(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201991525 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2017.12.21

(51) Int. Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕТРАГИДРОИМИДАЗО(4,5-С)ПИРИДИНА В РОЛИ ИНДУКТОРОВ ИНТЕРНАЛИЗАЦИИ PD-L1

(31) **62/437,998; 62/438,038; 62/438,020; 62/438,009; 62/438,001; 62/487,356; 62/487,457; 62/487,336; 62/487,362; 62/487,341; 62/487,365; 62/551,011; 62/551,033; 62/569,936**

(32) **2016.12.22; 2016.12.22; 2016.12.22; 2016.12.22; 2016.12.22; 2017.04.19; 2017.04.19; 2017.04.19; 2017.04.19; 2017.04.19; 2017.08.28; 2017.08.28; 2017.10.09**

(33) **US**

(86) **PCT/US2017/067886**

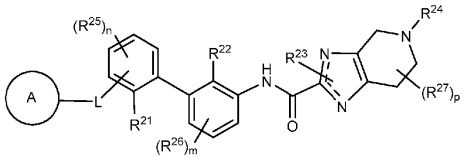
(87) **WO 2018/119224 2018.06.28**

(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Лю Филип С., Волгина Алла, Уинн Ричард, Золотарева Нина, Ву Лянсин, Сяо Кайцзюн, Мей Сун, Лу Лян, Чжу Вэньюй, Е Инда, Ван Хайшэн, Цянь Дин-Цюань, Яо Вэньцин (US)

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

(57) Раскрыты композиции и способы для индуцирования интернализации PD-L1. Указанные способы включают уменьшение количества PD-L1 на клеточной поверхности путем приведения клетки, экспрессирующей PD-L1, в контакт с соединением, которое связывается с PD-L1 на клеточной поверхности и индуцирует интернализацию PD-L1. Соединения, которые вызывают интернализацию PD-L1, могут быть применены для усиления, стимулирования и/или увеличения иммунного ответа и лечения заболевания или состояния, связанного с PD-1.



(IV)

201991525 A1

201991525 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-557591EA/022

ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕТРАГИДРО ИМИДАЗО(4,5-С)ПИРИДИНА В РОЛИ ИНДУКТОРОВ ИНТЕРНАЛИЗАЦИИ PD-L1

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данная заявка относится к фармацевтически активным соединениям, а также их композициям и способам применения. Данные соединения вызывают интернализацию PD-L1 с поверхности клетки и являются пригодными для лечения различных заболеваний, включая рак.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Иммунная система играет важную роль в контролировании и эрадикации заболеваний, таких как рак. Тем не менее, существуют алгоритмы уклонения или подавления иммунной системы раковыми клетками, что способствует их росту. Одним из таких механизмов является изменение экспрессии костимулирующих и коингибирующих молекул, экспрессируемых на иммунных клетках (Postow и др., J. Clinical Oncology 2015, 1-9). Блокирование передачи сигналов от ингибирующей иммунной контрольной точки, такой как Запрограммированная гибель клеток-1 (PD-1), оказалось многообещающим и эффективным способом лечения.

PD-1, также известный как CD279, представляет собой рецептор клеточной поверхности, экспрессируемый на активированных Т-клетках, природных киллерных Т-клетках, В-клетках и макрофагах (Greenwald и др., Annu. Rev. Immunol 2005, 23:515-548; Okazaki и Honjo, Trends Immunol 2006, (4):195-201). Он функционирует как внутренняя система отрицательной обратной связи предотвращая активацию Т-клеток, что, в свою очередь, снижает аутоиммунитет и способствует аутотолерантности. Кроме того, также известно, что PD-1 играет важную роль в подавлении антиген-специфического Т-клеточного ответа при таких заболеваниях, как рак и вирусная инфекция (Sharpe и др., *Nat Immunol*. 2007 8, 239-245; Postow и др. J. Clinical Oncol 2015, 1-9).

Структура PD-1 состоит из вариабельного домена внеклеточного иммуноглобулина, за которым следует трансмембранная область, и внутриклеточного домена (Parry и др., Mol Cell Biol 2005, 9543-9553). Внутриклеточный домен содержит два сайта фосфорилирования, расположенных в иммунорецепторном мотиве ингибирования на основе тирозина и в иммунорецепторном

мотиве переключения на основе тирозина, что предполагает, что PD-1 отрицательно регулирует сигналы, опосредованные рецептором Т-клеток. PD-1 имеет два лиганда, PD-L1 и PD-L2 (Parry и др., Mol Cell Biol 2005, 9543-9553; Latchman и др., Nat Immunol 2001, 2, 261-268), и они отличаются по их профилям экспрессии. Экспрессия белка PD-L1 на макрофагах и дендритных клетках повышается в ответ на действие липополисахарида и GM-CSF, а также на Т-клетках и В-клетках при передаче сигналов рецепторами Т-клеток и В-клеток. PD-L1 также высоко экспрессируется почти всеми опухолевыми клетками, и экспрессия дополнительно увеличивается после действия IFN-γ (Iwai и др., PNAS2002, 99(19):12293-7; Blank и др., Cancer Res 2004, 64(3):1140-5). Фактически, было показано, что статус экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками является прогностическим при множественных типах опухолей (Wang и др., Eur J. Surg Oncol 2015; Huang и др., Oncol Rep 2015; Sabatier и др., Oncotarget 2015, 6 (7): 5449-5464). Напротив, PD-L2 экспрессируется более ограниченнно и в основном дендритными клетками (Nakae и др., J. Immunol. 2006, 177:566-73). Связывание PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2 на Т-клетках обеспечивет сигнал, который ингибирует образование IL-2 и IFN-γ, а также пролиферацию клеток, индуцированную при активации рецептора Т-клеток (Carter и др., Eur J Immunol 2002, 32(3):634-43; Freeman и др., J Exp Med 2000, 192(7):1027-34). Данный механизм включает рекрутирование фосфатаз SHP-2 или SHP-1 для ингибирования передачи сигналов рецепторами Т-клеток, таких как фосфорилирование Syk и Lck (Sharpe и др., Nat Immunol 2007, 8, 239-245). Активация сигнальной оси PD-1 также ослабляет фосфорилирование активирующей петли PKC-θ, что необходимо для активации путей NF-κB и AP1, а также для продукции цитокинов, таких как IL-2, IFN-γ и TNF (Sharpe и др., Nat Immunol 2007, 8, 239-245; Carter и др., Eur J. Immunol 2002, 32(3):634-43; Freeman и др., J Exp Med 2000, 192(7):1027-34).

Некоторые данные доклинических исследований на животных показывают, что PD-1 и его лиганды отрицательно регулируют иммунные ответы. Было показано, что у мышей с дефицитом PD-1 развивается волчаночноподобный гломерулонефрит и дилатационная кардиомиопатия (Nishimura и др., Immunity 1999, 11:141-151; Nishimura и др., Science 2001, 291:319-322). Используя модель хронической инфекции LCMV (вирус лимфоцитарного хориоменингита), было показано, что взаимодействие PD-1/PD-L1 ингибирует

активацию, расширение и приобретение эффекторных функций вирус-специфических CD8 Т-клеток (Barber и др., Nature 2006, 439, 682-7). Было показано, что антитела, которые блокируют передачу сигналов PD-1 путем связывания с PD-1 или связывания с PD-L1, являются эффективными при лечении рака. Вместе эти данные способствуют развитию терапевтического подхода для блокирования PD-1-опосредованного ингибирующего сигнального каскада для усиления или «восстановления» Т-клеточного ответа. Соответственно, существует потребность в новых соединениях, которые предотвращают взаимодействие белок/белок PD-1/PD-L1.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное описание, среди прочего, относится к соединениям, которые вызывают интернализацию PD-L1 клеточной поверхности. Соединения по данному описанию могут быть представлены любой формулой и/или вариантами реализации, описанными в данном документе. Снижение экспрессии PD-L1 на клеточной поверхности приводит к уменьшению количества PD-L1, доступного для взаимодействия лиганда с PD-1 на противоположной клетке, и, таким образом, уменьшает ингибирующую передачу сигналов, возникающую в результате взаимодействия PD-1-PD-L1. За счет снижения ингибирующей передачи сигналов PD-1 соединения по данному описанию усиливают иммунный ответ и могут быть применены для лечения связанных с PD-1 заболеваний или состояний, таких как рак.

В одном аспекте, данное описание относится к способу лечения связанного с PD-1 заболевания или состояния у человека, нуждающегося в этом, путем введения человеку терапевтически эффективного количества соединения, которое связывается с PD-L1 клеточной поверхности и индуцирует интернализацию PD-L1.

Как используется в данном документе, термин «интернализация» относится к транспорту белков PD-L1 с поверхности клетки внутрь данной клетки. Как используется в данном документе, соединение индуцирует интернализацию PD-L1, если оно вызывает интернализацию PD-L1 в анализе интернализации CHO/PD-L1, описанном в Примере 3A, или вызывает интернализацию PD-L1 в первичных клетках от больных раком, как описано в Примере 12A. В некоторых вариантах реализации изобретения данное соединение вызывает интернализацию по меньшей мере 50% (например, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей

мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%) PD-L1 клеточной поверхности. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение индуцирует интернализацию PD-L1, если оно вызывает интернализацию PD-L1 в анализе интернализации MDA-MB231/PD-L1, описанном в Примере 3A. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение индуцирует интернализацию PD-L1, если оно вызывает интернализацию PD-L1 в первичных клетках от больных раком, как описано в примере в данном документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения, связанное с PD-1 заболевание или состояние представляет собой рак (например, меланому, рак почки, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак легкого, плоскоклеточный рак, рак головы и шеи, рак уротелия или рак с высокой микросателлитной нестабильностью (высокой МСН)).

В некоторых вариантах реализации изобретения, связанное с PD-1 заболевание или состояние представляет собой сепсис.

В некоторых вариантах реализации изобретения, связанное с PD-1 заболевание или состояние представляет собой вирусную, бактериальную, грибковую или паразитарную инфекцию.

В другом аспекте данное описание относится к способу уменьшения количества PD-L1 на клеточной поверхности путем приведения в контакт клетки, экспрессирующей PD-L1, с эффективным количеством соединения, которое связывается с PD-L1 на клеточной поверхности и индуцирует интернализацию PD-L1.

В другом аспекте данное описание относится к способу уменьшения или угнетения взаимодействия PD-1 и PD-L1 путем приведения в контакт клетки, экспрессирующей PD-L1, с эффективным количеством соединения, которое связывается с PD-L1 на клеточной поверхности и индуцирует интернализацию PD-L1.

В некоторых вариантах реализации изобретения клетка представляет собой иммунную клетку (например, моноцит или макрофаг) или опухолевую клетку.

В другом аспекте данное описание относится к способу усиления, стимулирования и/или увеличения иммунного ответа у человека, нуждающегося в этом, путем введения человеку терапевтически эффективного количества соединения, которое связывается с PD-L1 клеточной поверхности и индуцирует интернализацию PD-L1.

В некоторых вариантах реализации изобретения иммунный ответ представляет собой Т-клеточный иммунный ответ (например, цитотоксический или эффекторный Т-клеточный ответ).

В некоторых вариантах реализации любого из способов, описанных в данном документе, второй терапевтический агент (например, химиотерапевтический, иммуномодулирующий агент или ингибитор киназы) вводят в комбинации с соединением по данному изобретению.

В другом аспекте данное описание относится к способу оценки способности соединения индуцировать интернализацию PD-L1 в клетке, где данный способ включает: приведение в контакт клетки, экспрессирующей PD-L1, с соединением; и определение количества PD-L1, интернализованного в клетке в присутствии данного соединения, по сравнению с отсутствием соединения.

В другом аспекте данное описание относится к способу оценки способности соединения индуцировать интернализацию PD-L1 в клетке, где данный способ включает: идентифицирование соединения, которое связывается с PD-L1; приведение в контакт клетки с данным соединением; и определение количества PD-L1, интернализованного в клетке в присутствии данного соединения, по сравнению с отсутствием соединения.

В другом аспекте данное описание относится к способу оценки способности соединения индуцировать димеризацию и интернализацию PD-L1 в клетке, где данный способ включает: измерение способности соединения индуцировать димеризацию PD-L1; приведение в контакт клетки, экспрессирующей PD-L1, с данным соединением; и определение количества PD-L1, интернализованного в клетке в присутствии данного соединения, по сравнению с отсутствием соединения.

В другом аспекте данное описание относится к способу оценки способности соединения индуцировать димеризацию и интернализацию PD-L1 в клетке, где данный способ включает: идентифицирование соединения, которое связывается с PD-L1; измерение способности данного соединения индуцировать димеризацию PD-L1; приведение в контакт клетки, экспрессирующей PD-L1, с данным соединением; и определение количества PD-L1, интернализованного в клетке в присутствии данного соединения, по сравнению с отсутствием соединения.

В некоторых вариантах реализации изобретения способность данного соединения индуцировать интернализацию PD-L1 клеточной

поверхности измеряют путем приведения в контакт клетки, экспрессирующей PD-L1, с данным соединением и определения количества PD-L1, интернализованного в клетке после инкубации клетки с данным соединением.

В некоторых вариантах реализации изобретения способность данного соединения индуцировать интернализацию PD-L1 клеточной поверхности измеряют путем приведения в контакт клетки, экспрессирующей PD-L1, с данным соединением и определения количества PD-L1, оставшегося на поверхности клетки после инкубации клетки с данным соединением.

В некоторых вариантах реализации изобретения способ дополнительно включает составление данного соединения в стерильную фармацевтическую композицию, пригодную для введения человеку.

В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, пилюлю, капсулу или препарат для внутривенного введения.

В некоторых вариантах реализации изобретения данная фармацевтическая композиция является пригодной для перорального, внутривенного, подкожного введения.

В некоторых вариантах реализации любого из способов, описанных в данном документе, данное соединение представляет собой малую молекулу. В некоторых вариантах реализации изобретения, данное соединение имеет молекулярную массу менее 1000 дальтон. В некоторых вариантах реализации изобретения, данное соединение имеет молекулярную массу от 300 до 700 дальтон.

В некоторых вариантах реализации любого из способов, описанных в данном документе, данное соединение индуцирует интернализацию PD-L1 с IC_{50} равной 500 нМ или менее.

В некоторых вариантах реализации любого из способов, описанных в данном документе, данное соединение индуцирует интернализацию PD-L1 с IC_{50} равной 100 нМ или менее.

В некоторых вариантах реализации любого из способов, описанных в данном документе, данное соединение индуцирует интернализацию PD-L1 с IC_{50} равной 50 нМ или менее.

Интернализацию необязательно можно измерить в непрямом анализе интернализации цельной крови, описанном в Примере 3А.

В некоторых вариантах реализации любого из способов, описанных в данном документе, данное соединение индуцирует

димеризацию PD-L1, и димеризация происходит до интернализации PD-L1.

Как используется в данном документе, данное соединение индуцирует димеризацию PD-L1, если оно дает показатель в диапазоне от 1,75 до 2,29 в анализе димеризации методом гомогенной флуоресценции с временным разрешением, описанном в Примере 2A.

В некоторых вариантах реализации любого из способов, описанных в данном документе, данное соединение индуцирует димеризацию PD-L1 с показателем в диапазоне от 2,0 до 2,2 в анализе димеризации методом гомогенной флуоресценции с временным разрешением, описанном в Примере 2A.

В некоторых вариантах реализации любого из способов, описанных в данном документе, данное соединение ингибирует связывание между PD-L1 и PD-1. В некоторых вариантах реализации изобретения, данное соединение ингибирует связывание между PD-L1 и PD-1 с IC_{50} менее чем 10 нМ, менее чем 1 нМ, или менее чем 0,5 нМ.

Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки во всей их полноте. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится данное изобретение. В случае конфликта данное описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Пригодные способы и материалы описаны ниже, хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, также могут быть использованы при практическом применении или испытании данного изобретения. Данные материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения.

Другие признаки и преимущества данного изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и из формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фигура 1 представляет собой график, изображающий влияние Атезолизумаба и контрольных антител на интернализацию PD-L1.

Фигура 2 представляет собой график, изображающий интернализацию соединения по данному изобретению, как проиллюстрировано в Таблице 2, с применением макрофагов

плеврального выпота у пациента с НМРЛ, получавшего или не получавшего IFNg.

Фигура 3 представляет собой график, изображающий эффективность соединения по данному изобретению, как проиллюстрировано в Таблице 2 на модели опухоли MDA-MB-231, привитой мышам NSG, которым были пересажены CD34+ клетки человека.

Фигуры 4A и 4B представляют собой графики, изображающие интернализацию соединения по данному изобретению, как проиллюстрировано в Таблице 2 с применением клеток CHOK1-PDL1, экспрессирующих умеренные (Фигура 4A) и высокие (Фигура 4B) уровни PDL1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

PD-1 отрицательно регулирует иммунные ответы при взаимодействии со своим лигандом PD-L1. Данное описание относится к соединениям, которые вызывают интернализацию PD-L1 клеточной поверхности, тем самым уменьшая ингибирующую передачу сигналов, которая возникает в результате взаимодействия PD-1-PD-L1.

Соединения

Соединения, применяемые в соответствии со способами, описанными в данном документе, связываются с PD-L1 клеточной поверхности и индуцируют интернализацию PD-L1. Соединения могут быть оценены по их способности индуцировать интернализацию PD-L1, например, с помощью непрямого или прямого методов анализа интернализации PD-L1, описанных в Примере 3A. Необязательно, соединения также могут быть оценены по их способности индуцировать димеризацию PD-L1, например, с помощью анализа димеризации, описанного в Примере 2A. Димеризация белка PD-L1 может привести к образованию различных димеризованных конформаций. Только подмножество конформаций способно вызвать интернализацию, обеспечивает возможность интернализации или свидетельствует об интернализации PD-L1 клеточной поверхности. Показатель в диапазоне от около 1,75 до 2,29 в соответствии с анализом димеризации, описанным в Примере 2A, указывает на то, что соединение индуцирует структурную конформацию в PD-L1, которая имеет тенденцию к интернализации PD-L1. Не все соединения, которые связываются с PD-L1 и индуцируют димеризацию PD-L1, способны также индуцировать интернализацию PD-L1. Например, некоторые соединения, показатель которых выходит за

пределы диапазона от 1,75 до 2,29 в анализе димеризации PD-L1, способны индуцировать димеризацию PD-L1, но не способны индуцировать интернализацию PD-L1.

Примеры соединений, которые могут быть применены для индуцирования интернализации PD-L1 в способах, описанных в данном документе, описаны в Примере 4A (см., например, соединения 7-26 в Таблице 2 и соединения 60-183 в Таблице 29) и Примере 8A (см., например, соединения в Примерах 1-189).

В определенных вариантах реализации изобретения соединения могут быть отобраны из больших библиотек синтетических или природных соединений. Одним из примеров является одобренная FDA библиотека соединений, которые могут быть употреблены людьми. Кроме того, библиотеки соединений коммерчески доступны от ряда компаний, включая, но не ограничиваясь этим, Maybridge Chemical Co. (Trevillet, Корнуолл, Великобритания), Comgenex (Принстон, Нью-Джерси), Microsource (Нью-Милфорд, Коннектикут), Aldrich (Милуоки, Висконсин), AKos Consulting and Solutions GmbH (Базель, Швейцария), Ambinter (Париж, Франция), Asinex (Москва, Россия), Aurora (Грац, Австрия), BioFocus DPI, Швейцария, Bionet (Камелфорд, Великобритания), ChemBridge, (Сан-Диего, Калифорния), ChemDiv (Сан-Диего, Калифорния), Chemical Block Lt (Москва, Россия), ChemStar (Москва, Россия), Exclusive Chemistry, Ltd (Обнинск, Россия), Enamine (Киев, Украина), Evotec (Гамбург, Германия), Indofine (Хиллсборо, Нью-Джерси), Interbioscreen (Москва, Россия), Interchim (Монлюсон, Франция), Life Chemicals, Inc. (Ориндж, Коннектикут), Microchemistry Ltd. (Москва, Россия), Otava, (Торонто, Онтарио), PharmEx Ltd. (Москва, Россия), Princeton Biomolecular (Монмут Джанкшен, Нью-Джерси), Scientific Exchange (Сентер Оссипи, Нью-Гемпшир), Specs (Делфт, Нидерланды), TimTec (Ньюарк, Делавэр), Toronto Research Corp. (Норт-Йорк, Онтарио), УкрОргСинтез (Киев, Украина), Vitas-M (Москва, Россия), Институт Зелинского (Москва, Россия) и Bicoll (Шанхай, Китай).

Соединения по данному описанию могут обладать псевдосимметрией с ядром или центральным циклическим фрагментом или фрагментами, или вокруг них (например, «BC»). Как используется в данном документе, термин «псевдосимметрия» относится к качеству соединений по данному описанию, состоящих из подобных заместителей вокруг ядра или центрального циклического фрагмента или фрагментов. Например, соединения

могут содержать ядро или центральный циклический фрагмент или фрагменты, включая бициклическое ядро или спироциклическое ядро. Данные соединения могут обладать псевдосимметрией благодаря наличию или размещению фрагментов линкерной и циклической группы, замещенных на одном или нескольких центральных циклических фрагментах. Например, каждое кольцо бифенильного ядра или центрального фрагмента может быть замещено фрагментом линкерной и циклической группы.

Подобные заместители (например, фрагменты линкерных и циклических групп, замещенных или незамещенных) вокруг ядра или центрального циклического фрагмента или фрагментов могут иметь сопоставимые молекулярные массы. Молекулярная масса каждого из заместителей может составлять около 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700 и около 750 Дальтон. Данные значения могут быть применены для определения диапазона, такого как от около 50 Дальтон до около 500 Дальтон. Разница между молекулярными массами заместителей может составлять менее чем около 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100 и около 50 Дальтон. Данные значения могут быть применены для определения диапазона, такого как от около 200 Дальтон до около 50 Дальтон.

