC-4047), преднизона (Дельтазон), рапамицина, ревлимида (Леналидомид), руксолитиниба (INCB018424),

сорафениба (Нексавар), SU11248 (Сунитиниб), SU11274, винбластина, винкристина (Онковин), винорелбина (Навельбин), вориностата (SAHA) и WP1130 (Деграсин).

95. Применение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47 в лечении

5 доброкачественного пролиферативного или фиброзного расстройства, выбранного из группы, состоящей из доброкачественных опухолей мягких тканей, опухолей костей, опухолей головного и спинного мозга, опухолей века и глазницы, гранулемы, липомы, менингиомы, множественной эндокринной неоплазии, носовых полипов, опухолей гипофиза, пролактиномы, доброкачественной внутричерепной гипертензии,

10 себорейного кератоза, полипов желудка, узловых зобов, кистозных новообразований поджелудочной железы, гемангиом, узелков на голосовых связках, полипов и кист, болезни Кастлемана, хронической пилонидальной болезни, дерматофибромы, волосяной кисты, пиогенной гранулемы, синдрома юношеского полипоза, идиопатического фиброза легких, фиброза почек, послеоперационной стриктуры,

15 келоидного образования, склеродермии и фиброза миокарда.

96. Применение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47 в лечении заболевания или расстройства, на которое положительно влияет повышающая регуляция или транскрипция AroA1 и экспрессия белка.

20 97. Применение по п. 96, отличающееся тем, что заболевание представляет собой сердечно-сосудистое заболевание, дислипидемию, атеросклероз, гиперхолестеринемию, метаболический синдром и болезнь Альцгеймера.

98. Применение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47 в лечении

25 метаболического заболевания или нарушения.

99. Применение по п. 98, отличающееся тем, что метаболическое нарушение выбирают из связанного с ожирением воспаления, диабета II типа и резистентности к инсулину.

100. Применение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47 в лечении рака, связанного с вирусом.

5 101. Применение по п. 100, отличающееся тем, что вирус выбирают из вируса Эпштейна-Барр (EBV), вируса гепатита В (HBV), вируса гепатита С (HCV), ассоциированного с саркомой Капоши вируса (KSHV), вируса папилломы человека ВПЧ (HPV), полиомавируса клеток Меркеля и цитомегаловируса человека ЦМВ (CMV).

10 102. Применение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47, отдельно или в комбинации с антиретровирусным терапевтическим средством, в лечении инфекции ВИЧ.

15 103. Применение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47 в лечении заболевания или расстройства, выбранного из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, биполярного расстройства, шизофрении, синдрома Рубинштейна-Тэйби и эпилепсии.

20 104. Применение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-46 или фармацевтической композиции по п. 47 для мужской контрацепции.