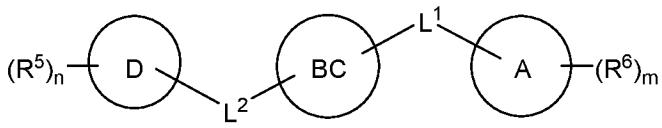
Подобные заместители (например, фрагменты линкерных и циклических групп, замещенных или незамещенных) вокруг ядра или центрального циклического фрагмента или фрагментов могут иметь сопоставимое количество неводородных атомов. Число неводородных атомов каждого заместителя может составлять около 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или около 28 атомов. Данные значения могут быть применены для определения диапазона, например, от около 4 атомов до около 24 атомов. Разница между количеством неводородных атомов заместителей может составлять менее чем около 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или около 1 атом. Данные значения могут быть применены для определения диапазона, такого как от около 12 атомов до около 2 атомов.

Подобные заместители (например, фрагменты линкерных и циклических групп, замещенных или незамещенных) вокруг ядра или центрального циклического фрагмента или фрагментов могут иметь сопоставимое количество циклических фрагментов. Каждый заместитель может содержать 1, 2 (например, два моноциклических кольца или бициклическое кольцо), 3 или 4 различных циклических фрагмента. Разница в количестве циклических фрагментов каждого

заместителя может составлять около или менее чем около 3, 2, 1 или 0. Данные значения могут быть применены для определения диапазона, такого как от около 3 колец до около 0 колец.

Соединения по данному описанию также могут обладать симметрией с ядром или центральным циклическим фрагментом или фрагментами, или вокруг них. Как используется в данном документе, термин «симметрия» относится к качеству соединений по данному описанию, состоящих из одинаковых заместителей вокруг ядра или центрального циклического фрагмента или фрагментов. Данные соединения могут обладать симметрией благодаря наличию одинакового фрагмента линкерной и циклической группы, замещенного на одном или нескольких центральном циклическом фрагменте или фрагментах. Например, каждое кольцо бифенильного ядра или центрального фрагмента может быть замещено одним и тем же фрагментом линкерной и циклической группы.

В одном варианте реализации изобретения соединение, применяемое в способе, описанном в данном документе, имеет Формулу (I):

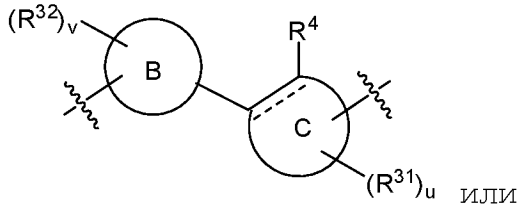


(I)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

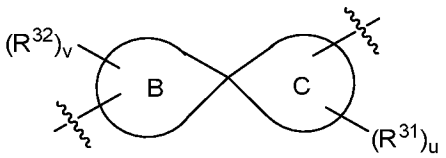
кольцо A представляет собой C_{6-10} арил, 5-14-членный гетероарил, содержащий углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, 4-14-членный гетероциклоалкил, содержащий углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, или C_{3-14} циклоалкил;

кольцо BC имеет формулу (Ia) или (Ib);



или

(Ia)



(Ib)

при условии, что когда кольцо BC имеет формулу (Ia), тогда кольцо B представляет собой C_{6-10} арил, 5-14-членный гетероарил, содержащий углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, 4-14-членный гетероциклоалкил, содержащий углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, или C_{3-14} циклоалкил,

и кольцо C представляет собой C_{6-10} арил, 5-14-членный гетероарил, содержащий углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, 4-14-членный гетероциклоалкил, содержащий углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, или C_{3-14} циклоалкил; а также

атомы кольца C, к которым присоединены заместитель R^4 и кольцо B, могут представлять собой углерод или азот;

---- представляет собой одинарную связь или двойную связь;

при условии, что когда кольцо BC имеет формулу (Ib), тогда кольцо B и колько C каждое независимо представляет собой 4-14-членный гетероциклоалкил, содержащий углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, или C_{3-14} циклоалкил, и

кольцо B и кольцо C соединены вместе через четвертичный атом углерода кольца с образованием спиро-структуры;

кольцо D представляет собой C_{6-10} арил, 5-14-членный гетероарил, содержащий углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, 4-14-членный гетероциклоалкил, содержащий углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, или C_{3-14} циклоалкил;

L^1 представляет собой связь, $-(CR^{14}R^{15})_tC(O)NR^{13}(CR^{14}R^{15})_t-$, $-(CR^{14}R^{15})_tNR^{13}C(O)(CR^{14}R^{15})_t-$, $-O-$, $-(CR^{14}R^{15})_p-$, $-(CR^{14}R^{15})_p-O-$, $-O(CR^{14}R^{15})_p-$, $-(CR^{14}R^{15})_p-O-(CR^{14}R^{15})_p-$, $-NR^{13}-$, $-(CR^{14}R^{15})_tNR^{13}(CR^{14}R^{15})_t-$, $-NH-$, $-(CR^{14}R^{15})_tNH(CR^{14}R^{15})_t-$, $-CR^{13}=CR^{13}-$, $-C\equiv C-$, $-SO_2-$, $-(CR^{14}R^{15})_tSO_2(CR^{14}R^{15})_t-$, $-(CR^{14}R^{15})_tSO_2NR^{13}(CR^{14}R^{15})_t-$, $-(CR^{14}R^{15})_tNR^{13}SO_2(CR^{14}R^{15})_t-$, $-(CR^{14}R^{15})_tNR^{13}SO_2NR^{13}(CR^{14}R^{15})_t-$, $-(CR^{14}R^{15})_tNR^{13}C(O)O(CR^{14}R^{15})_t-$, $-NR^{13}C(O)O-$, $-(CR^{14}R^{15})_tO(CO)NR^{13}(CR^{14}R^{15})_t-$, $-O(CO)NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}-$ или $-(CR^{14}R^{15})_tNR^{13}C(O)NR^{13}(CR^{14}R^{15})_t$;

L^2 представляет собой связь, $-(CR^{29}R^{30})_tC(O)NR^{28}(CR^{29}R^{30})_t-$, $-(CR^{29}R^{30})_tNR^{28}C(O)(CR^{29}R^{30})_t-$, $-O-$, $-(CR^{29}R^{30})_q-$, $-(CR^{29}R^{30})_q-O-$, $-O(CR^{29}R^{30})_q-$, $-(CR^{29}R^{30})_q-O-(CR^{29}R^{30})_q-$, $-NR^{28}-$, $-(CR^{29}R^{30})_wNR^{28}(CR^{29}R^{30})_w-$, $-NH-$, $-(CR^{29}R^{30})_wNH(CR^{29}R^{30})_w-$, $-CR^{28}=CR^{28}-$, $-C\equiv C-$, $-SO_2-$, $-(CR^{29}R^{30})_wSO_2(CR^{29}R^{30})_w-$, $-(CR^{29}R^{30})_wSO_2NR^{28}(CR^{29}R^{30})_w-$, $-(CR^{29}R^{30})_wNR^{28}SO_2(CR^{29}R^{30})_w-$, $-(CR^{29}R^{30})_wNR^{28}SO_2NR^{28}(CR^{29}R^{30})_w-$, $-(CR^{29}R^{30})_wNR^{28}C(O)O(CR^{29}R^{30})_w-$, $-NR^{28}C(O)O-$, $-(CR^{29}R^{30})_wO(CO)NR^{28}(CR^{29}R^{30})_w-$, $-O(CO)NR^{28}-$, $-NR^{28}C(O)NR^{28}-$ или $-(CR^{29}R^{30})_wNR^{28}C(O)NR^{28}(CR^{29}R^{30})_w-$;

каждый R^{13} независимо представляет собой H, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4}

галогеналкокси, CN, галогена, OH, –COOH, NH_2, $–NHC_{1-4}$ алкила и $–N(C_{1-4}$ алкила$)_2$;

R^{14} и R^{15} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, –COOH, NH_2, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, $–NHC_{1-4}$ алкил, $–N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4} галогеналкокси;

каждый R^{28} независимо представляет собой H, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галогена, OH, –COOH, NH_2, $–NHC_{1-4}$ алкила и $–N(C_{1-4}$ алкила$)_2$;

R^{29} и R^{30} каждый независимо представляет собой H, галоген, CN, OH, NH_2, –COOH, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, $–NHC_{1-4}$ алкил, $–N(C_{1-4}$ алкил$)_2$, C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4} галогеналкокси;

R^4 представляет собой галоген, оксо, CN, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, или C_{1-6} галогеналкокси;

R^5, R^6, R^{31} и R^{32} каждый независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5–14 членный гетероарил, 4–10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил–, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкил–, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил–, (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил–, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $NHOR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NHR^a, NR^aR^a, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $NR^aC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$, $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$, $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, $NR^aS(O)R^a$, $NR^aS(O)_2R^a$, $NR^aS(O)_2NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, и $S(O)_2NR^aR^a$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5–14 членный гетероарил, 4–10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил–, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкил–, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил–, и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил– в составе R^5, R^6, R^{31} и R^{32} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^b;

в альтернативном варианте, два соседних заместителя R^5 кольца D, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное фенильное кольцо, конденсированное 4–, 5–, 6– или 7–членное гетероциклоалкильное кольцо, конденсированное 5– или 6–членное гетероарильное кольцо или конденсированное C_{3-6} циклоалкильное кольцо, где конденсированное 4–, 5–, 6– или 7–членное гетероциклоалкильное кольцо и

конденсированное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо каждое имеет 1-4 гетероатома в составе кольца, выбранных из N, O и S, и где конденсированное фенильное кольцо, конденсированное 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, конденсированное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо и конденсированное C_{3-6} циклоалкильное кольцо каждое необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b;

в альтернативном варианте, два заместителя R^5 у одного атома углерода кольца D, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, или спиро-C_{3-6} циклоалкильное кольцо, где спиро 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо имеет 1-4 гетероатома в составе кольца, выбранных из N, O и S, и где спиро 4-, 5-, 6- или 7 -членное гетероциклоалкильное кольцо и спиро-C_{3-6} циклоалкильное кольцо каждое необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b;

в альтернативном варианте, два соседних заместителя R^6 кольца A, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное фенильное кольцо, конденсированное 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, конденсированное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или конденсированное C_{3-6} циклоалкильное кольцо, где конденсированное 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо и конденсированное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо каждое имеет 1-4 гетероатома в составе кольца, выбранных из N, O и S, и где конденсированное фенильное кольцо, конденсированное 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, конденсированное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо и конденсированное C_{3-6} циклоалкильное кольцо каждое необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b;

в альтернативном варианте, два заместителя R^6 у одного атома углерода кольца A, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, или спиро-C_{3-6} циклоалкильное кольцо, где спиро 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо имеет 1-4 гетероатома в составе кольца, выбранных из N, O и S, и где спиро 4-, 5-, 6- или 7 -членное гетероциклоалкильное кольцо и спиро-C_{3-6} циклоалкильное кольцо каждое необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b;

в альтернативном варианте, два соседних заместителя R^{31} кольца C, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное фенильное кольцо, конденсированное 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, конденсированное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или конденсированное C_{3-6} циклоалкильное кольцо, где конденсированное 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо и конденсированное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо каждое имеет 1-4 гетероатома в составе кольца, выбранных из N, O и S, и где конденсированное фенильное кольцо, конденсированное 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, конденсированное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо и конденсированное C_{3-6} циклоалкильное кольцо каждое необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b;

в альтернативном варианте, два заместителя R^{31} у одного атома углерода кольца C, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, или спиро-C_{3-6} циклоалкильное кольцо, где спиро 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо имеет 1-4 гетероатома в составе кольца, выбранных из N, O и S, и где спиро 4-, 5-, 6- или 7 -членное гетероциклоалкильное кольцо и спиро-C_{3-6} циклоалкильное кольцо каждое необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b;

в альтернативном варианте, два соседних заместителя R^{32} кольца B, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированное фенильное кольцо, конденсированное 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, конденсированное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо или конденсированное C_{3-6} циклоалкильное кольцо, где конденсированное 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо и конденсированное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо каждое имеет 1-4 гетероатома в составе кольца, выбранных из N, O и S, и где конденсированное фенильное кольцо, конденсированное 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, конденсированное 5- или 6-членное гетероарильное кольцо и конденсированное C_{3-6} циклоалкильное кольцо каждое необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b;

в альтернативном варианте, два заместителя R^{32} у одного атома углерода кольца B, взятые вместе с атомом углерода, к

которому они присоединены, образуют спиро 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, или спиро-C_{3-6} циклоалкильное кольцо, где спиро 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо имеет 1-4 гетероатома в составе кольца, выбранных из N, O и S, и где спиро 4-, 5-, 6- или 7 - членное гетероциклоалкильное кольцо и спиро-C_{3-6} циклоалкильное кольцо каждое необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b;

каждый R^a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^a каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^d;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, CN, OH, NH_2, NO_2, $NHOR^c$, OR^c, SR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, NHR^c, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$ и $S(O)_2NR^cR^c$; где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^b каждый дополнительно необязательно замещен 1, 2, или 3 заместителями, независимо выбранными из R^d;

в альтернативном варианте, два заместителя R^b, присоединенные к одному и тому же кольцевому атому углерода кольца, взятые вместе с кольцевым атомом углерода, к которому

они присоединены, образуют спиро-C_{3-6}-циклоалкил или спиро-4-7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^f;

каждый R^c независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^c каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^f;

каждый R^f независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, галогена, CN, $NHOR^g$, OR^g, SR^g, $C(O)R^g$,

$C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NHR^g, NR^gR^g, $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $C(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$, $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, и $S(O)_2NR^gR^g$; где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил, и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^f каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^n;

каждый R^n независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, $NHOR^o$, OR^o, SR^o, $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NHR^o, NR^oR^o, $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $C(=NR^o)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^o)NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$, и $S(O)_2NR^oR^o$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10}

арил, C_{3-10} циклоалкил, 5–10 членный гетероарил, 4–10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил, и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил в составе R^n необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^q;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, C_{6-10} арила, 5–10 членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкила, 4–10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, CN, NH_2, $NHOR^e$, OR^e, SR^e, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NHR^e, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, и $S(O)_2NR^eR^e$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил, 5–10 членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил, 4–10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил, и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил в составе R^d каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^f;

каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5–10 членного гетероарила, 4–10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5–10 членный гетероарил, 4–10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил в составе R^e каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^f;

каждый R^q независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5–10 членного гетероарила, 4–10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5–10 членный гетероарил, 4–10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4}

алкил, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил в составе R^g каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^p;

каждый R^p независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5–10 членного гетероарила, 4–10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, галогена, CN, $NHOR^r$, OR^r, SR^r, $C(O)R^r$, $C(O)NR^rR^r$, $C(O)OR^r$, $OC(O)R^r$, $OC(O)NR^rR^r$, NHR^r, NR^rR^r, $NR^rC(O)R^r$, $NR^rC(O)NR^rR^r$, $NR^rC(O)OR^r$, $C(=NR^r)NR^rR^r$, $NR^rC(=NR^r)NR^rR^r$, $NR^rC(=NOH)NR^rR^r$, $NR^rC(=NCN)NR^rR^r$, $S(O)R^r$, $S(O)NR^rR^r$, $S(O)_2R^r$, $NR^rS(O)_2R^r$, $NR^rS(O)_2NR^rR^r$ и $S(O)_2NR^rR^r$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5–10 членный гетероарил, 4–10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил, и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил в составе R^p необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^q;

в альтернативном варианте, любые два заместителя R^a вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4–, 5–, 6–, 7–, 8–, 9– или 10–членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями R^h;

каждый R^h независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-10} циклоалкила, 4–10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5–10 членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, CN, OR^i, SR^i, $NHOR^i$, $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NHR^i, NR^iR^i, $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NOH)NR^iR^i$, $NR^iC(=NCN)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$, и $S(O)_2NR^iR^i$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-10} циклоалкил, 4–10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5–10 членный гетероарил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил, и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил в составе R^h каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^j;

каждый R^j независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, галогена, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, $NHOR^k$, OR^k, SR^k, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, и $S(O)_2NR^kR^k$, где C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил, C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4} галогеналкокси в составе R^j каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^q;

в альтернативном варианте, две группы R^h, присоединенные к одному атому углерода 4-10-членного гетероциклоалкила, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4-6 членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 гетероатома в составе кольца, выбранных из O, N или S;

в альтернативном варианте, любые два заместителя R^c вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^f;

в альтернативном варианте, любые два заместителя R^e вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^f;

в альтернативном варианте, любые два заместителя R^g вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^p;

в альтернативном варианте, любые два заместителя R^i вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^q;

в альтернативном варианте, любые два заместителя R^k вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу,

необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^q;

в альтернативном варианте, любые два заместителя R^o вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4–, 5–, 6–, 7–, 8–, 9– или 10–членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^q; и

в альтернативном варианте, любые два заместителя R^r вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4–, 5–, 6–, 7–, 8–, 9– или 10–членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^q;

каждый R^i, R^k, R^o или R^r независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 4–6 членного гетероциклоалкила, 5 или 6–членного гетероарила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила, и C_{2-4} алкинила, где C_{1-4} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 4–6 членный гетероциклоалкил, 5 или 6–членный гетероарил, C_{2-4} алкенил, и C_{2-4} алкинил в составе R^i, R^k, R^o или R^r каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями R^q;

каждый R^q независимо выбран из OH, CN, –COOH, NH_2, галогена, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} алкилтио, фенила, 5–6 членного гетероарил, 4–6 членного гетероциклоалкила, C_{3-6} циклоалкила, NHR^{12} и $NR^{12}R^{12}$, где C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 4–6 членный гетероциклоалкил, и 5–6 членный гетероарил в составе R^q каждый необязательно замещен галогеном, OH, CN, –COOH, NH_2, C_{1-4} алкилом, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкилом, C_{1-4} галогеналкокси, фенилом, 5–6 членным гетероарилом, C_{3-10} циклоалкилом и 4–6 членным гетероциклоалкилом, и каждый R^{12} независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

индекс n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

индекс m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

индекс u представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

индекс v представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

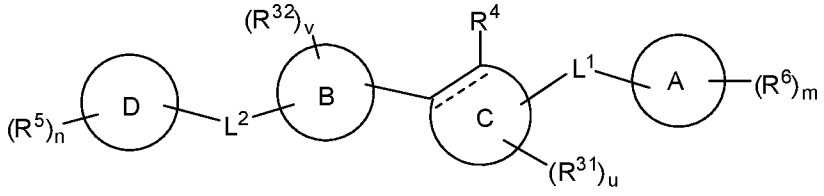
каждый индекс p независимо представляет собой целое число 1, 2 или 3;

каждый индекс t независимо представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

каждый индекс q независимо представляет собой целое число 1, 2 или 3; и

каждый индекс w независимо представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

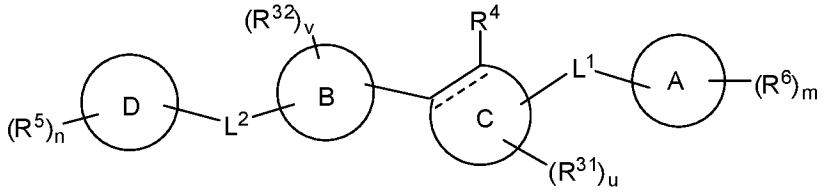
В одном варианте реализации изобретения, совмещаемом с любым другим вариантом реализации, описанным в данном документе, соединение, применяемое в способе, описанном в данном документе, представляет собой соединение Формулы (II):



(II)

или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

В одном варианте реализации изобретения, совмещаемом с любым другим вариантом реализации, описанным в данном документе, соединение, применяемое в способе, описанном в данном документе, представляет собой соединение Формулы (II):



(II)

или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где

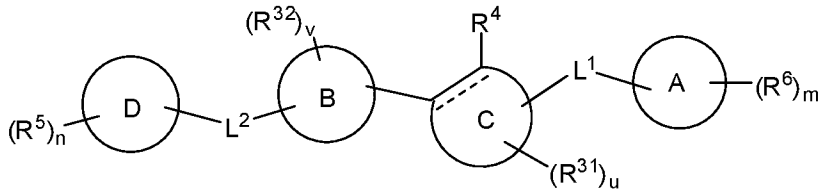
кольцо B представляет собой C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, содержащий углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, 4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, или C_{3-10} циклоалкил;

кольцо C представляет собой C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, содержащий углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, 4-10-членный гетероциклоалкил, содержащий углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S, или C_{3-10} циклоалкил;

атомы кольца C, к которым присоединены заместитель R^4 и кольцо B, представляют собой углерод; и

---- представляет собой одинарную связь или двойную связь.

В одном варианте реализации изобретения, совмещаемом с любым другим вариантом реализации, описанным в данном документе, соединение, применяемое в способе, описанном в данном документе, представляет собой соединение Формулы (II):



(II)

или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где

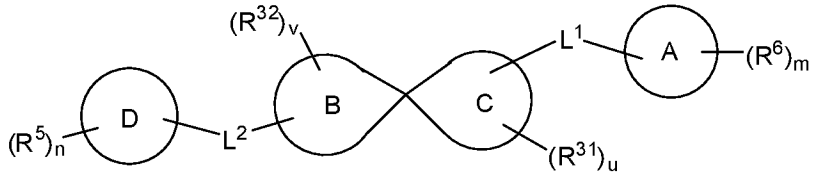
кольцо B представляет собой фенил, 5–6-членный гетероарил, содержащий углерод и 1, 2, 3 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, 4–6-членный гетероциклоалкил, содержащий углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, или C_{3-6} циклоалкил;

кольцо C представляет собой фенил, 5–6-членный гетероарил, содержащий углерод и 1, 2, 3 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, 4–6-членный гетероциклоалкил, содержащий углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, или C_{3-6} циклоалкил;

атомы кольца C, к которым присоединены заместитель R^4 и кольцо B, представляют собой углерод; и

---- представляет собой одинарную связь или двойную связь.

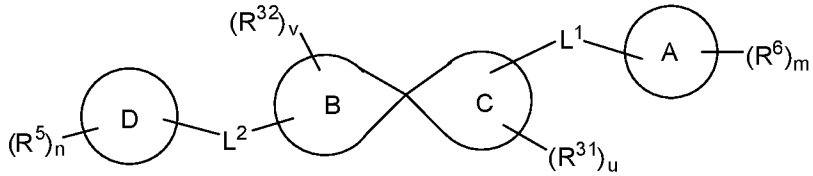
В одном варианте реализации изобретения, совмещаемом с любым другим вариантом реализации, описанным в данном документе, соединение, применяемое в способе, описанном в данном документе, представляет собой соединение Формулы (III):



(III)

или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где кольцо B и кольцо C каждое независимо представляет собой 4–11-членный гетероциклоалкил или C_{3-10} циклоалкил.

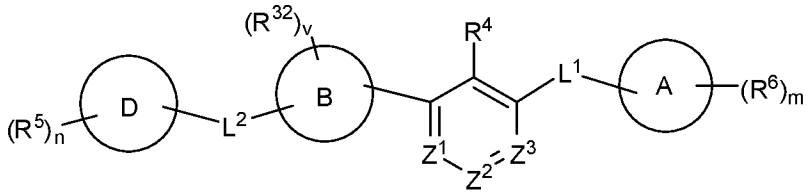
В одном варианте реализации изобретения, совмещаемом с любым другим вариантом реализации, описанным в данном документе, соединение, применяемое в способе, описанном в данном документе, представляет собой соединение Формулы (III):



(III)

или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где кольцо B и кольцо C каждое независимо представляет собой 4–7-членный гетероциклоалкил или C_{3-7} циклоалкил.

В одном варианте реализации изобретения, совмещаемом с любым другим вариантом реализации, описанным в данном документе, соединение, применяемое в способе, описанном в данном документе, представляет собой соединение Формулы (IIa):



(IIa)

или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где

Z^1 представляет собой N или CR^1;

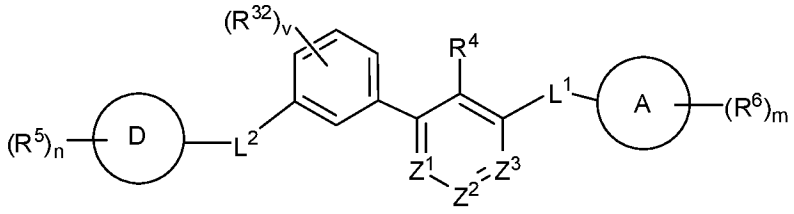
Z^2 представляет собой N или CR^2;

Z^3 представляет собой N или CR^3;

кольцо B представляет собой фенил, 5–6-членный гетероарил, содержащий углерод и 1, 2, 3 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, 4–6-членный гетероциклоалкил, содержащий углерод и 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, или C_{3-6} циклоалкил;

R^1, R^2 и R^3 каждый независимо выбран из H, C_{1-4}-алкила, C_{1-4}-алкокси, C_{3-10}-циклоалкила, C_{3-10}-циклоалкил-C_{1-4}-алкила, C_{6-10}-арила, C_{6-10}-арил-C_{1-4}-алкила, 5–10-членного гетероарила, 4–10-членного гетероциклоалкила, (5–10-членный гетероарил)-C_{1-4}-алкила, (4–10-членный гетероциклоалкил)-C_{1-4}-алкила, C_{2-4}-алкенила, C_{2-4}-алкинила, галогена, CN, OR^7, C_{1-4}-галогеналкила, C_{1-4}-галогеналкокси, NH_2, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $NHOR^7$, $C(O)R^7$, $C(O)NR^7R^7$, $C(O)OR^7$, $OC(O)R^7$, $OC(O)NR^7R^7$, $NR^7C(O)R^7$, $NR^7C(O)OR^7$, $NR^7C(O)NR^7R^7$, $C(=NR^7)R^7$, $C(=NR^7)NR^7R^7$, $NR^7C(=NR^7)NR^7R^7$, $NR^7S(O)R^7$, $NR^7S(O)_2R^7$, $NR^7S(O)_2NR^7R^7$, $S(O)R^7$, $S(O)NR^7R^7$, $S(O)_2R^7$, и $S(O)_2NR^7R^7$, где каждый R^7 независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, C_{1-4} алкокси, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, C_{6-10} арила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, 5–10 членного гетероарила, 4–10 членного гетероциклоалкила, (5–10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, и (4–10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, где C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкил, C_{6-10} арил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, 5–10 членный гетероарил, 4–10 членный гетероциклоалкил, (5–10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил, и (4–10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^1, R^2, R^3 и R^7 каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^d.

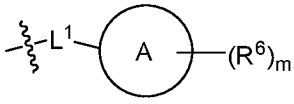
В одном варианте реализации изобретения, совмещаемом с любым другим вариантом реализации, описанным в данном документе, соединение, применяемое в способе, описанном в данном документе, представляет собой соединение Формулы (IIb):

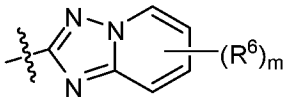
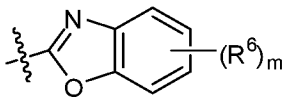
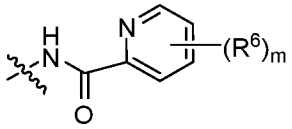


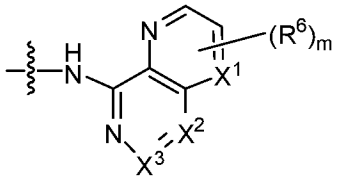
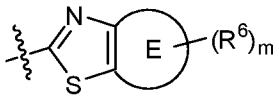
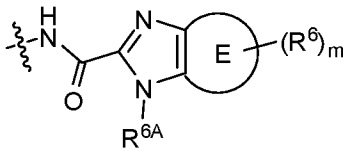
(IIb)

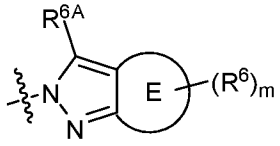
или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер.

В одном варианте реализации изобретения, совмещаемом с любым другим вариантом реализации, описанным в данном документе, соединение, применяемое в способе, описанном в данном документе, представляет собой соединение, или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где:

заместитель  представляет собой

 ,  ,  ,

 ,  ,  или

 ;

где X^1, X^2 и X^3 каждый независимо представляет собой N или CH; кольцо E представляет собой конденсированный 5- или 6-членный гетероциклоалкил; R^{6A} представляет собой H или C_{1-6} алкил; и каждый индекс m независимо представляет собой целое число 0, 1, или 2.

В одном варианте реализации изобретения, совмещаемом с любым другим вариантом реализации, описанным в данном документе, соединение, применяемое в способе, описанном в данном документе, представляет собой соединение, или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где каждый R^{32} независимо представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4}

галогеналкокси, CN, галоген, OH, –COOH, NH_2, $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$.

В одном варианте реализации изобретения, совмещаемом с любым другим вариантом реализации, описанным в данном документе, соединение, применяемое в способе, описанном в данном документе, представляет собой соединение, или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где Z^1 представляет собой CR^1, Z^2 представляет собой CR^2 и Z^3 представляет собой CR^3.

В одном варианте реализации изобретения, совмещаемом с любым другим вариантом реализации, описанным в данном документе, соединение, применяемое в способе, описанном в данном документе, представляет собой соединение, или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где Z^1, Z^2 и Z^3 каждый представляет собой CH.

В одном варианте реализации изобретения, совмещаемом с любым другим вариантом реализации, описанным в данном документе, соединение, применяемое в способе, описанном в данном документе, представляет собой соединение, или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где

L^1 представляет собой связь, $-(CR^{14}R^{15})_tC(O)NR^{13}(CR^{14}R^{15})_t-$, $-(CR^{14}R^{15})_tNR^{13}C(O)(CR^{14}R^{15})_t-$, $-O-$, $-(CR^{14}R^{15})_p-$, $-(CR^{14}R^{15})_p-O-$, $-O(CR^{14}R^{15})_p-$, $-(CR^{14}R^{15})_p-O-(CR^{14}R^{15})_p-$, $-NR^{13}-$, $-(CR^{14}R^{15})_tNR^{13}(CR^{14}R^{15})_t-$, $-NH-$, $-(CR^{14}R^{15})_tNH(CR^{14}R^{15})_t-$, $-CR^{13}=CR^{13}-$, $-C\equiv C-$, $-SO_2-$, $-(CR^{14}R^{15})_tSO_2(CR^{14}R^{15})_t-$, $-(CR^{14}R^{15})_tSO_2NR^{13}(CR^{14}R^{15})_t-$, $-(CR^{14}R^{15})_tNR^{13}SO_2(CR^{14}R^{15})_t-$, $-(CR^{14}R^{15})_tNR^{13}SO_2NR^{13}(CR^{14}R^{15})_t-$, $-(CR^{14}R^{15})_tNR^{13}C(O)O(CR^{14}R^{15})_t-$, $-NR^{13}C(O)O-$, $-(CR^{14}R^{15})_tO(CO)NR^{13}(CR^{14}R^{15})_t-$, $-O(CO)NR^{13}-$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}-$ или $-(CR^{14}R^{15})_tNR^{13}C(O)NR^{13}(CR^{14}R^{15})_t$;

каждый индекс p независимо представляет собой целое число 1 или 2; и

каждый индекс t независимо представляет собой целое число 0, 1, или 2.

В одном варианте реализации изобретения, совмещаемом с любым другим вариантом реализации, описанным в данном документе, соединение, применяемое в способе, описанном в данном документе, представляет собой соединение, или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где R^{13} представляет собой H, R^{14} представляет собой H, и R^{15} представляет собой H.

В одном варианте реализации изобретения, совмещаемом с любым другим вариантом реализации, описанным в данном документе,

соединение, применяемое в способе, описанном в данном документе, представляет собой соединение, или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где L^1 представляет собой связь, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-O-$, $-NH-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-NHSO_2NH-$, $-NHC(O)O-$, $-NHC(O)O-$, $-O(CO)NH-$, $-O(CO)NH-$, $-NHC(O)NH-$ или $-NHC(O)NH$.

В одном варианте реализации изобретения, совмещаемом с любым другим вариантом реализации, описанным в данном документе, соединение, применяемое в способе, описанном в данном документе, представляет собой соединение, или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где

L^2 представляет собой связь, $-(CR^{29}R^{30})_tC(O)NR^{28}(CR^{29}R^{30})_t-$, $-(CR^{29}R^{30})_tNR^{28}C(O)(CR^{29}R^{30})_t-$, $-O-$, $-(CR^{29}R^{30})_q-$, $-(CR^{29}R^{30})_q-O-$, $-O(CR^{29}R^{30})_q-$, $-(CR^{29}R^{30})_q-O-(CR^{29}R^{30})_q-$, $-NR^{28}-$, $-(CR^{29}R^{30})_wNR^{28}(CR^{29}R^{30})_w-$, $-NH-$, $-(CR^{29}R^{30})_wNH(CR^{29}R^{30})_w-$, $-CR^{28}=CR^{28}-$, $-C\equiv C-$, $-SO_2-$, $-(CR^{29}R^{30})_wSO_2(CR^{29}R^{30})_w-$, $-(CR^{29}R^{30})_wSO_2NR^{28}(CR^{29}R^{30})_w-$, $-(CR^{29}R^{30})_wNR^{28}SO_2(CR^{29}R^{30})_w-$, $-(CR^{29}R^{30})_wNR^{28}SO_2NR^{28}(CR^{29}R^{30})_w-$, $-(CR^{29}R^{30})_wNR^{28}C(O)O(CR^{29}R^{30})_w-$, $-NR^{28}C(O)O-$, $-(CR^{29}R^{30})_wO(CO)NR^{28}(CR^{29}R^{30})_w-$, $-O(CO)NR^{28}-$, $-NR^{28}C(O)NR^{28}-$ или $-(CR^{29}R^{30})_wNR^{28}C(O)NR^{28}(CR^{29}R^{30})_w-$;

каждый индекс t независимо представляет собой целое число 0, 1, или 2;

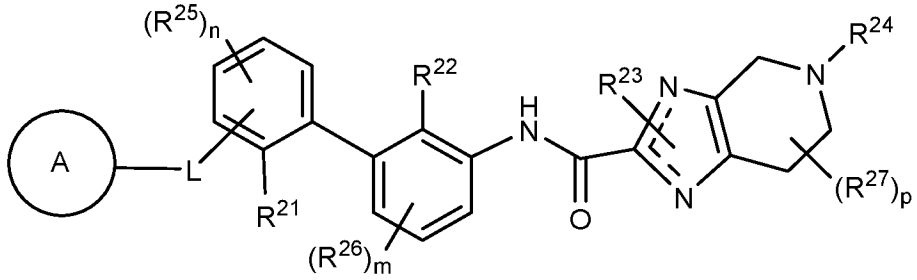
каждый индекс q независимо представляет собой целое число 1 или 2; и

каждый индекс w независимо представляет собой целое число 0, 1, или 2.

В одном варианте реализации изобретения, совмещаемом с любым другим вариантом реализации, описанным в данном документе, соединение, применяемое в способе, описанном в данном документе, представляет собой соединение, или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где R^{28} представляет собой H, R^{29} представляет собой H, и R^{30} представляет собой H.

В одном варианте реализации изобретения, совмещаемом с любым другим вариантом реализации, описанным в данном документе, соединение, применяемое в способе, описанном в данном документе, представляет собой соединение, или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер, где L^2 представляет собой связь, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-O-$, $-NH-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-NHSO_2NH-$, $-NHC(O)O-$, $-NHC(O)O-$, $-O(CO)NH-$, $-O(CO)NH-$, $-NHC(O)NH-$ или $-NHC(O)NH$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, в данном описании предложены соединения Формулы (IV):



(IV)

или их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры, где

кольцо A представляет собой 5–14-членный гетероарил, 4–14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{3-10} циклоалкил, где 5–14-членный гетероарил и 4–14-членный гетероциклоалкил каждый имеет 1–4 гетероатома в составе кольца, выбранных из B, P, N, O и S, где атом N, P или S в составе кольца необязательно окислен, и один или более атомов углерода в составе кольца каждый необязательно замещен карбонильной группой; и где кольцо A необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^{20};

L представляет собой связь, –NH–, –O–, –C(O)NH–, –C(=S)NH–, –C(=NH)NH–, –C(=NOH)NH–, –C(=NCN)NH–, $-CH_2O-$ или $-OCH_2-$, где карбонильная группа в –C(O)NH–связи присоединена к кольцу A;

R^{21} и R^{22} каждый независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или CN;

R^{23} представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

R^{25} представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, –COOH, NH_2, $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$;

R^{26} представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, –COOH, NH_2, $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$;

R^{24} выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5–14 членного гетероарила, 4–14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NOH)R^a$, $C(=NOH)NR^a$, $C(=NCN)NR^aR^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^a)_2$ и $S(O)_2NR^aR^a$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5–14

членный гетероарил, 4–14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил и (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил в составе R^{24} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^b;

R^{20} каждый независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5–14 членного гетероарила, 4–14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $NHOR^{a1}$, $C(O)R^{a1}$, $C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $C(O)OR^{a1}$, $C(O)NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $OC(O)R^{a1}$, $OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, NHR^{a1}, $NR^{a1}R^{a1}$, $NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $NR^{a1}C(=NR^{a1})R^{a1}$, $NR^{a1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $C(=NR^{a1})R^{a1}$, $C(=NOH)R^{a1}$, $C(=NOH)NR^{a1}$, $C(=NCN)NR^{a1}R^{a1}$, $NR^{a1}C(=NCN)NR^{a1}R^{a1}$, $C(=NR^{a1})NR^{a1}R^{a1}$, $NR^{a1}C(=NR^{a1})NR^{a1}R^{a1}$, $NR^{a1}S(O)R^{a1}$, $NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $S(O)R^{a1}$, $S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $S(O)_2R^{a1}$, $S(O)_2NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-P(O)R^{a1}R^{a1}$, $-P(O)(OR^{a1})(OR^{a1})$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^{a1})_2$ и $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5–14 членный гетероарил, 4–14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил и (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил в составе R^{20} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^b;

R^{27} каждый независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5–14 членного гетероарила, 4–14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{a2}$, $C(O)NR^{a2}R^{a2}$, $C(O)OR^{a2}$, $C(O)NR^{a2}S(O)_2R^{a2}$, $OC(O)R^{a2}$, $OC(O)NR^{a2}R^{a2}$, NHR^{a2}, $NR^{a2}R^{a2}$, $NR^{a2}C(O)R^{a2}$, $NR^{a2}C(=NR^{a2})R^{a2}$, $NR^{a2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a2}$, $C(=NR^{a2})R^{a2}$, $C(=NOH)R^{a2}$, $C(=NOH)NR^{a2}$, $C(=NCN)NR^{a2}R^{a2}$, $NR^{a2}C(=NCN)NR^{a2}R^{a2}$, $C(=NR^{a2})NR^{a2}R^{a2}$, $NR^{a2}C(=NR^{a2})NR^{a2}R^{a2}$, $NR^{a2}S(O)R^{a2}$, $NR^{a2}S(O)_2R^{a2}$, $NR^{a2}S(O)_2NR^{a2}R^{a2}$, $S(O)R^{a2}$, $S(O)NR^{a2}R^{a2}$, $S(O)_2R^{a2}$, $S(O)_2NR^{a2}C(O)R^{a2}$, $-P(O)R^{a2}R^{a2}$, $-P(O)(OR^{a2})(OR^{a2})$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^{a2})_2$ и $S(O)_2NR^{a2}R^{a2}$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5–14 членный гетероарил, 4–14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил и (4–14 членный

гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^{27} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^b;

или два заместителя R^{20}, присоединенные к одному атому углерода кольца, взятые вместе с атомом углерода кольца, к которому они присоединены, образуют спиро-C_{3-6}-циклоалкил или спиро-4-7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^f;

или два заместителя R^{27}, присоединенные к одному атому углерода кольца, взятые вместе с атомом углерода кольца, к которому они присоединены, образуют спиро-C_{3-6}-циклоалкил или спиро-4-7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^f;

каждый R^a, R^{a1} и R^{a2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, и (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14 членный гетероарил, 4-14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил и (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^a, R^{a1} и R^{a2} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^d;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, C_{6-10} арила, 5-14 членного гетероарила, C_{3-14} циклоалкила, 4-14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, CN, NH_2, $NHOR^e$, OR^e, SR^e, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $C(O)NR^eS(O)_2R^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NHR^e, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(=NR^e)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $S(O)_2NR^eC(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $-P(O)R^eR^e$, $-P(O)(OR^e)(OR^e)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^e)_2$ и $S(O)_2NR^eR^e$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил, 5-14 членный гетероарил, C_{3-14} циклоалкил, 4-14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-14}

циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил, и (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил в составе R^d каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^f;

каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5–10 членного гетероарила, 4–10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5–10 членный гетероарил, 4–10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил в составе R^e каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^f;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5–14 членного гетероарила, 4–14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, CN, OH, NH_2, NO_2, $NHOR^c$, OR^c, SR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $C(O)NR^cS(O)_2R^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NOH)R^c$, $C(=NOH)NR^c$, $C(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, NHR^c, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(=NR^c)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, $S(O)_2NR^cC(O)R^c$, $-P(O)R^cR^c$, $-P(O)(OR^c)(OR^c)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^c)_2$ и $S(O)_2NR^cR^c$; где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5–14 членный гетероарил, 4–14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил и (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил в составе R^b каждый дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^d;

каждый R^c независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5–14 членного гетероарила, 4–14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, и (4–14 членный

гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14 членный гетероарил, 4-14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил и (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^c каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^f;

каждый R^f независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, галогена, CN, $NHOR^g$, OR^g, SR^g, $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $C(O)NR^gS(O)_2R^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NHR^g, NR^gR^g, $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(=NR^g)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $C(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, $S(O)_2NR^gC(O)R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $-P(O)R^gR^g$, $-P(O)(OR^g)(OR^g)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^g)_2$ и $S(O)_2NR^gR^g$; где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил, и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^f каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^n;

каждый R^n независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 членного гетероарила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, галогена, CN, $NHOR^o$, OR^o, SR^o, $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $C(O)NR^oS(O)_2R^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NHR^o, NR^oR^o, $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(=NR^o)R^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $NR^oC(O)OR^o$, $C(=NR^o)NR^oR^o$, $NR^oC(=NR^o)NR^oR^o$, $S(O)R^o$, $S(O)NR^oR^o$, $S(O)_2R^o$, $S(O)_2NR^oC(O)R^o$, $NR^oS(O)_2R^o$, $NR^oS(O)_2NR^oR^o$, $-P(O)R^oR^o$, $-P(O)(OR^o)(OR^o)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^o)_2$ и $S(O)_2NR^oR^o$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 членный гетероарил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил, и (4-10 членный

гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^n каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^q;

каждый R^g независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5–10 членного гетероарила, 4–10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5–10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, и (4–10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5–10 членный гетероарил, 4–10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5–10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил и (4–10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^g каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^p;

каждый R^p независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5–10 членного гетероарила, 4–10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5–10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, (4–10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, галогена, CN, $NHOR^r$, OR^r, SR^r, $C(O)R^r$, $C(O)NR^rR^r$, $C(O)OR^r$, $C(O)NR^rS(O)_2R^r$, $OC(O)R^r$, $OC(O)NR^rR^r$, NHR^r, NR^rR^r, $NR^rC(O)R^r$, $NR^rC(=NR^r)R^r$, $NR^rC(O)NR^rR^r$, $NR^rC(O)OR^r$, $C(=NR^r)NR^rR^r$, $NR^rC(=NR^r)NR^rR^r$, $NR^rC(=NOH)NR^rR^r$, $NR^rC(=NCN)NR^rR^r$, $S(O)R^r$, $S(O)NR^rR^r$, $S(O)_2R^r$, $S(O)_2NR^rC(O)R^r$, $NR^rS(O)_2R^r$, $NR^rS(O)_2NR^rR^r$, $-P(O)R^rR^r$, $-P(O)(OR^r)(OR^r)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^r)_2$ и $S(O)_2NR^rR^r$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5–10 членный гетероарил, 4–10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5–10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил, и (4–10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^p необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^q;

или любые два заместителя R^a вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^h;

или любые два заместителя R^{a1} вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^h;

или любые два заместителя R^{a2} вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-,

8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^h;

каждый R^h независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10 членного гетероарила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, CN, OR^i, SR^i, $NHOR^i$, $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $C(O)NR^iS(O)_2R^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NHR^i, NR^iR^i, $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(=NR^i)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $S(O)_2NR^iC(O)R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$, $-P(O)R^iR^i$, $-P(O)(OR^i)(OR^i)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^i)_2$ и $S(O)_2NR^iR^i$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10 членный гетероарил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5-10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил, и (4-10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^h каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^j;

каждый R^j независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, $NHOR^k$, OR^k, SR^k, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $C(O)NR^kS(O)_2R^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(=NR^k)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $S(O)_2NR^kC(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^k)_2$ и $S(O)_2NR^kR^k$, где C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, 4-7 членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4} галогеналкокси в составе R^j каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^q;

или две группы R^h, присоединенные к одному атому углерода 4-10-членного гетероциклоалкила, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4-6 членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 гетероатома в составе кольца, выбранных из O, N или S;

или любые два заместителя R^c вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно

замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^h;

или любые два заместителя R^e вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^h;

или любые два заместителя R^g вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^h;

или любые два заместителя R^i вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^q;

или любые два заместителя R^k вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^q;

или любые два заместителя R^o вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^h;

или любые два заместителя R^r вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^h;

каждый R^i, R^k, R^o или R^r независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{2-4} алкенила, и C_{2-4} алкинила, где C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, 4-7 членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил, и C_{2-4} алкинил в составе R^i, R^k, R^o или R^r каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^q;

каждый R^q независимо выбран из галогена, OH, CN, -COOH, $B(OH)_2$, NH_2, $-NH-C_{1-6}$ алкила, $-N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-6 членного гетероциклоалкила и C_{3-6} циклоалкила, где C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, и 5-6 членный гетероарил в составе R^q каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями,

независимо выбранными из галогена, OH, CN, -COOH, NH_2, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-6 членного гетероциклоалкила;

индекс m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

индекс n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

индекс p представляет собой целое число 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

=== представляет собой одинарную связь или двойную связь для сохранения ароматичности 5-членного имидазольного кольца.

В определенных вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{3-10} циклоалкил, где 5-14-членный гетероарил и 4-14-членный гетероциклоалкил каждый имеет 1-4 гетероатома в составе кольца, выбранных из B, P, N, O и S, где атом N, P или S в составе кольца необязательно окислен, и один или более атомов углерода в составе кольца каждый необязательно замещен карбонильной группой; и где кольцо A необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^{20};

L представляет собой связь, -NH-, -O-, -C(O)NH-, $-CH_2O-$ или $-OCH_2-$, где карбонильная группа в -C(O)NH-связи присоединена к кольцу A;

R^{21} и R^{22} каждый независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или CN;

R^{23} представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

R^{25} представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, -COOH, NH_2, $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$;

R^{26} представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, -COOH, NH_2, $-NHC_{1-4}$ алкил или $-N(C_{1-4}$ алкил$)_2$;

R^{24} выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NOH)R^a$, $C(=NOH)NR^a$, $C(=NCN)NR^aR^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $-P(O)R^aR^a$, $-P(O)(OR^a)(OR^a)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^a)_2$ и $S(O)_2NR^aR^a$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14

членный гетероарил, 4–14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил и (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил в составе R^{24} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^b;

R^{20} каждый независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5–14 членного гетероарила, 4–14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $NHOR^{a1}$, $C(O)R^{a1}$, $C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{a1}$, $OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, NHR^{a1}, $NR^{a1}R^{a1}$, $NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $NR^{a1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $C(=NR^{a1})R^{a1}$, $C(=NOH)R^{a1}$, $C(=NOH)NR^{a1}$, $C(=NCN)NR^{a1}R^{a1}$, $NR^{a1}C(=NCN)NR^{a1}R^{a1}$, $C(=NR^{a1})NR^{a1}R^{a1}$, $NR^{a1}C(=NR^{a1})NR^{a1}R^{a1}$, $NR^{a1}S(O)R^{a1}$, $NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $S(O)R^{a1}$, $S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $S(O)_2R^{a1}$, $-P(O)R^{a1}R^{a1}$, $-P(O)(OR^{a1})(OR^{a1})$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^{a1})_2$ и $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5–14 членный гетероарил, 4–14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил и (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил в составе R^{20} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^b;

R^{27} каждый независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5–14 членного гетероарила, 4–14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{a2}$, $C(O)NR^{a2}R^{a2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{a2}$, $OC(O)NR^{a2}R^{a2}$, NHR^{a2}, $NR^{a2}R^{a2}$, $NR^{a2}C(O)R^{a2}$, $NR^{a2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a2}$, $C(=NR^{a2})R^{a2}$, $C(=NOH)R^{a2}$, $C(=NOH)NR^{a2}$, $C(=NCN)NR^{a2}R^{a2}$, $NR^{a2}C(=NCN)NR^{a2}R^{a2}$, $C(=NR^{a2})NR^{a2}R^{a2}$, $NR^{a2}C(=NR^{a2})NR^{a2}R^{a2}$, $NR^{a2}S(O)R^{a2}$, $NR^{a2}S(O)_2R^{a2}$, $NR^{a2}S(O)_2NR^{a2}R^{a2}$, $S(O)R^{a2}$, $S(O)NR^{a2}R^{a2}$, $S(O)_2R^{a2}$, $-P(O)R^{a2}R^{a2}$, $-P(O)(OR^{a2})(OR^{a2})$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^{a2})_2$ и $S(O)_2NR^{a2}R^{a2}$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5–14 членный гетероарил, 4–14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил и (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил в составе R^{27} каждый необязательно

замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^b;

или два заместителя R^{20}, присоединенные к одному атому углерода кольца, взятые вместе с атомом углерода кольца, к которому они присоединены, образуют спиро-C_{3-6}-циклоалкил или спиро-4-7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^f;

или два заместителя R^{27}, присоединенные к одному атому углерода кольца, взятые вместе с атомом углерода кольца, к которому они присоединены, образуют спиро-C_{3-6}-циклоалкил или спиро-4-7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^f;

каждый R^a, R^{a1} и R^{a2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, и (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14 членный гетероарил, 4-14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил и (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^a, R^{a1} и R^{a2} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^d;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, C_{6-10} арила, 5-14 членного гетероарила, C_{3-14} циклоалкила, 4-14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, CN, NH_2, $NHOR^e$, OR^e, SR^e, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NHR^e, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $-P(O)R^eR^e$, $-P(O)(OR^e)(OR^e)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^e)_2$ и $S(O)_2NR^eR^e$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил, 5-14 членный гетероарил, C_{3-14} циклоалкил, 4-14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил, и (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^d каждый необязательно

замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^f;

каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5–10 членного гетероарила, 4–10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5–10 членный гетероарил, 4–10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил в составе R^e каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^f;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5–14 членного гетероарила, 4–14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, CN, OH, NH_2, NO_2, $NHOR^c$, OR^c, SR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NOH)R^c$, $C(=NOH)NR^c$, $C(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, NHR^c, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, $-P(O)R^cR^c$, $-P(O)(OR^c)(OR^c)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^c)_2$ и $S(O)_2NR^cR^c$; где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5–14 членный гетероарил, 4–14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил и (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил в составе R^b каждый дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^d;

каждый R^c независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5–14 членного гетероарила, 4–14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, и (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5–14 членный гетероарил, 4–14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил и (4–14 членный

гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^c каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^f;

каждый R^f независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5–10 членного гетероарила, 4–10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5–10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, (4–10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, галогена, CN, $NHOR^g$, OR^g, SR^g, $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NHR^g, NR^gR^g, $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $C(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $-P(O)R^gR^g$, $-P(O)(OR^g)(OR^g)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^g)_2$ и $S(O)_2NR^gR^g$; где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5–10 членный гетероарил, 4–10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5–10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил, и (4–10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^f каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^n;

каждый R^n независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5–10 членного гетероарила, 4–10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5–10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, (4–10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, галогена, CN, $NHOR^\circ$, OR°, SR°, $C(O)R^\circ$, $C(O)NR^\circR^\circ$, $C(O)OR^\circ$, $OC(O)R^\circ$, $OC(O)NR^\circR^\circ$, NHR°, $NR^\circR^\circ$, $NR^\circC(O)R^\circ$, $NR^\circC(O)NR^\circR^\circ$, $NR^\circC(O)OR^\circ$, $C(=NR^\circ)NR^\circR^\circ$, $NR^\circC(=NR^\circ)NR^\circR^\circ$, $S(O)R^\circ$, $S(O)NR^\circR^\circ$, $S(O)_2R^\circ$, $NR^\circS(O)_2R^\circ$, $NR^\circS(O)_2NR^\circR^\circ$, $-P(O)R^\circR^\circ$, $-P(O)(OR^\circ)(OR^\circ)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^\circ)_2$ и $S(O)_2NR^\circR^\circ$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5–10 членный гетероарил, 4–10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5–10 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил, и (4–10 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^n каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^q;

каждый R^g независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5–10 членного гетероарила, 4–10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4}

алкила, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5–10 членный гетероарил, 4–10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил в составе R^g каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^p;

каждый R^p независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5–10 членного гетероарила, 4–10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, галогена, CN, $NHOR^r$, OR^r, SR^r, $C(O)R^r$, $C(O)NR^rR^r$, $C(O)OR^r$, $OC(O)R^r$, $OC(O)NR^rR^r$, NHR^r, NR^rR^r, $NR^rC(O)R^r$, $NR^rC(O)NR^rR^r$, $NR^rC(O)OR^r$, $C(=NR^r)NR^rR^r$, $NR^rC(=NR^r)NR^rR^r$, $NR^rC(=NOH)NR^rR^r$, $NR^rC(=NCN)NR^rR^r$, $S(O)R^r$, $S(O)NR^rR^r$, $S(O)_2R^r$, $NR^rS(O)_2R^r$, $NR^rS(O)_2NR^rR^r$, $-P(O)R^rR^r$, $-P(O)(OR^r)(OR^r)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^r)_2$ и $S(O)_2NR^rR^r$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5–10 членный гетероарил, 4–10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил, и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил в составе R^p необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^q;

или любые два заместителя R^a вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4–, 5–, 6–, 7–, 8–, 9– или 10–членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^h;

или любые два заместителя R^{a1} вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4–, 5–, 6–, 7–, 8–, 9– или 10–членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^h;

или любые два заместителя R^{a2} вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4–, 5–, 6–, 7–, 8–, 9– или 10–членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^h;

каждый R^h независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 4–10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5–10 членного гетероарила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6}

галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, CN, OR^i, SR^i, $NHOR^i$, $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NHR^i, NR^iR^i, $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$, $-P(O)R^iR^i$, $-P(O)(OR^i)(OR^i)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^i)_2$ и $S(O)_2NR^iR^i$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4–10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5–10 членный гетероарил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил, и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил в составе R^h каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^j;

каждый R^j независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4–7 членного гетероциклоалкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, $NHOR^k$, OR^k, SR^k, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^k)_2$ и $S(O)_2NR^kR^k$, где C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, 4–7 членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4} галогеналкокси в составе R^j каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^q;

или две группы R^h, присоединенные к одному атому углерода 4–10-членного гетероциклоалкила, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4–6 членный гетероциклоалкил, имеющий 1–2 гетероатома в составе кольца, выбранных из O, N или S;

или любые два заместителя R^c вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^h;

или любые два заместителя R^e вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^h;

или любые два заместителя R^g вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^h;

или любые два заместителя R^i вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^q;

или любые два заместителя R^k вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^q;

или любые два заместителя R^o вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^h;

или любые два заместителя R^r вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^h;

каждый R^i, R^k, R^o или R^r независимо выбран из H, C_{1-64} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{2-4} алкенила, и C_{2-4} алкинила, где C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, 4-7 членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил, и C_{2-4} алкинил в составе R^i, R^k, R^o или R^r каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^q;

каждый R^q независимо выбран из галогена, OH, CN, -COOH, $B(OH)_2$, NH_2, $-NH-C_{1-6}$ алкила, $-N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-6 членного гетероциклоалкила и C_{3-6} циклоалкила, где C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, и 5-6 членный гетероарил в составе R^q каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, -COOH, NH_2, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-6 членного гетероциклоалкила;

индекс m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

индекс n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

индекс p представляет собой целое число 1, 2, 3, 4, 5, или 6; и

=== представляет собой одинарную связь или двойную связь для сохранения ароматичности 5-членного имидазольного кольца.

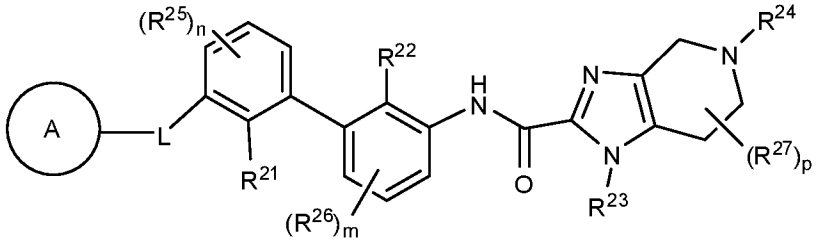
В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV), (1) когда L представляет собой связь, кольцо A не представляет собой 2-бензоксазолил; (2) когда L представляет собой связь, кольцо A не представляет собой [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил; (3) когда L представляет собой -NH-, кольцо A не представляет собой 1,7-нафтиридин-8-ил или пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил; и (4) когда L представляет собой -C(O)NH-, кольцо A не представляет собой 2-пиридил.

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV), (1) когда L представляет собой связь, кольцо A не представляет собой 2-бензоксазолил; (2) когда L представляет собой -NH-, кольцо A не представляет собой 1,7-нафтиридин-8-ил или пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил; и (3) когда L представляет собой -C(O)NH-, кольцо A не представляет собой 2-пиридил.

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV), (1) когда L представляет собой связь, кольцо A не представляет собой 2-бензоксазолил; (2) когда L представляет собой связь, кольцо A не представляет собой [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил; (3) когда L представляет собой -NH-, кольцо A не представляет собой 1,7-нафтиридин-8-ил или пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил; или (4) когда L представляет собой -C(O)NH-, кольцо A не представляет собой 2-пиридил.

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV), (1) когда L представляет собой связь, кольцо A не представляет собой 2-бензоксазолил; (2) когда L представляет собой -NH-, кольцо A не представляет собой 1,7-нафтиридин-8-ил или пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил; или (3) когда L представляет собой -C(O)NH-, кольцо A не представляет собой 2-пиридил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, соединения Формулы (IV) представлены подформулой (V):

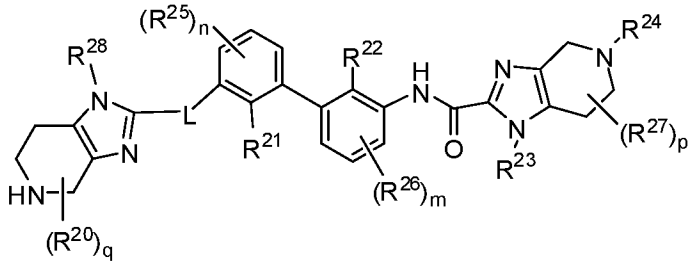


(V)

где кольцо A, линкер L, заместители R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26} и R^{27} и индексы m, n и p являются такими, как определено

в любых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе.

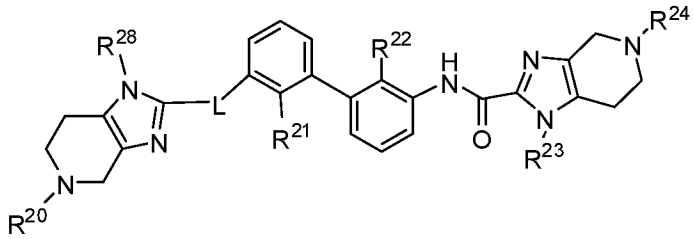
В некоторых вариантах реализации изобретения, соединения Формулы (IV) или (V) представлены подформулой (Va):



(Va).

R^{28} представляет собой H или C_{1-6} алкил. Индекс q представляет собой целое число 1, 2 или 3. Индекс p представляет собой целое число 1, 2, 3, 4, 5 или 6. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^{28} представляет собой H. В других вариантах реализации изобретения, R^{28} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс q равен 1. Линкер L, заместители R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26} и R^{27} и индексы m, n и p являются такими, как определено в любых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе.

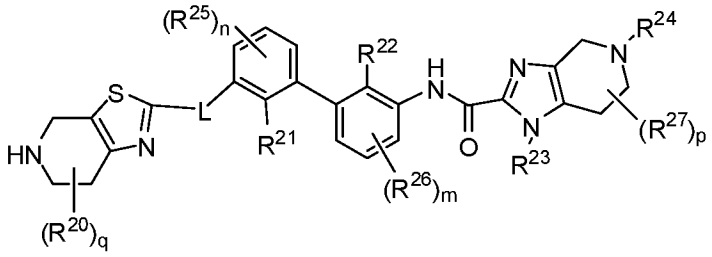
В некоторых вариантах реализации изобретения, соединения Формулы (IV), (V) или (Va) представлены подформулой (Va-1):



(Va-1).

R^{28} представляет собой H или C_{1-6} алкил. В некоторых случаях, R^{28} представляет собой H. В других случаях, R^{28} представляет собой метил. Линкер L и заместители R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23} и R^{24} являются такими, как определено в любых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе.

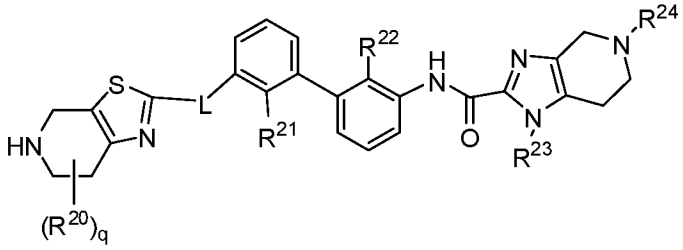
В некоторых вариантах реализации изобретения, соединения Формулы (IV) или (V) представлены подформулой (Vb):



(Vb).

Индекс q представляет собой целое число 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс q равен 1. Линкер L, заместители R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26} и R^{27} и индексы m, n и p являются такими, как определено в любых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе.

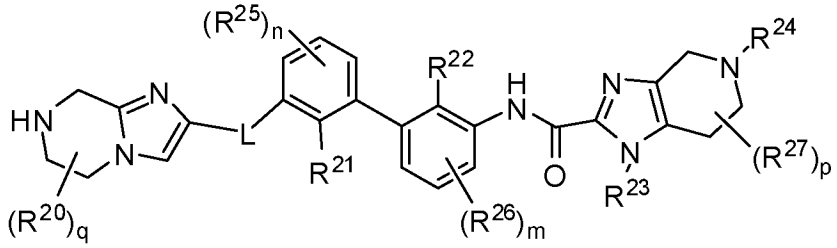
В некоторых вариантах реализации изобретения, соединения Формулы (IV), (V) или (Vb) представлены подформулой (Vb-1):



(Vb-1).

Индекс q представляет собой целое число 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс q равен 1. Линкер L и заместители R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23} и R^{24} являются такими, как определено в любых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе.

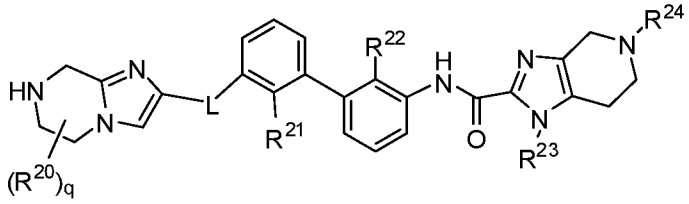
В некоторых вариантах реализации изобретения, соединения Формулы (IV) или (V) представлены подформулой (Vc):



(Vc).

Индекс q представляет собой целое число 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс q равен 1. Линкер L, заместители R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26} и R^{27} и индексы m, n и p являются такими, как определено в любых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе.

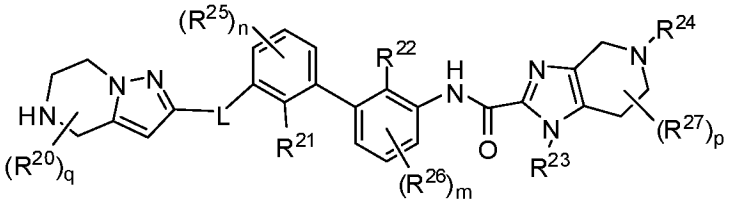
В некоторых вариантах реализации изобретения, соединения Формулы (IV), (V) или (Vc) представлены подформулой (Vc-1):



(Vc-1).

Индекс q представляет собой целое число 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс q равен 1. Линкер L и заместители R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23} и R^{24} являются такими, как определено в любых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе.

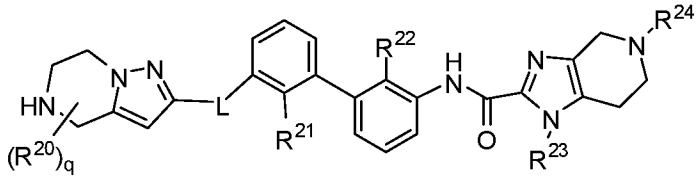
В некоторых вариантах реализации изобретения, соединения Формулы (IV) или (V) представлены подформулой (Vd):



(Vd).

Индекс q представляет собой целое число 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс q равен 1. Линкер L, заместители R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26} и R^{27} и индексы m, n и p являются такими, как определено в любых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения, соединения Формулы (IV), (V) или (Vd) представлены подформулой (Vd-1):

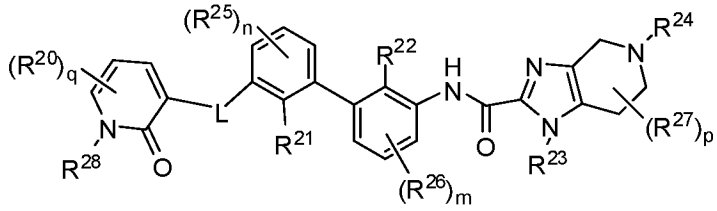


(Vd-1).

Индекс q представляет собой целое число 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс q равен 1. Линкер L и заместители R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23} и R^{24} являются такими, как определено в любых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения, соединения

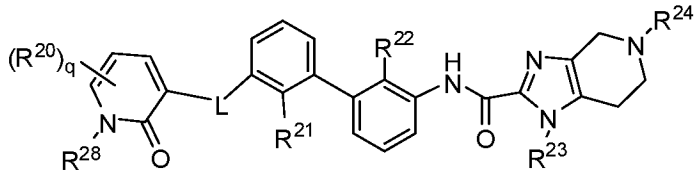
Формулы (IV) или (V) представлены подформулой (Ve):



(Ve).

R^{28} представляет собой H или C_{1-6} алкил. Индекс q представляет собой целое число 1, 2 или 3. В некоторых случаях, R^{28} представляет собой H. В других случаях, R^{28} представляет собой метил. В некоторых случаях, индекс q равен 1. Линкер L, заместители R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26} и R^{27} и индексы m, n и p являются такими, как определено в любых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе.

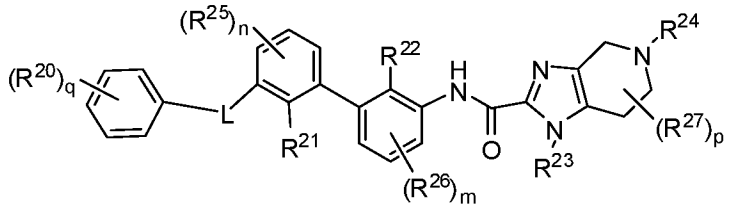
В некоторых вариантах реализации изобретения, соединения Формулы (IV), (V) или (Ve) представлены подформулой (Ve-1):



(Ve-1).

R^{28} представляет собой H или C_{1-6} алкил. Индекс q представляет собой целое число 1, 2 или 3. В некоторых случаях, R^{28} представляет собой H. В других случаях, R^{28} представляет собой метил. В некоторых случаях, индекс q равен 1. Линкер L и заместители R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23} и R^{24} являются такими, как определено в любых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения, соединения Формулы (IV) или (V) представлены подформулой (Vf):

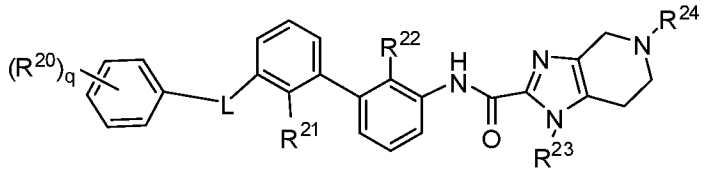


(Vf).

Индекс q представляет собой целое число 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс q равен 1. Линкер L, заместители R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26} и R^{27} и индексы m, n и p являются такими, как определено в любых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или в любом

варианте реализации изобретения, описанном в данном документе.

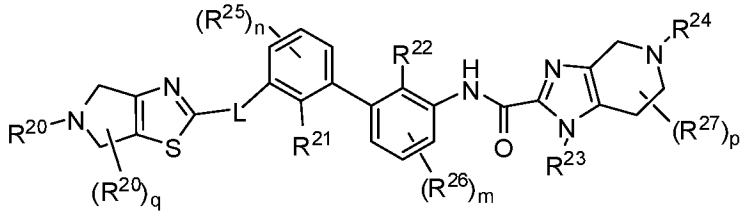
В некоторых вариантах реализации изобретения, соединения Формулы (IV), (V) или (Vf) представлены подформулой (Vf-1):



(Vf-1).

Индекс q представляет собой целое число 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс q равен 1. Линкер L и заместители R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23} и R^{24} являются такими, как определено в любых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе.

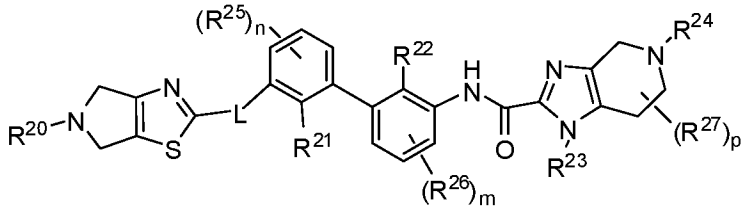
В некоторых вариантах реализации изобретения, соединения Формулы (IV) или (V) представлены подформулой (Vg):



(Vg).

Индекс q представляет собой целое число 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации изобретения, индекс q равен 1. Линкер L, заместители R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26} и R^{27} и индексы m, n и p являются такими, как определено в любых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе.

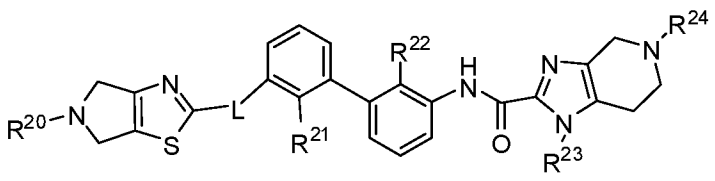
В некоторых вариантах реализации изобретения, соединения Формулы (IV), (V) или (Vg) представлены подформулой (Vg-1):



(Vg-1).

Линкер L, заместители R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26} и R^{27} и индексы m, n и p являются такими, как определено в любых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе.

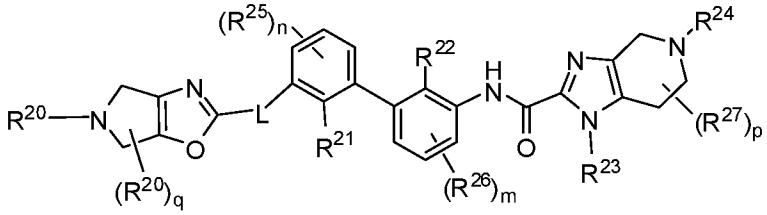
В некоторых вариантах реализации изобретения, соединения Формулы (IV), (V) или (Vg) представлены подформулой (Vg-2):



(Vg-2).

Линкер L и заместители R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23} и R^{24} являются такими, как определено в любых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе.

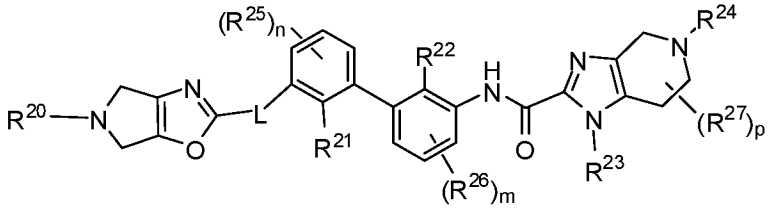
В некоторых вариантах реализации изобретения, соединения Формулы (IV) или (V) представлены подформулой (Vh):



(Vh)

или ее фармацевтически приемлемой солью или стереоизомером. Линкер L, заместители R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{25}, R^{26}, R^{26} и R^{27}, и индексы m, n, p и q являются такими, как определено в любых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе.

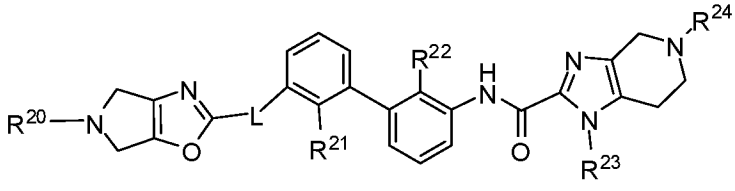
В некоторых вариантах реализации изобретения, соединения Формулы (IV), (V) или (Vh) представлены подформулой (Vh-1):



(Vh-1)

или ее фармацевтически приемлемой солью или стереоизомером. Линкер L, заместители R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26} и R^{27}, и индексы m, n и p являются такими, как определено в любых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе.

В некоторых вариантах реализации изобретения, соединения Формулы (IV), (V) или (Vh) представлены подформулой (Vh-2):



(Vh-2)

или ее фармацевтически приемлемой солью или стереоизомером. Линкер L и заместители R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23} и R^{24} являются такими, как определено в любых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе.

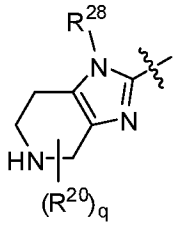
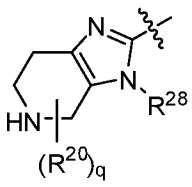
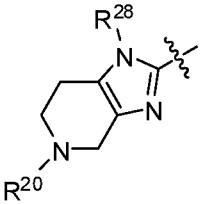
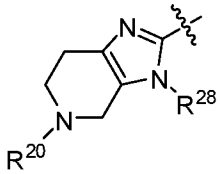
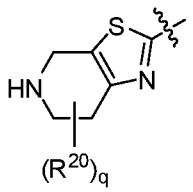
В некоторых вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой 5–14–членный гетероарил, 4–14–членный гетероциклоалкил, или C_{6-10} арил, где 5–14–членный гетероарил и 4–14–членный гетероциклоалкил каждый имеет 1–4 гетероатома в составе кольца, выбранных из B, P, N, O и S, где атом N, P или S в составе кольца необязательно окислен, и один или более атомов углерода в составе кольца каждый необязательно замещен карбонильной группой; и где кольцо A необязательно замещено 1, 2, или 3 заместителями R^{20}.

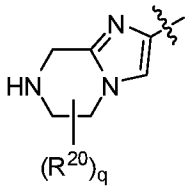
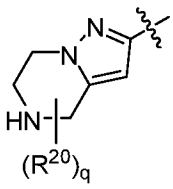
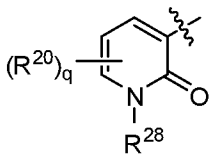
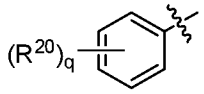
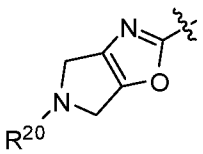
В некоторых вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой 5–14–членный гетероарил или 4–14–членный гетероциклоалкил, где 5–14–членный гетероарил и 4–14–членный гетероциклоалкил каждый имеет 1–4 гетероатома в составе кольца, выбранных из N, O и S, где атом N или S в составе кольца необязательно окислен, и один или более атомов углерода в составе кольца каждый необязательно замещен карбонильной группой; и где кольцо A необязательно замещено 1, 2, или 3 заместителями R^{20}.

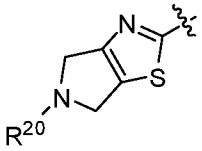
В некоторых вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой 5–14–членный гетероарил, где 5–14–членный гетероарил имеет 1–4 гетероатома в составе кольца, выбранных из N, O и S, где атом N или S в составе кольца необязательно окислен, и один или более атомов углерода в составе кольца каждый необязательно замещен карбонильной группой; и где кольцо A необязательно замещено 1, 2, или 3 заместителями R^{20}. В некоторых вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой 4–14–членный гетероциклоалкил, где 4–14–членный гетероциклоалкил каждый имеет 1–4 гетероатома в составе кольца, выбранных из N, O и S, где атом N или S в составе кольца необязательно окислен, и один или более атомов углерода в составе кольца каждый необязательно замещен карбонильной группой; и где кольцо A необязательно замещено 1, 2, или 3 заместителями R^{20}.

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или (V), или в любом варианте реализации изобретения, описанном

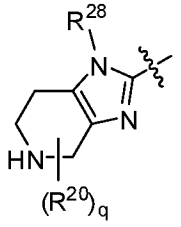
в данном документе, кольцо A выбрано из:

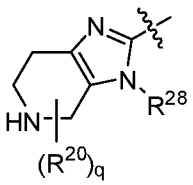
 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  и

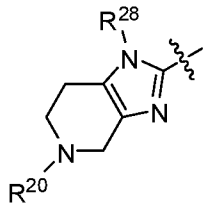
 , где каждый индекс q независимо представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4; каждый R^{28} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил; и волнистая линия указывает место присоединения к L. В некоторых случаях, индекс q равен 1. В других случаях, R^{28} представляет собой H. В других случаях, R^{28} представляет собой метил.

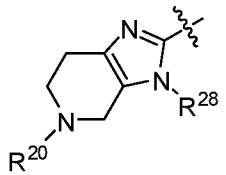
В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или (V), или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе, кольцо A представляет собой

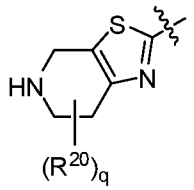
 .

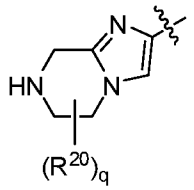
В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или (V), или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе, кольцо A представляет собой  .

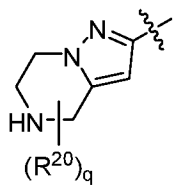
В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или (V), или в любом варианте реализации изобретения, описанном

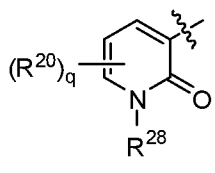
в данном документе, кольцо A представляет собой  .

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или (V), или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе, кольцо A представляет собой  .

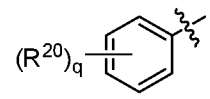
В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или (V), или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе, кольцо A представляет собой  .

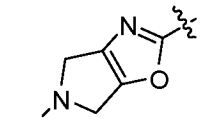
В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или (V), или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе, кольцо A представляет собой  .

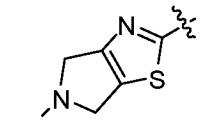
В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или (V), или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе, кольцо A представляет собой  .

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или (V), или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе, кольцо A представляет собой  .

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или (V), или в любом варианте реализации изобретения, описанном

в данном документе, кольцо A представляет собой  .

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или (V), или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе, кольцо A представляет собой  .

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV) или (V), или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе, кольцо A представляет собой  .

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV), (V), (Va), (Va-1), (Vb), (Vb-1), (Vc), (Vc-1), (Vd), (Vd-1), (Ve), (Ve-1), (Vf), (Vf-1), (Vg), (Vg-1), (Vg-2), (Vh), (Vh-1), или (Vh-2), или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе, L представляет собой –C(O)NH–, где карбонильная группа в –C(O)NH– связи присоединена к кольцу A. В других вариантах реализации изобретения, L представляет собой NH. В других вариантах реализации изобретения, L представляет собой связь. В других вариантах реализации изобретения, L представляет собой $-OCH_2-$, где атом кислорода в $-OCH_2$ – группе присоединен к кольцу A. В некоторых вариантах реализации изобретения, L представляет собой связь, –C(O)NH–, или $-OCH_2-$, где карбонильная группа в –C(O)NH– связи и атом кислорода в $-OCH_2-$ связи присоединены к кольцу A. В некоторых вариантах реализации изобретения, L представляет собой связь или –C(O)NH–, где карбонильная группа в –C(O)NH–связи присоединена к кольцу A. В некоторых вариантах реализации изобретения, L представляет собой связь, –NH–, или –C(O)NH–, где карбонильная группа в –C(O)NH–связи присоединена к кольцу A.

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV), (V), (Va), (Va-1), (Vb), (Vb-1), (Vc), (Vc-1), (Vd), (Vd-1), (Ve), (Ve-1), (Vf), (Vf-1), (Vg), (Vg-1), (Vg-2), (Vh), (Vh-1), или (Vh-2), или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе, R^{21} и R^{22} каждый независимо представляет Cl, CN или метил. В некоторых случаях, R^{21} и R^{22}

каждый представляет собой C_{1-6} алкил. В других случаях, R^{21} и R^{22} каждый представляет собой метил. В других случаях, R^{21} и R^{22} каждый представляет собой галоген. В других случаях, R^{21} и R^{22} каждый представляет собой Cl. В других случаях, R^{21} представляет собой галоген и R^{22} представляет собой C_{1-6} алкил. В других случаях, R^{21} представляет собой C_{1-6} алкил и R^{22} представляет собой галоген. В других случаях, R^{21} представляет собой метил и R^{22} представляет собой Cl. В других случаях, R^{21} представляет собой Cl и R^{22} представляет собой метил. В некоторых случаях заместители R^{21} и R^{22} одинаковые (например, оба R^{21} и R^{22} представляют собой метил, Cl, или CN). В некоторых случаях заместители R^{21} и R^{22} отличаются.

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV), (V), (Va), (Va-1), (Vb), (Vb-1), (Vc), (Vc-1), (Vd), (Vd-1), (Ve), (Ve-1), (Vf), (Vf-1), (Vg), (Vg-1), (Vg-2), (Vh), (Vh-1), или (Vh-2), или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе, R^{20} представляет собой H, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b, галоген, CN, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b, 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b, фенил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b, или 5-6 членный гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^{20} независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $NHOR^{a1}$, $C(O)R^{a1}$, $C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{a1}$, $OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, NHR^{a1}, $NR^{a1}R^{a1}$, $NR^{a1}C(O)R^{a1}$, и $NR^{a1}C(O)OR^{a1}$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14 членный гетероарил, 4-14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил и (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^{20} каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^{20} независимо

выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, CN, OR^{a1}, и $C(O)R^{a1}$, где C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14 членный гетероарил, 4-14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил и (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^{20} каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b.

В некоторых случаях, R^{20} представляет собой H, C_{1-6}-алкил, 2-гидроксипропил, (R)-2-гидроксипропил, (S)-2-гидроксипропил, 2-гидроксиэтил, 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил, тетрагидро-2H-пиран-4-ил, (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил, 1-(гидроксиметил)циклопропил)метил, (S)-(2,3-дигидроксипропил)-1-метил, (2,3 -дигидроксипропил)-1-метил, (R)-(2,3-дигидроксипропил)-1-метил, карбоксиметил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 4-карбокси-4-метилциклогексил, 3-(метилсульфонамидо)пропил, транс-(4-карбоксициклогексил)метил, цис-(4-карбоксициклогексил)метил, (3-карбоксипирролидин-1-ил)метил, (R)-(3-карбоксипирролидин-1-ил)метил, (S)-(3-карбоксипирролидин-1-ил)метил, (3-гидроксипирролидин-1-ил)метил, (R)-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил, (S)-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил, пирролидин-1-илметил, 2-(диметиламино)ацетил, (5-цианопиридин-3-ил)метокси, (2-карбоксипиперидин-1-ил)метил, (R)-(2-карбоксипиперидин-1-ил)метил, (S)-(2-карбоксипиперидин-1-ил)метил, галоген, циклобутил, циклопропилметил, или CN. В других случаях, R^{20} представляет собой C_{1-6}-алкил, 2-гидроксипропил, (R)-2-гидроксипропил, (S)-2-гидроксипропил, 2-гидроксиэтил, 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил, тетрагидро-2H-пиран-4-ил, (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил, 1-(гидроксиметил)циклопропил)метил, (S)-(2,3-дигидроксипропил)-1-метил, (2,3 -дигидроксипропил)-1-метил, (R)-(2,3-дигидроксипропил)-1-метил, карбоксиметил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 4-карбокси-4-метилциклогексил, 3-(метилсульфонамидо)пропил, транс-(4-карбоксициклогексил)метил, цис-(4-карбоксициклогексил)метил, (3-карбоксипирролидин-1-ил)метил, (R)-(3-карбоксипирролидин-1-ил)метил, (S)-(3-карбоксипирролидин-1-ил)метил, (3-гидроксипирролидин-1-ил)метил, (R)-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил, (S)-(3-гидроксипирролидин-1-

ил)метил, пирролидин-1-илметил, 2-(диметиламино)ацетил, (5-цианопиридин-3-ил)метокси, (2-карбоксипиперидин-1-ил)метил, (R)-(2-карбоксипиперидин-1-ил)метил, (S)-(2-карбоксипиперидин-1-ил)метил, галоген, циклобутил, циклопропилметил, или CN. В некоторых случаях, R^{20} представляет собой H, C_{1-6} алкил (например, метил) или 2-гидроксипропил (например, (R)-2-гидроксипропил и (S)-2-гидроксипропил). В некоторых случаях, R^{20} представляет собой C_{1-6} алкил (например, метил). В других случаях, R^{20} представляет собой (R)-2-гидроксипропил или (S)-2-гидроксипропил.

В некоторых случаях, R^{20} представляет собой H, C_{1-6}-алкил, 2-гидроксипропил, (R)-2-гидроксипропил, (S)-2-гидроксипропил, 2-гидроксиэтил, 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил, тетрагидро-2H-пиран-4-ил, (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил, 1-(гидроксиметил)циклопропил)метил, (S)-(2,3-дигидроксипропил)-1-метил, (2,3 -дигидроксипропил)-1-метил, (R)-(2,3-дигидроксипропил)-1-метил, карбоксиметил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 4-карбокси-4-метилциклогексил, 3-(метилсульфонамидо)пропил, транс-(4-карбоксициклогексил)метил, цис-(4-карбоксициклогексил)метил, (3-карбоксипирролидин-1-ил)метил, (R)-(3-карбоксипирролидин-1-ил)метил, (S)-(3-карбоксипирролидин-1-ил)метил, (3-гидроксипирролидин-1-ил)метил, (R)-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил, (S)-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил, пирролидин-1-илметил, 2-(диметиламино)ацетил, (5-цианопиридин-3-ил)метокси, (2-карбоксипиперидин-1-ил)метил, (R)-(2-карбоксипиперидин-1-ил)метил, (S)-(2-карбоксипиперидин-1-ил)метил, галоген, циклобутил, циклопропилметил, CN, транс-(4-карбоксициклогексил)этил, цис-(4-карбоксициклогексил)этил, 4-карбоксициклогексил, транс-4-карбоксициклогексил, цис-4-карбоксициклогексил, 4-карбоксибензил, 4-карбоксифенетил, 2-(4-карбокси-4-метилциклогексил)метил, 2-(4-карбокси-4-метилциклогексил)этил, (4-карбоксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил, 4-карбоксибицикло[2.2.1]гептан-1-ил, (4-карбоксибицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил, 4-карбокси-4-метилциклогексил, (S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)ацетил, (R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)ацетил, 4-карбокси-4-этилциклогексил, N-изопропил-N-метилглицил, (R)-3-карбокси-3-метилпирролидин-1-ил, (S)-3-карбокси-3-метилпирролидин-1-ил, (S)-1-гидроксипропан-2-ил)глицил, (R)-1-гидроксипропан-2-ил)глицил, (3-гидроксициклобутил)глицил, цис-(3-гидроксициклобутил)глицил,

транс-(3-гидроксициклобутил)глицил, диметилглицил, N-этил-N-метилглицил, этил(метил)амино)пропаноил, или 1-карбоксиадамант-4-ил.

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV), (V), (Va), (Va-1), (Vb), (Vb-1), (Vc), (Vc-1), (Vd), (Vd-1), (Ve), (Ve-1), (Vf), (Vf-1), (Vg), (Vg-1), (Vg-2), (Vh), (Vh-1), или (Vh-2), или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе, R^{23} представляет собой H, метил, CF_3, CF_2H, или CH_2F. В некоторых случаях, R^{23} представляет собой H. В других случаях, R^{23} представляет собой C_{1-6} алкил. В других случаях, R^{23} представляет собой метил. В других случаях, R^{23} представляет собой C_{1-6} галогеналкил.

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV), или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе, R^{24} выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, и $C(O)OR^a$, где C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14 членный гетероарил, 4-14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил и (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^{24} каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b.В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV), или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе, R^{24} выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-14} циклоалкила, 4-14 членного гетероциклоалкила, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, и $C(O)R^a$, где C_{1-6} алкил, C_{3-14} циклоалкил, 4-14 членный гетероциклоалкил, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкил и (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^{24} каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^b.

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV), или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе, R^{24} представляет собой H, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b, галоген, CN, C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b, 4-6 членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3

заместителями, независимо выбранными из R^b, фенил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b, или 5-6 членный гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b. В некоторых случаях, R^{24} представляет собой H, C_{1-6} алкил необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b. В других случаях, R^{24} представляет собой H. В других случаях, R^{24} представляет собой C_{1-6} алкил (например, метил). В других случаях, R^{24} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b. В других случаях, R^{24} представляет собой H, C_{1-6} алкил, 2-гидроксипропил, (R)-2-гидроксипропил, (S)-2-гидроксипропил, 2-гидроксиэтил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил-C_{1-4} алкил, 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил или тетрагидро-2H-пиран-4-ил.

В некоторых случаях, R^{24} представляет собой H, C_{1-6}-алкил, 2-гидроксипропил, (R)-2-гидроксипропил, (S)-2-гидроксипропил, 2-гидроксиэтил, 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил, тетрагидро-2H-пиран-4-ил, (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил, 1-(гидроксиметил)циклопропил)метил, (S)-(2,3-дигидроксипропил)-1-метил, (2,3 -дигидроксипропил)-1-метил, (R)-(2,3-дигидроксипропил)-1-метил, карбоксиметил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 4-карбокси-4-метилциклогексил, 3-(метилсульфонамидо)пропил, транс-(4-карбоксициклогексил)метил, цис-(4-карбоксициклогексил)метил, (3-карбоксипирролидин-1-ил)метил, (R)-(3-карбоксипирролидин-1-ил)метил, (S)-(3-карбоксипирролидин-1-ил)метил, (3-гидроксипирролидин-1-ил)метил, (R)-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил, (S)-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил, пирролидин-1-илметил, 2-(диметиламино)ацетил, (5-цианопиридин-3-ил)метокси, (2-карбоксипиперидин-1-ил)метил, (R)-(2-карбоксипиперидин-1-ил)метил, (S)-(2-карбоксипиперидин-1-ил)метил, галоген, циклобутил, циклопропилметил, или CN. В некоторых случаях, R^{24} представляет собой C_{1-6}-алкил, 2-гидроксипропил, (R)-2-гидроксипропил, (S)-2-гидроксипропил, 2-гидроксиэтил, 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил, тетрагидро-2H-пиран-4-ил, (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил, 1-(гидроксиметил)циклопропил)метил, (S)-(2,3-дигидроксипропил)-1-метил, (2,3 -дигидроксипропил)-1-метил, (R)-(2,3-дигидроксипропил)-1-метил, карбоксиметил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 4-карбокси-4-метилциклогексил, 3-(метилсульфонамидо)пропил, транс-(4-карбоксициклогексил)метил, цис-(4-

карбоксициклогексил)метил, (3-карбоксипирролидин-1-ил)метил, (R)-(3-карбоксипирролидин-1-ил)метил, (S)-(3-карбоксипирролидин-1-ил)метил, (3-гидроксипирролидин-1-ил)метил, (R)-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил, (S)-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил, пирролидин-1-илметил, 2-(диметиламино)ацетил, (5-цианопиридин-3-ил)метокси, (2-карбоксипиперидин-1-ил)метил, (R)-(2-карбоксипиперидин-1-ил)метил, (S)-(2-карбоксипиперидин-1-ил)метил, галоген, циклобутил, циклопропилметил, или CN.В некоторых случаях, R^{24} представляет собой H, C_{1-6} алкил (например, метил) или 2-гидроксипропил (например, (R)-2-гидроксипропил и (S)-2-гидроксипропил). В других случаях, R^{24} представляет собой (R)-2-гидроксипропил или (S)-2-гидроксипропил.

В некоторых случаях, R^{24} представляет собой H, C_{1-6} алкил, 2-гидроксипропил, (R)-2-гидроксипропил, (S)-2-гидроксипропил, 2-гидроксиэтил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил-C_{1-4} алкил, 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил, или тетрагидро-2H-пиран-4-ил, 4-гидроксициклогексил, транс-(4-карбоксициклогексил)метил, цис-(4-карбоксициклогексил)метил, (4-карбоксициклогексил)этил, 4-карбокси-4-метилциклогексил, или 2-(4-карбоксициклогексил)этил.

В некоторых вариантах реализации изобретения заместители R^{20} и R^{24} одинаковые. В некоторых вариантах реализации изобретения заместители R^{20} и R^{24} отличаются.

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV), (V), (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (Ve), (Vf), (Vg), (Vg-1), (Vh), или (Vh-1), или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе, R^{25} и R^{26} каждый представляет собой H. В некоторых вариантах реализации изобретения, m и n каждый равен 0.

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV), (V), (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (Ve), (Vf), (Vg), (Vg-1), (Vh), или (Vh-1), или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе, индекс m, n и p каждый представляет собой целое число 1.

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV), (V), (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (Ve), (Vf), (Vg), (Vg-1), (Vh), или (Vh-1), или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе, R^{25}, R^{26} и R^{27} каждый представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^{a}, R^{a1} и R^{a2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14 членного гетероциклоалкила, (5-14

членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, и (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, где C_{1-6} алкил, 5-14 членный гетероарил, 4-14 членный гетероциклоалкил, (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил и (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^a, R^{a1} и R^{a2} каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^d. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^a, R^{a1} и R^{a2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, где C_{1-6} алкил и (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил в составе R^a, R^{a1} и R^{a2} каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^d.

В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, NH_2, OR^e, SR^e, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, и $NR^eS(O)_2R^e$. В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, NH_2, OR^e, и $NR^eS(O)_2R^e$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, и C_{2-6} алкинила. В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^e независимо выбран из H и C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^e представляет собой H. В других вариантах реализации изобретения, R^e представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, CN, OH, NH_2, OR^c, SR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, и $S(O)_2R^c$; где C_{1-6} алкил в составе R^b необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^d. В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый заместитель R^b независимо выбран из C_{1-6} алкила, OH, OR^c, $C(O)R^c$, $C(O)OR^c$, и $S(O)_2R^c$; где C_{1-6} алкил в составе R^b необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^d.

В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^c независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, и C_{2-6} алкинила. В некоторых вариантах реализации изобретения, каждый R^c независимо выбран из H и C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^c представляет собой H. В некоторых вариантах реализации изобретения, R^c представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV), или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров, где:

кольцо A представляет собой 5–14-членный гетероарил, 4–14-членный гетероциклоалкил, или C_{6-10} арил, где 5–14-членный гетероарил и 4–14-членный гетероциклоалкил каждый имеет 1–4 гетероатома в составе кольца, выбранных из N, O и S, где атом N или S в составе кольца необязательно окислен, и один или более атомов углерода в составе кольца каждый необязательно замещен карбонильной группой; и где кольцо A необязательно замещено 1, 2, или 3 заместителями R^{20};

L представляет собой связь, $-C(O)NH-$, $-CH_2O-$ или $-OCH_2-$, где карбонильная группа в $-C(O)NH-$связи присоединена к кольцу A;

R^{21} и R^{22} каждый независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или CN;

R^{23} представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

R^{24} выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5–14 членного гетероарила, 4–14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, и $C(O)OR^a$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5–14 членный гетероарил, 4–14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил и (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил в составе R^{24} каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b;

R^{20} каждый независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5–14 членного гетероарила, 4–14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $NHOR^{a1}$, $C(O)R^{a1}$, $C(O)NR^{a1}R^{a1}$, и $C(O)OR^{a1}$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5–14 членный гетероарил, 4–14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил и (4–14 членный

гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^{20} каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b;

R^{27} каждый независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{a2}$, $C(O)NR^{a2}R^{a2}$, и $C(O)OR^{a2}$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14 членный гетероарил, 4-14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил и (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^{27} каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 заместителями, независимо выбранными из R^b;

каждый из R^a, R^{a1}, и R^{a2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, 5-14 членного гетероарила, 4-14 членного гетероциклоалкила, (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила и (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, 5-14 членный гетероарил, 4-14 членный гетероциклоалкил, (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил и (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^a, R^{a1} и R^{a2} каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 заместителями, независимо выбранными из R^d;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, NH_2, OR^e, SR^e, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, NHR^e, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, и $S(O)_2NR^eR^e$, где C_{1-6} алкил в составе R^d необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^f;

каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, и C_{2-6} алкинила;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, CN, OH, NH_2, OR^c, SR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, и $S(O)_2NR^cR^c$; где C_{1-6} алкил в составе R^b необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^d;

каждый R^c независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, и C_{2-6} алкинила;

индекс m представляет собой целое число 0;

индекс n представляет собой целое число 0;

индекс p представляет собой целое число 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

=== представляет собой одинарную связь или двойную связь для сохранения ароматичности 5-членного имидазольного кольца.

В некоторых вариантах реализации соединений Формулы (IV), или в любом варианте реализации изобретения, описанном в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров, где:

кольцо A представляет собой 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, или C_{6-10} арил, где 5-14-членный гетероарил и 4-14-членный гетероциклоалкил каждый имеет 1-4 гетероатома в составе кольца, выбранных из N, O и S, где атом N или S в составе кольца необязательно окислен, и один или более атомов углерода в составе кольца каждый необязательно замещен карбонильной группой; и где кольцо A необязательно замещено 1, 2, или 3 заместителями R^{20};

L представляет собой связь, $-C(O)NH-$, $-CH_2O-$ или $-OCH_2-$, где карбонильная группа в $-C(O)NH-$связи присоединена к кольцу A;

R^{21} и R^{22} каждый независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или CN;

R^{23} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{24} выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-14} циклоалкила, 4-14 членного гетероциклоалкила, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, и $C(O)R^a$, где C_{1-6} алкил, C_{3-14} циклоалкил, 4-14 членный гетероциклоалкил, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкил и (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^{24} каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^b;

каждый R^{20} независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-14} циклоалкила, 4-14 членного гетероциклоалкила, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, CN, OR^{a1}, и $C(O)R^{a1}$, где C_{1-6} алкил, C_{3-14} циклоалкил, 4-14 членный гетероциклоалкил, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкил, и (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^{20} каждый необязательно замещен 1, или 2 заместителями, независимо выбранными из R^b;

R^{27} каждый независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{3-14} циклоалкила, 4-14 членного гетероциклоалкила, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, CN, OR^{a2}, и $C(O)R^a$, где C_{1-6} алкил, C_{3-14} циклоалкил, 4-14 членный гетероциклоалкил, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкил и (4-14 членный

гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил в составе R^{27} каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^b;

каждый R^a, R^{a1} и R^{a2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, 5-14 членного гетероарила, и (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, где C_{1-6} алкил, 5-14 членный гетероарил и (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил в составе R^a, R^{a1} и R^{a2} каждый необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^d;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, NH_2, OR^e, NHR^e, NR^eR^e, и $NR^eS(O)_2R^e$;

каждый R^e независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, CN, OH, NH_2, OR^c, SR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, и $S(O)_2R^c$; где C_{1-6} алкил в составе R^b необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^d;

каждый R^c независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

индекс m представляет собой целое число 0;

индекс n представляет собой целое число 0;

индекс p представляет собой целое число 1, 2, 3, 4, 5, или 6; и

=== представляет собой одинарную связь или двойную связь для сохранения ароматичности 5-членного имидазольного кольца.

В некоторых вариантах реализации изобретения данное описание относится к любому из соединений, указанных в Таблице 2 и описанных в примерах, таких как Примеры 1-189, или или к их фармацевтически приемлемым солям или стереоизомерам. В определенных вариантах реализации изобретения данное описание относится к любому из соединений в Примерах 13-54, или к их фармацевтически приемлемым солям или стереоизомерам.

Кроме того, следует понимать, что определенные признаки данного изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации, также могут быть предложены в комбинации в одном варианте реализации (в то время как варианты реализации предназначены для объединения, как если бы они были написаны в многократно зависимой форме). И наоборот, различные признаки данного изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта реализации, также могут быть предложены отдельно или в любой пригодной подкомбинации. Таким образом, предполагается, что признаки, описанные в качестве вариантов реализации соединений Формул данного описания (например, Формулы (I)), могут быть объединены в любой пригодной

комбинации.

В различных местах данного описания определенные признаки соединений описаны в группах или в диапазонах. В частности, предполагается, что такое описание включает каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин "C_{1-6} алкил" в частности предполагает индивидуальное описание (без ограничений) метила, этила, C_3 алкила, C_4 алкила, C_5 алкила и C_6 алкила.

Термин "n-членный", где n представляет собой целое число, как правило описывает число атомов, образующих кольцо, во фрагменте, где число атомов, образующих кольцо, равно n. Например, пиперидинил представляет собой пример 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пиразолил представляет собой пример 5-членного гетероарильного кольца, пиридил представляет собой пример 6-членного гетероарильного кольца и 1,2,3,4-тетрагидро-нафталин представляет собой пример 10-членной циклоалкильной группы.

В различных местах в данном описании могут быть описаны переменные, определяющие двухвалентные линкерные группы. В частности, предполагается, что каждый линкерный заместитель включает как прямую, так и обратную форму линкерного заместителя. Например, $-NR(CR'R'')_n-$ включает в себя оба $-NR(CR'R'')_n-$ и $-(CR'R'')_nNR-$ и предназначено для описания каждой из форм в отдельности. Если для структуры требуется линкерная группа, переменные Маркуша, перечисленные для этой группы, понимаются как линкерные группы. Например, если для структуры требуется линкерная группа и определения группы Маркуша для этой переменной перечислены как «алкил» или «арил», то следует понимать, что «алкил» или «арил» представляет собой линкерную алкиленовую группу или ариленовую группу, соответственно.

Термин «замещенный» означает, что атом или группа атомов формально заменяет водород в качестве «заместителя», присоединенного к другой группе. Термин «замещенный», если не указано иное, относится к любому уровню замещения, например, моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещению, где такое замещение допускается. Заместители выбираются независимо, и замещение может быть в любом химически доступном положении. Следует понимать, что замещение у данного атома ограничено валентностью. Следует понимать, что замещение у данного атома приводит к химически стабильной молекуле. Фраза «необязательно замещенный»

означает незамещенный или замещенный. Термин «замещенный» означает, что атом водорода удален и заменен заместителем. Один двухвалентный заместитель, например оксо, может заменить два атома водорода.

Термин «C_{n-m}» обозначает диапазон, который включает в себя конечные точки, где n и m являются целыми числами и указывают на число атомов углерода. Примеры включают C_{1-4}, C_{1-6} и тому подобное.

Термин «арил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к ароматической углеводородной группе, которая может быть моноциклической или полициклической (например, имеющей 2 конденсированных кольца).Термин «C_{n-m} арил» относится к арильной группе, имеющей от n до m кольцевых атомов углерода. Арильные группы включают, например, фенил, нафтил, инданил, инденил и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения арильные группы имеют от 6 до около 10 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения арильные группы имеют 6 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения арильные группы имеют 10 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения арильная группа представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации изобретения арильная группа представляет собой нафтил.

Термин «гетероарил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому ароматическому гетероциклу, имеющему по меньшей мере один член гетероатомного кольца, выбранный из бора, фосфора, серы, кислорода и азота. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильное кольцо имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации изобретения любой образующий кольцо N в гетероарильной части может представлять собой N-оксид. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарил имеет 5-14 атомов кольца, включая атомы углерода, и 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарил имеет 5-10 атомов кольца, включая атомы углерода, и 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарил имеет 5-6 атомов кольца и 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из азота,

серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарил представляет собой пятичленное или шестичленное гетероарильное кольцо. В других вариантах реализации изобретения гетероарил представляет собой восьмичленное, девятичленное или десятичленное конденсированное бициклическое гетероарильное кольцо. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, пиридинил (пиридил), пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пирролил, пиразолил, азолил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, фуранил, тиофенил, хинолинил, изохинолинил, нафтиридинил (в том числе 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3- и 2,6-нафтиридин), индолил, бензотиофенил, бензофуранил, бензизоксазолил, имидазо[1.2-*b*]тиазолил, пуринил и тому подобное.

Пятичленное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарильную группу, имеющую пять кольцевых атомов, где один или более (например, 1, 2 или 3) кольцевых атомов независимо выбраны из N, O и S. Типичные пятичленные кольцевые гетероарилы включают тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1, 2,4-тиадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил.

Шестичленное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарильную группу, имеющую шесть кольцевых атомов, где один или более (например, 1, 2 или 3) кольцевых атомов независимо выбраны из B, P, N, O и S. Типичными шестичленными кольцевыми гетероарилами являются пиридил, пиразинил, пиримидинил, триазинил и пиридазинил.

Термин «гетероциклоалкил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к неароматическому кольцу или кольцевой системе, которая может необязательно содержать одну или несколько алкениленовых групп в качестве части кольцевой структуры, которая имеет по меньшей мере один гетероатомный член кольца независимо выбранный из бора, фосфора, азота, серы, кислорода и фосфора и содержит 4-10 кольцевых членов, 4-7 кольцевых членов или 4-6 кольцевых членов. В термин «гетероциклоалкил» включены моноциклические 4-, 5-, 6- и 7-членные гетероциклоалкильные группы. Гетероциклоалкильные группы могут включать моно- или бициклические (например, имеющие два конденсированных или мостиковых кольца) кольцевые системы. В

некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкильная группа представляет собой моноциклическую группу, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Кольцевые атомы углерода и гетероатомы гетероциклоалкильной группы могут быть необязательно окислены с образованием оксо или сульфидогруппы или другой окисленной связи (например, C(O), S(O), C(S) или $S(O)_2$, N-оксид и т. д.), или атом азота может быть кватернизирован. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через образующий кольцо атом углерода или образующий кольцо гетероатом. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных связей. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 двойных связей. Также в определение гетероциклоалкила включены фрагменты, которые имеют одно или несколько ароматических колец, конденсированных (то есть имеющих общую связь с) с гетероциклоалкильным кольцом, например, бензо- или тиенильные производные пиперидина, морфолина, азепина и т.д. Гетероциклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой образующий кольцо атом, включая образующий кольцо атом конденсированного ароматического кольца. Примеры гетероциклоалкильных групп включают азетидинил, азепанил, дигидробензофуранил, дигидрофуранил, дигидропиранил, морфолино, 3-окса-9-азаспиро[5.5]ундеканил, 1-окса-8-азаспиро[4.5]деканил, пиперидинил, пиперазинил, оксопиперазинил, пиранил, пирролидинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, тропанил, 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5.4-c]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4.5-c]пиридин и тиоморфолино.

В определенных местах определения или варианты реализации изобретения относятся к конкретным кольцам (например, азетидиновому кольцу, пиридиновому кольцу и т. д.). Если не указано иное, данные кольца могут быть присоединены к любому кольцевому элементу при условии, что валентность атома не превышена. Например, азетидиновое кольцо может быть присоединено в любом положении кольца, тогда как азетидин-3-ильное кольцо присоединено в 3-положении.

Термин «циклоалкил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к неароматической углеводородной

кольцевой системе (моноциклической, бициклической или полициклической), включая циклизованные алкильные и алкенильные группы. Термин «C_{n-m} циклоалкил» относится к циклоалкилу, который имеет от n до m атомов углерода в кольце. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) группы и спироциклы. Циклоалкильные группы могут иметь 3, 4, 5, 6 или 7 образующих кольцо атомов углерода (C_{3-7}). В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа имеет от 3 до 6 членов кольца, от 3 до 5 членов кольца или от 3 до 4 членов кольца. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа является моноциклической. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа представляет собой C_{3-6} моноциклическую циклоалкильную группу. Кольцевые атомы углерода циклоалкильной группы могут быть необязательно окислены с образованием оксо или сульфидогруппы. Циклоалкильные группы также включают циклоалкилидены. В некоторых вариантах реализации изобретения, циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Также в определение циклоалкила включены фрагменты, которые имеют одно или несколько ароматических колец, конденсированных (то есть имеющих общую связь с) с циклоалкильным кольцом, например, бензо- или тиенильные производные циклопентана, циклогексана и тому подобное. Циклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой образующий кольцо атом, включая образующий кольцо атом конденсированного ароматического кольца. Примеры циклоалкильных групп включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.1.1]гексанил и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Термин «галогеналкил», как используется в данном документе, относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода заменены атомом галогена.Термин «C_{n-m} галогеналкил» относится к C_{n-m} алкильной группе, имеющей от n до m атомов

углерода и от по меньшей мере одного до {2(от n до m)+1} атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах реализации изобретения атомами галогена являются атомы фтора. В некоторых вариантах реализации изобретения галогеналкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры галогеналкильных групп включают CF_3, C_2F_5, CHF_2, CCl_3, $CHCl_2$, C_2Cl_5 и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения галогеналкильная группа представляет собой фторалкильную группу.

Термин «алкил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной. Термин «C_{n-m} алкил» относится к алкильной группе, имеющей от n до m атомов углерода. Алкильная группа формально соответствует алкану с одной C–H–связью, замененной точкой присоединения алкильной группы к остальной части соединения. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, химические группы, такие как метил, этил, *н*–пропил, изопропил, *н*–бутил, *трет*–бутил, изобутил, *втор*–бутил; высшие гомологи, такие как 2–метил–1–бутил, *н*–пентил, 3–пентил, *н*–гексил, 1,2,2–триметилпропил и тому подобное.Термин «алкенил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, соответствующей алкильной группе, имеющей одну или более двойных углерод–углеродных связей. Алкенильная группа формально соответствует алкену с одной C–H–связью, замененной точкой присоединения алкенильной группы к остальной части соединения. Термин «C_{n-m} алкенил» относится к алкенильной группе, имеющей от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения алкенильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этенил, *н*–пропенил, изопропенил, *н*–бутенил, *втор*–бутенил и тому подобное.

Термин «алкинил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, соответствующей алкильной группе, имеющей одну или более тройных углерод–углеродных связей. Алкинильная

группа формально соответствует алкину с одной С–Н–связью, замененной точкой присоединения алкильной группы к остальной части соединения. Термин «C_{n-m} алкинил» относится к алкинильной группе, имеющей от n до m атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропин–1–ил, пропин–2–ил и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения алкинильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода.

Термин «алкокси», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы –О–алкил, где алкильная группа является такой, как определено выше. Термин «C_{n-m} алкокси» относится к алкоксигруппе, алкильная группа которой имеет от n до m атомов углерода. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, пропокси (например, *н*–пропокси и изопропокси), *трет*–бутокси и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Термин «галогеналкокси», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к группе формулы –О–галогеналкил, где галогеналкильная группа является такой, как определено выше. Термин «C_{n-m} галогеналкокси» относится к галогеналкоксигруппе, галогеналкильная группа которой имеет от n до m атомов углерода. Примеры галогеналкоксигрупп включают трифторметокси и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения галогеналкокси группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

Термины «гало» или «галоген», используемые отдельно или в сочетании с другими терминами, относятся к фтору, хлору, брому и иоду. В некоторых вариантах реализации изобретения «галоген» относится к атому галогена, выбранному из F, Cl или Br. В некоторых вариантах реализации изобретения галогеногруппы представляют собой F.

Термин «оксо» относится к атому кислорода в качестве двухвалентного заместителя, образующего карбонильную группу при присоединении к углероду или присоединенного к гетероатому, образующему сульфоксидную или сульфоновую группу или N–оксидную группу. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклические группы могут быть необязательно замещены 1 или 2 оксо (=О) заместителями.

Термин «конденсированный» относится к наличию общей связи,

например, конденсированное кольцо. Термин «алкилтио» относится к –S–алкильной группе. Примеры алкилтиогрупп включают метилтио, этилтио, пропилтио (например, *н*–пропилтио и изопропилтио) и тому подобное.

Термин «сульфидо» относится к атому серы в качестве двухвалентного заместителя, образующего тиокарбонильную группу (C=S) при присоединении к углероду.

Термин «гетероатом», как используется в данном документе, включает бор, фосфор, серу, кислород и азот.

Термин «около», как используется в данном документе, как правило, относится к тому, что фактическое значение находится в пределах 10%, 5%, 1% или 0,5% от конкретного значения или диапазона. Термин «около» означает в данном документе, что фактическое значение находится в пределах допустимой стандартной ошибки среднего значения, в зависимости от соображений специалистов в данной области техники, к которой относится данное изобретение. Помимо экспериментальных примеров или если не указано иное, следует понимать, что к диапазонам, количествам, числовым значениям и процентам, используемым в данном документе, добавляется приставка «около». Следовательно, если не указано иное, числовые значения или параметры, раскрытые в описании и формуле изобретения, являются приблизительными значениями и могут изменяться по желанию.

Соединения по данному изобретению могут также включать все изотопы атомов, присутствующих в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Один или несколько составляющих атомов соединений по данному описанию могут быть заменены или замещены изотопами атомов в естественном или неприродном содержании. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение включает, по меньшей мере, один атом дейтерия. Например, один или несколько атомов водорода в соединении по данному изобретению могут быть заменены или замещены дейтерием. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение включает два или более атомов дейтерия. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов дейтерия. Методы синтеза для включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники.

Термин «соединение», как используется в данном документе, означает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур. Указанный термин также предназначен для обозначения соединений по данному изобретению, независимо от того, как они получены, например, синтетически, посредством биологического процесса (например, метаболизма или ферментативной реакции) или их комбинации.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут находиться вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (например, гидраты и сольваты), или могут быть выделены. Находясь в твердом состоянии, соединения, описанные в данном документе, и их соли могут встречаться в различных формах и могут, например, принимать форму сольватов, включая гидраты. Указанные оединения могут быть в любой твердой форме, такой как полиморф или сольват, поэтому, если не указано иное, ссылки в описании на соединения и их соли следует понимать как охватывающие любую твердую форму соединения.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по данному изобретению или их соли являются по существу выделеными. «По существу выделенный» означает, что соединение по меньшей мере частично или по существу отделено от среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединениями по данному изобретению. Существенное разделение может включать композиции, содержащие, по меньшей мере, около 50%, по меньшей мере, около 60%, по меньшей мере, около 70%, по меньшей мере, около 80%, по меньшей мере, около 90%, по меньшей мере, около 95%, по меньшей мере, около 97%, или по меньшей мере, около 99% по массе соединений по данному изобретению или их солей.

Фраза «фармацевтически приемлемый», как используется в данном документе, предназначена для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерных с разумным соотношением пользы/риска.

Выражения «температура окружающей среды» и «комнатная температура», как используется в данном документе, понятны в данной области техники и в целом относятся к температуре, например температуре реакции, которая примерно равна температуре

помещения, в котором проводится реакция, например, от около 20 °C до около 30 °C.

Данное описание также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе. Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению включают нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены взаимодействием форм этих соединений в виде свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; как правило, предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (MeCN). Списки подходящих солей находятся в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^{e} Изд., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), стр. 1418, Berge и др., *J. Pharm. Sci.*, **1977**, *66*(1), 1-19 и в Stahl и др., *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002). В некоторых вариантах реализации изобретения соединения, описанные в данном документе, включают N-оксидные формы.

Применения указанных Соединений

Соединения по данному изобретению могут снижать взаимодействие белок/белок PD-1/PD-L1 и, таким образом, могут быть применены для лечения заболеваний и расстройств, связанных с активностью PD-1, и заболеваний и расстройств, связанных с PD-L1, включая его взаимодействие с другими белками, такими как PD-1 и B7-1 (CD80). В совокупности они упоминаются здесь как «заболевания или состояния, связанные с PD-1». В определенных вариантах реализации изобретения соединения по данному

изобретению или их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры полезны для терапевтического введения для усиления, стимуляции и/или повышения иммунитета при раке, хронической инфекции или сепсисе, включая усиление ответа на вакцинацию. В некоторых вариантах реализации данное изобретение относится к способу уменьшения взаимодействия белок/белок PD-1/PD-L1 . Указанный способ включает введение индивидууму или пациенту соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера. Соединения по данному изобретению могут быть применены отдельно, в комбинации с другими агентами или терапиями, или в качестве адъюванта или неоадъюванта для лечения заболеваний или расстройств, включая рак или инфекционные заболевания. Для применений, описанных в данном документе, может быть применено любое из соединений по данному изобретению, включая любой из его вариантов реализации.

Соединения по данному изобретению уменьшают взаимодействие белок/белок PD-1/PD-L1, что приводит к блокаде пути PD-1. Блокада PD-1 может усиливать иммунный ответ на раковые клетки и инфекционные заболевания у млекопитающих, включая человека. В некоторых вариантах реализации данное изобретение предлагает лечение индивидуума или пациента *in vivo* с применением соединения, описанного в данном документе, или его соли или стереоизомера, так что рост раковых опухолей ингибируется. Соединение, описанное в данном документе, или его соль или стереоизомер, можно применять для ингибирования роста раковых опухолей. В альтернативном варианте, соединение, описанное в данном документе, или его соль или стереоизомер, можно применять в сочетании с другими агентами или стандартными средствами лечения рака, как описано ниже. В одном варианте реализации данное изобретение предлагает способ ингибирования роста опухолевых клеток *in vitro*. Указанный способ включает приведение в контакт опухолевых клеток *in vitro* с соединением, описанным в данном документе, или его солью или стереоизомером. В другом варианте реализации данное изобретение предлагает способ ингибирования роста опухолевых клеток у индивидуума или пациента. Указанный способ включает введение индивидууму или пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его соли или стереоизомера.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем

документе представлен способ лечения рака. Указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его соли. Примеры злокачественных опухолей включают те, у которых рост может быть ингибирован с применением соединений по данному описанию, и злокачественные опухоли, как правило, являются чувствительными к иммунотерапии.

В некоторых вариантах реализации данное изобретение предлагает способ усиления, стимулирования и/или усиления иммунного ответа у пациента. Указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его соли.

Примеры раковых заболеваний, которые поддаются лечению с применением соединений по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную злокачественную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак яичка, рак матки, карциному маточных труб, карциному эндометрия, рак эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак мочеиспускательного канала, рак полового члена, хронические или острые лейкемии, включая острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, солидные опухоли детского возраста, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеиспускательного канала, карциному почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, ангиогенез опухоли, опухоль позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, рак, вызванный окружающей средой, включая рак, вызванный асбестом, и комбинации указанных видов рака. Соединения по данному изобретению также полезны для лечения метастатического рака, особенно метастатического рака, который экспрессирует PD-L1.

В некоторых вариантах реализации изобретения

злокачественные опухоли, поддающиеся лечению соединениями по данному изобретению, включают меланому (например, метастатическую злокачественную меланому), рак почки (например, светлоклеточный рак почки), рак предстательной железы (например, гормонорефрактерную аденокарциному простаты), рак молочной железы, тройной негативный рак молочной железы, рак толстой кишки, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого), плоскоклеточный рак головы и шеи, рак уротелия (например, мочевого пузыря) и злокачественные опухоли с высокой нестабильностью микросателлитов (высокой МСН). Кроме того, данное описание включает в себя рефрактерные или рецидивирующие злокачественные новообразования, рост которых может быть ингибирован с применением соединений по данному описанию.

В некоторых вариантах реализации изобретения злокачественные опухоли, которые поддаются лечению с применением соединений по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, солидные опухоли (например, рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, рак эндометрия, рак яичников, рак матки, рак почки, рак печени, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак молочной железы, рак легких, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, глиобластома, саркома, рак мочевого пузыря и т. д.), гематологические злокачественные опухоли (например, лимфома, лейкоз, такой как острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), DLBCL, мантийноклеточная лимфома, неходжкинская лимфома (в том числе рецидивирующая или рефрактерная НХЛ и рецидивирующая множественная фолликулярная лимфома), лимфому Ходжкина или комбинации указанных видов рака.

В некоторых вариантах реализации изобретения злокачественные опухоли, которые поддаются лечению с применением соединений по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, холангиокарциному, рак желчных протоков, тройной негативный рак молочной железы, рабдомиосаркому, мелкоклеточный рак легкого, лейомиосаркому, гепатоцеллюлярную карциному, саркому Юинга, рак головного мозга, опухоль головного мозга, астроцитому, нейробластому, нейрофиброму, базалиому, хондросаркому, эпителиоидную саркому, рак глаза, рак маточных труб, рак желудочно-кишечного тракта, стромальные опухоли

желудочно-кишечного тракта, волосатоклеточный лейкоз, рак кишечника, рак островковых клеток, рак полости рта, рак ротовой полости, рак горла, рак гортани, рак губы, мезотелиому, рак шеи, рак носовой полости, рак глаза, меланому глаза, рак таза, рак прямой кишки, почечно-клеточную карциному, рак слюнной железы, рак пазухи, рак позвоночника, рак языка, тубулярную карциному, рак уретры и рак мочеточника.

В некоторых вариантах реализации изобретения заболевания и показания, которые поддаются лечению с применением соединений по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, гематологические злокачественные опухоли, саркомы, злокачественные опухоли легких, злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта, злокачественные опухоли мочеполовой системы, злокачественные опухоли печени, злокачественные опухоли костей, злокачественные опухоли нервной системы, гинекологические злокачественные опухоли и злокачественные опухоли кожи.

Типичные гематологические злокачественные опухоли включают лимфомы и лейкозы, такие как острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), мантийноклеточная лимфома, неходжкинская лимфома (включая рецидивирующую или рефрактерную НХЛ и рецидивирующую фолликулярную НХЛ), лимфома Ходжкина, миелопролиферативные заболевания (например, первичный миелофиброз (PMF), полицитемия вера (PV), эссенциальный тромбоцитоз (ЭТ), синдром миелодисплазии (MDS), Т-клеточная острая лимфобластная лимфома (Т-ОЛЛ) и множественная миелома (ММ)).

Типичные саркомы включают хондросаркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, ангиосаркому, фибросаркому, липосаркому, миксому, рабдомиому, рабдосаркому, фиброму, липому, гамартому и тератому.

Типичные виды рака легкого включают немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), мелкоклеточный рак легкого, бронхогенную карциному (плоскоклеточную, недифференцированную мелкоклеточную, недифференцированную крупноклеточную, аденокарциному), альвеолярную (бронхиолярную) карциному, бронхиальную аденому, хондроматозную гамартому и мезотелиому.

Типичные виды рака желудочно-кишечного тракта, включают злокачественные опухоли пищевода (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудка (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочной железы (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастриномуа, карциноидные опухоли, випома), тонкой кишки (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстой кишки (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома) и колоректальный рак.

Типичные виды рака мочеполового тракта включают злокачественные опухоли почек (аденокарцинома, опухоль Вильма [нефробластома]), мочевого пузыря и мочеиспускательного канала (плоскоклеточный рак, переходно-клеточный рак, аденокарцинома), предстательной железы (аденокарцинома, саркома), и яичек (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, карцинома интерстициальных клеток, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома).

Типичные виды рака печени включают гепатому (гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому и гемангиому.

Типичные виды рака костей включают, например, остеогенную саркому (остеосаркома), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулярно-клеточная саркома), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную опухоль, хордому, остеохронфрому (остеокартилагиновые экзостозы), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофиброму, остеоидную остеому и гигантоклеточную опухоль.

Типичные виды рака нервной системы включают рак черепа (остеомы, гемангиома, гранулема, ксантомы, деформирующий остит), оболочки головного мозга (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головного мозга (астроцитома, медуобластома, глиома, эпендимома, герминома (пинеалома), глиобластома, многообразная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли) и спинного мозга (нейрофиброма, менингиома, глиома, саркома), а также нейробластома и болезнь Лермитта-Дюкло.

Типичные гинекологические виды рака включают злокачественные опухоли матки (рак эндометрия), шейки матки (рак шейки матки, предопухолевая дисплазия шейки матки), яичника (рак яичника (серозная цистаденокарцинома, слизистая цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома), гранулезно-текальные клеточные опухоли, клеточные опухоли Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), вульвы (плоскоклеточный рак, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалища (светлоклеточный рак, плоскоклеточный рак, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома) и маточных труб (карцинома).

Типичные виды рака кожи включают меланому, базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак, саркому Капоши, дисплазию родинок, липому, ангиому, дерматофиброму и келоиды. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевания и показания, которые поддаются лечению с применением соединений по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, серповидноклеточную болезнь (например, серповидноклеточную анемию), тройной негативный рак молочной железы (TNBC), миелодиспластические синдромы, рак яичка, рак желчных протоков, рак пищевода и карциному уротелия.

Блокада пути PD-1 соединениями по данному изобретению также может быть использована для лечения инфекций, таких как вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции. Настоящее описание предлагает способ лечения инфекций, таких как вирусные инфекции. Указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его соли. Примеры вирусов, вызывающих инфекции, которые которые поддаются лечению способами по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, вирус иммунодефицита человека, вирус папилломы человека, вирусы гриппа, гепатита A, B, C или D, аденовирус, вирус оспы, вирусы простого герпеса, цитомегаловирус человека, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, вирус Эбола и вирус кори. В некоторых вариантах реализации изобретения вирусы, вызывающие инфекции, которые поддаются лечению способами по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, гепатит (A, B или C), вирус герпеса (например, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и CMV), вирус Эпштейна-Барра, аденовирус, вирус гриппа, флавивирусы, эховирус, риновирус, вирус Коксаки, корновирус,

респираторно-синцитиальный вирус, вирус эпидемического паротита, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус коровьей оспы, вирус HTLV, вирус денге, вирус папилломы, вирус моллюска, вирус полиомиелита, вирус бешенства, вирус JC и вирус арбовирусного энцефалита.

Настоящее описание предлагает способ лечения бактериальных инфекций. Указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его соли. Неограничивающие примеры патогенных бактерий, вызывающих инфекции, поддающиеся лечению способами по данному изобретению, включают хламидии, риккетсиозные бактерии, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и конококки, клебсиеллы, протеи, серратия, псевдомонады, легионеллы, дифтерия, сальмонелла, бациллы, холера, столбняк, ботулизм, сибирская язва, чума, лептоспироз и бактерии болезни Лайма.

Настоящее описание предлагает способ лечения грибковых инфекций. Указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его соли. Неограничивающие примеры патогенных грибков, вызывающих инфекции, поддающиеся лечению способами по данному изобретению, включают Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis и т. д.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger и т. д.), роды Mucorales (mucor, absidia, rhizophus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis и Histoplasma capsulatum.

Настоящее описание предлагает способ лечения паразитарных инфекций. Указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его соли. Неограничивающие примеры патогенных паразитов, вызывающих инфекции, поддающиеся лечению способами по данному изобретению, включают Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleriafowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lambia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Tryiospostiosi, in vitro, in vitro, in vitro, brai. Leishmania donovani, Toxoplasma gondi и Nippostrongylus brasiliensis.

Настоящее описание предлагает способ лечения сепсиса.

Указанный способ включает лечение сепсиса путем введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его соли.

Термины «индивидуум» или «пациент», используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупного рогатого скота, овец, лошадей или приматов и наиболее предпочтительно людей.

Фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или лекарственный ответ в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке, который ожидается исследователем, ветеринаром, медицинским врачом или другим врачом.

Термин «лечить» или «лечение», как используется в данном документе, относится к одному или более из (1) подавление заболевания; например, подавление заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику указанного заболевания, состояния или расстройства (то есть прекращает дальнейшее развитие патологии и/или симптоматики); и (2) облегчение заболевания; например, облегчение заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (то есть устраняет патологию и/или симптоматику), такое как уменьшение тяжести заболевания.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по данному изобретению пригодны для предотвращения или снижения риска развития любого из заболеваний, упомянутых в данном документе; например, предотвращение или снижение риска развития заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не демонстрирует патологию или симптоматику заболевания.

Комбинированные терапии

На рост и выживание раковых клеток могут влиять многочисленные сигнальные пути. Таким образом, полезно комбинировать различные ингибиторы фермента/белка/рецептора, проявляя разные предпочтения в мишенях, для которых они

модулируют активность, для лечения таких состояний. Нацеливание на более чем один сигнальный путь (или более чем одну биологическую молекулу, участвующую в данном сигнальном пути) может снизить вероятность лекарственной устойчивости, возникающей в клеточной популяции, и/или снизить токсичность лечения.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с одним или более другими ингибиторами фермента/белка/рецептора или одним или более способами лечения заболеваний, таких как рак или инфекции. Примеры заболеваний и показаний, которые можно лечить комбинированной терапией, включают те, которые описаны в данном документе. Примеры рака включают солидные опухоли и ликвидные опухоли, такие как рак крови. Примеры инфекций включают вирусные инфекции, бактериальные инфекции, грибковые инфекции или паразитарные инфекции. Например, соединения по данному изобретению можно комбинировать с одним или более ингибиторами следующих киназ для лечения рака: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-βR, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, фосфорилаза киназа, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFαR, PDGFβR, PI3K (альфа, бета, гамма, дельта), CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, TAM киназы (Axl, Mer, Tyro3), FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по данному изобретению можно комбинировать с одним или более из следующих ингибиторов для лечения рака или инфекций. Неограничивающие примеры ингибиторов, которые можно комбинировать с соединениями по данному изобретению для лечения рака и инфекций, включают ингибитор FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 или FGFR4, например, INCB54828, INCB62079 и INCB63904), ингибитор JAK (JAK1 и/или JAK2, например, руксолитиниб, барицитиниб или INCB39110), ингибитор IDO (например, эпакадостат, NLG919 и BMS-986205), ингибитор LSD1 (например, INCB59872 и INCB60003), ингибитор TDO, ингибитор PI3K-delta (например, INCB50797 и INCB50465), ингибитор PI3K-гамма, такой как селективный ингибитор PI3K-гамма, ингибитор Pim (INCB53914), ингибитор CSF1R, TAM-рецепторы тирозинкиназы (Tyro-3, Axl и Mer), ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), такой как ингибитор HDAC8, ингибитор ангиогенеза, ингибитор рецептора

интерлейкина, ингибиторы бромодомена и экстратерминального (BET) семейства белков (например, ингибиторы бромодомена или ингибиторы BET, такие как INCB54329 и INCB57643), рибозная полимераза поли-ADP (PARP) ингибитор, такой как рукапариб, олапариб, нирапариб, велипариб или талазопариб и антагонист рецептора аденозина и ингибитор аргиназы (INCB01158) или их комбинации.

Соединения по данному изобретению могут быть применены в сочетании с одним или более ингибиторами иммунной контрольной точки. Типичные ингибиторы иммунной контрольной точки включают ингибиторы против молекул иммунной контрольной точки, такие как CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, CD137 (также известен как 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах реализации изобретения молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу стимулирующей контрольной точки, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137. В некоторых вариантах реализации изобретения молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу ингибирующей контрольной точки, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 и VISTA. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения, предложенные в данном документе, можно применять в комбинации с одним или более агентами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGFR-бета.

В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой антитело против PD1, антитело против PD-L1 или антитело против CTLA-4.

В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, например моноклональное антитело против PD-1. В некоторых вариантах реализации изобретения моноклональное антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб (также известен как MK-3475), пидилизумаб, SHR-1210, PDR001 или AMP-224. В некоторых вариантах реализации изобретения моноклональное антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело против PD1 представляет собой ниволумаб. В некоторых

вариантах реализации изобретения антитело против PD1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело против PD-1 представляет собой SHR-1210.

В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например моноклональное антитело против PD-L1. В некоторых вариантах реализации изобретения моноклональное антитело против PD-L1 представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (также известен как RG7446), или MSB0010718C. В некоторых вариантах реализации изобретения моноклональное антитело против PD-L1 представляет собой MPDL3280A или MEDI4736.

В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например моноклональное антитело против CTLA-4. В некоторых вариантах реализации изобретения, антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб или тремелимумаб.

В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3, например моноклональное антитело против LAG3. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело против LAG3 представляет собой BMS-986016, LAG525 или INCAGN2385..

В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3, например моноклональное антитело против TIM3. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело против TIM3 представляет собой INCAGN2390, MBG453 или TSR-022.

В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор GITR, например моноклональное антитело против GITR. В некоторых вариантах реализации изобретения, антитело против GITR представляет собой TRX518 или MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, MEDI1873.

В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор OX40, например моноклональное антитело против OX40 или слитый белок OX40L. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело против OX40 представляет собой MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, BMS-986178. В некоторых вариантах

реализации изобретения слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

Соединения по настоящему изобретению можно применять в сочетании с одним или более агентами для лечения заболеваний, таких как рак. В некоторых вариантах реализации изобретения указанный агент представляет собой алкилирующий агент, ингибитор протеасомы, кортикостероид или иммуномодулирующий агент. Примеры алкилирующего агента включают циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах реализации изобретения, ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах реализации изобретения кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах реализации изобретения иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM).

Кроме того, соединения по данному изобретению можно применять в сочетании с другими способами лечения рака, например, химиотерапией, облучением, терапией, направленной на опухоль, адъювантной терапией, иммунотерапией или хирургическим вмешательством. Примеры иммунотерапии включают лечение цитокинами (например, интерфероны, GM-CSF, G-CSF, IL-2), иммунотерапию CRS-207, противораковую вакцину, моноклональное антитело, адоптивный перенос Т-клеток, агонисты Toll-рецепторов, агонисты STING, онколитическую виротерапию и иммуномодулирующие малые молекулы, включая талидомид или ингибитор JAK1/2 и тому подобное. Соединения можно вводить в сочетании с одним или более противораковыми лекарственными средствами, такими как химиотерапевтические средства. Пример химиотерапевтических средств включают любой из списка, включающего: абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, альтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназа, азацитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиниб, блеомицин, бортезомиб, бортезомиб, бусульфан внутривенно, бусульфан перорально, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, натрий дальтепарин, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин, дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанил цитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил,

фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, озогамицин, гозерелин ацетат, гистрелин ацетат, ибритумомаб, тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниб мезилат, интерферон альфа 2a, иринотекан, лапатиниб дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, леупролидацетат, левамизол, ломустин, мехлоретамин, мегестрол ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин C, митотан, митоксантрон, нандролон фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панитумумаб, пегаспаргаза, пэгфилграстим, динатрий пеметрексед, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказа, ритуксимаб, руксолитиниб, рукапариб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниб малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урацил горчицы, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориностат, нирапариб, велипариб, талазопариб и золедронат.

Другие противораковые средства включают средства для лечения антителами, такие как трастузумаб (Герцептин), антитела против костимулирующих молекул, такие как CTLA-4 (например, ипилимумаб), 4-1BB (например, урелумаб, утомилумаб), антитела против PD-1 и PD-L1 или антитела против цитокинов (IL-10, TGF-β и др.). Примеры антител против PD-1 и/или PD-L1, которые можно комбинировать с соединениями по данному изобретению для лечения рака или инфекций, таких как вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции, включают, но не ограничиваются ими, ниволумаб, пембролизумаб, MPDL3280A, MEDI-4736 и SHR-1210.

Соединения по данному изобретению можно дополнительно применять в сочетании с одним или более противовоспалительными агентами, стероидами, иммунодепрессантами или терапевтическими антителами.

Соединения, описанные в данном документе, или их соли могут быть объединены с другим иммуногенным агентом, таким как раковые клетки, очищенные опухолевые антигены (включая рекомбинантные белки, пептиды и молекулы углеводов), клетки и клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины. Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые могут быть применены, включают пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MARTI

и/или тирозиназы, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина GM-CSF.

Соединения, описанные в данном документе, или их соли можно применять в сочетании с протоколом вакцинации для лечения рака. В некоторых вариантах реализации изобретения опухолевые клетки трансдуцированы для экспрессии GM-CSF. В некоторых вариантах реализации изобретения противоопухолевые вакцины содержат белки вирусов, вовлеченных в раковые заболевания человека, такие как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус герпеса саркомы Капоши (KHSV). В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по данному изобретению можно применять в комбинации с опухолеспецифическим антигеном, таким как белки теплового шока, выделенные из самой опухолевой ткани. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения, описанные в данном документе, или их соли могут быть объединены с иммунизацией дендритными клетками для активации сильных противоопухолевых ответов.

Соединения по данному изобретению можно применять в комбинации с биспецифичными макроциклическими пептидами, которые направляют клетки-эффекторы, экспрессирующие альфа-рецептор Fe или гамма-рецептор Fe, на опухолевые клетки. Соединения по данному изобретению также можно комбинировать с макроциклическими пептидами, которые активируют иммунную реакцию хозяина.

Соединения по данному изобретению можно применять в комбинации с трансплантатом костного мозга для лечения различных опухолей гематопоэтического происхождения.

Соединения, описанные в данном документе, или их соли можно применять в комбинации с вакцинами для стимуляции иммунного ответа на патогены, токсины и аутоантигены. Примеры патогенов, для которых данный терапевтический подход может быть особенно полезным, включают патогены, для которых в настоящее время нет эффективной вакцины, или патогены, для которых обычные вакцины менее чем полностью эффективны. Они включают, но не ограничиваются ими, ВИЧ, гепатит (A, B и C), грипп, герпес, лямблиоз, малярию, лейшманию, золотистый стафилококк, синегнойную палочку.

Вирусы, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, вирус папилломы человека, вирусы гриппа, гепатита A, B, C или D,

аденовирус, вирус оспы, вирусы простого герпеса, цитомегаловирус человека, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, вирус Эбола, вирус кори, вирус герпеса (например, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и CMV), вирус Эпштейна-Барра, флавивирусы, эховирус, риновирус, вирус Коксаки, корновирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус эпидемического паротита, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус коровьей оспы, вирус HTLV, вирус денге, вирус папилломы, вирус моллюска, вирус полиомиелита, вирус бешенства, вирус JC и вирус арбовирусного энцефалита.

Патогенные бактерии, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, хламидии, риккетсиозные бактерии, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и конококки, клебсиеллы, протеи, серратия, псевдомонады, легионеллы, дифтерия, сальмонелла, бациллы, холера, столбняк, ботулизм, сибирская язва, чума, лептоспироз и бактерии болезни Лайма.

Патогенные грибки, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, Candida (albicans, krusei, glabrata, tropicalis и т. д.), Cryptococcus neoformans, Aspergillus (fumigatus, niger и т. д.), роды Mucorales (mucor, absidia, rhizophus), Sporothrix schenkii, Blastomyces dermatitidis, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis и Histoplasma capsulatum.

Патогенные паразиты, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, Entamoeba histolytica, Balantidium coli, Naegleriafowleri, Acanthamoeba sp., Giardia lambia, Cryptosporidium sp., Pneumocystis carinii, Plasmodium vivax, Tryiospostiosi, in vitro, in vitro, in vitro, brai. Leishmania donovani, Toxoplasma gondi и Nippostrongylus brasiliensis.

Когда пациенту вводят более одного фармацевтического средства, их можно вводить одновременно, отдельно, последовательно или в комбинации (например, для более чем двух агентов).

Состав, Лекарственные Формы и Введение

При применении в качестве фармацевтических средств соединения по данному изобретению можно вводить в форме фармацевтических композиций. Таким образом, настоящее описание

относится к композиции, содержащей соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль или любой из его вариантов реализации и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Данные композиции могут быть получены способом, хорошо известным в области фармацевтики, и могут быть введены различными путями, в зависимости от того, указано ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (включая трансдермальное, эпидермальное, офтальмологическое и на слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), легочное (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, в том числе посредством небулайзера; интратрахеально или интраназально), перорально или парентерально. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или внутричерепное, например, интратекальное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может быть в форме однократной болюсной дозы или может быть, например, с помощью непрерывного перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Обычные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и тому подобное могут быть необходимыми или желательными.

Данное описание также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными веществами. В некоторых вариантах реализации изобретения указанная композиция подходит для местного применения. При изготовлении композиций по данному изобретению активный ингредиент, как правило, смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или заключают в носитель в форме, например, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует как несущая среда, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции

могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до до 10% мас. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков.

При приготовлении композиции активное соединение может быть размолото для обеспечения соответствующего размера частиц перед объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение практически нерастворимо, его можно размолоть до размера частиц менее 200 меш. Если активное соединение является по существу водорастворимым, размер частиц можно регулировать путем измельчения, чтобы обеспечить по существу равномерное распределение в составе, например, около 40 меш.

Соединения по данному изобретению могут быть измельчены с применением известных процедур измельчения, таких как мокрое измельчение, для получения размера частиц, пригодного для образования таблеток и для других типов композиций. Тонко размолотые (наночастицы) препараты соединений по данному изобретению могут быть получены способами, известными в данной области техники, см., например, WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Указанные составы могут дополнительно включать смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксибензоаты; подсластители; и ароматизаторы. Композиции по данному изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с применением процедур, известных в данной области техники.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанная фармацевтическая композиция содержит силицированную микрокристаллическую целлюлозу (SMCC) и, по меньшей мере, одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах

реализации изобретения силицированная микрокристаллическая целлюлоза содержит около 98% микрокристаллической целлюлозы и около 2% диоксида кремния по массе.

В некоторых вариантах реализации изобретения указанная композиция представляет собой композицию с замедленным высвобождением, содержащую, по меньшей мере, одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В некоторых вариантах реализации изобретения указанная композиция содержит, по меньшей мере, одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и, по меньшей мере, один компонент, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и полиэтиленоксида. В некоторых вариантах реализации изобретения указанная композиция содержит, по меньшей мере, одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и гидроксипропилметилцеллюлозу. В некоторых вариантах реализации изобретения указанная композиция содержит, по меньшей мере, одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и полиэтиленоксид. В некоторых вариантах реализации изобретения указанная композиция дополнительно содержит стеарат магния или диоксид кремния. В некоторых вариантах реализации изобретения микрокристаллическая целлюлоза представляет собой Avicel PH102™. В некоторых вариантах реализации изобретения моногидрат лактозы представляет собой Fast-flo 316™. В некоторых вариантах реализации изобретения гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K4M (например, Methocel K4 M Premier™) и/или гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K100LV (например, Methocel K00LV™). В некоторых вариантах реализации изобретения полиэтиленоксид представляет собой полиэтиленоксид WSR 1105 (например, Polyox WSR 1105™).

В некоторых вариантах реализации изобретения для получения композиции применяют способ мокрой грануляции. В некоторых вариантах реализации изобретения для получения композиции применяют способ сухой грануляции.

Композиции могут быть составлены в виде единичной лекарственной формы, причем каждая доза содержит от около 0,5 до около 1000 мг, или от около 5 до около 1000 мг (1 г), или от около 100 до около 500 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах реализации изобретения каждая доза содержит около 1 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах реализации изобретения каждая доза содержит около 5 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах реализации изобретения каждая доза содержит около 10 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах реализации изобретения каждая доза содержит около 50 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах реализации изобретения каждая доза содержит около 25 мг активного ингредиента. Термин «единичная лекарственная форма» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для людей и других млекопитающих, причем каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

Компоненты, применяемые для составления фармацевтических композиций, имеют высокую степень чистоты и по существу не содержат потенциально вредных примесей (например, по меньшей мере, Национальной Пищевой степени чистоты, как правило, по меньшей мере, аналитической степени чистоты, а более правильно, по меньшей мере, фармацевтической степени чистоты). В частности, для потребления человеком указанную композицию предпочтительно изготавливают или составляют в соответствии со стандартами Надлежащей Производственной Практики, как определено в применимых нормативных актах Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. Например, пригодные препараты могут быть стерильными и/или по существу изотоническими и/или полностью соответствующими всем правилам Надлежащей Производственной Практики Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз и его как правило вводят в терапевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что количество фактически вводимого соединения, как правило, определяет врач в соответствии с соответствующими обстоятельствами, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения,

фактическое введенное соединение, возраст, вес и реакция отдельного пациента, серьезность симптомов пациента и тому подобное.

Терапевтическая дозировка соединения по данному изобретению может варьироваться в зависимости, например, от конкретного применения, для которого проводится лечение, от способа введения соединения, состояния здоровья и состояния пациента и от мнения назначающего врача. Пропорция или концентрация соединения по данному изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность) и путь введения. Например, соединения по данному изобретению могут быть представлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,01 до около 10% мас./об. Или от около 0,1 до около 10% мас./об. указанного соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз составляют от около 0,1 мкг/кг до около 1 г/кг или от около 1 мкг/кг до около 1 мкг/кг массы тела в день. В некоторых вариантах реализации изобретения диапазон доз составляет от около 0,001 до около 100 мг/кг или от около 0,01 до около 100 мг/кг массы тела в день. Дозировка, вероятно, зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы из кривых доза-ответ, полученных из тест-систем *in vitro* или на моделях животных.

Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом с образованием твердой предварительной композиции для рецептуры, содержащей гомогенную смесь соединения по данному изобретению. Когда эти предварительные композиции для рецептуры называются гомогенными, активный ингредиент, как правило, равномерно распределен по всей композиции, так что композицию можно легко разделить на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Затем данную твердую предварительную рецептуру разделяют на единичные лекарственные формы описанного выше типа, содержащие, например, от около 0,01 до около 1000 мг или от

около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента по данному изобретению.

Таблетки или пилюли по данному изобретению могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать внутреннюю дозу и наружный дозировочный компонент, причем последний находится в форме оболочки над первой. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для противодействия распаду в желудке и позволяет внутреннему компоненту без изменений проходить в двенадцатиперстную кишку или задерживать высвобождение. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий могут быть применены различные материалы, такие материалы включают ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые соединения и композиции по данному изобретению могут быть введены для введения перорально или путем инъекции, включают водные растворы, подходящие ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические средства.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях или их смеси и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, как описано выше. В некоторых вариантах реализации изобретения указанные композиции вводят пероральным или назальным дыхательным путем для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять с применением инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распыляющего устройства, или распыляющее устройство можно прикрепить к лицевой маске, палатке или прерывистому дыхательному аппарату с положительным давлением. Композиции в виде раствора, суспензии или порошка можно вводить перорально или назально из устройств, которые доставляют композицию соответствующим образом.

Композиции для местного применения могут содержать один или более обычных носителей. В некоторых вариантах реализации

изобретения мази могут содержать воду и один или более гидрофобных носителей, выбранных, например, из жидкого парафина, полиоксиэтиленалкилового эфира, пропиленгликоля, белого вазелина и тому подобного. Композиции-носители кремов могут быть на основе воды в сочетании с глицерином и одним или более другими компонентами, например, глицеринмоностеаратом, ПЭГ-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели могут быть составлены с применением изопропилового спирта и воды, подходящим образом в комбинации с другими компонентами, такими как, например, глицерин, гидроксиэтилцеллюлоза и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения составы для местного применения содержат, по меньшей мере, около 0,01, по меньшей мере, около 0,05, по меньшей мере, около 0,1, по меньшей мере, около 0,25, по меньшей мере, около 0,5, по меньшей мере, около 1, по меньшей мере, около 2 или, по меньшей мере, около 5% мас. соединения по данному изобретению. Композиции для местного применения могут быть соответствующим образом упакованы в тюбики, например, по 100 г, которые необязательно связаны с инструкциями по лечению выбранного показания, например, псориаза или другого состояния кожи.

Количество соединения или композиции, вводимых пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводится, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и тому подобного. В терапевтических применениях указанные композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для излечения или, по меньшей мере, частичного купирования симптомов заболевания и его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от состояния, которое лечат, а также от мнения лечащего врача, в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и тому подобное.

Композиции, вводимые пациенту, могут быть в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Данные композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или могут быть стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для применения как есть или лиофилизированы, причем лиофилизированный препарат объединяют со стерильным водным носителем перед введением. pH составных препаратов, как правило, составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что

применение определенных вышеупомянутых вспомогательных веществ, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая дозировка соединения по данному изобретению может варьироваться в зависимости, например, от конкретного применения, для которого проводится лечение, от способа введения соединения, состояния здоровья и состояния пациента и от мнения назначающего врача. Пропорция или концентрация соединения по данному изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность) и путь введения. Например, соединения по данному изобретению могут быть представлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,01 до около 10% мас./об. Или от около 0,1 до около 10% мас./об. указанного соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз составляют от около 0,1 мкг/кг до около 1 г/кг или от около 1 мкг/кг до около 1 мкг/кг массы тела в день. В некоторых вариантах реализации изобретения диапазон доз составляет от около 0,01 до около 100 мг/кг массы тела в день. Дозировка, вероятно, зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы из кривых доза-ответ, полученных из тест-систем *in vitro* или на моделях животных.

Меченые Соединения и Методы Анализа

Соединения по данному изобретению могут, кроме того, быть пригодными при исследованиях биологических процессов в нормальных и патологических тканях. Таким образом, другой аспект данного изобретения относится к меченым соединениям по данному изобретению (радиоактивно меченным, флуоресцентно меченным и т. д.), которые могут быть пригодными не только в методах визуализации, но также в анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для локализации и количественного определения белка PD-1 или PD-L1 в образцах ткани, включая человеческую, и для идентификации лигандов PD-L1 путем ингибирования связывания меченого соединения. Соответственно, данное изобретение включает анализы связывания PD-1/PD-L1, которые содержат такие меченые соединения.

Данное изобретение дополнительно включает изотопно-замещенные соединения по данному описанию. «Изотопно-замещенное» соединение представляет собой соединение по данному изобретению, где один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим тот же атомный номер, но другую атомную массу или массовое число, например, другую атомную массу или массовое число от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе (т.е. природного). Следует понимать, что «радиоактивно-меченное» соединение представляет собой соединение, которое содержит по меньшей мере один изотоп, который является радиоактивным (например, радионуклид). Пригодные радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по данному изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ^{3}H (также обозначаемый как T – тритий), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I и ^{131}I. Радионуклид, который включен в данные радиоактивно-меченные соединения, будет зависеть от конкретного применения данного радиоактивно-меченного соединения. Например, для анализа мечения и конкуренции белка PD-L1 *in vitro* соединения, которые содержат ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I или ^{35}S, как правило, будут наиболее пригодными. Для применения в радиовизуализации ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br или ^{77}Br, как правило, будут наиболее пригодными.

В некоторых вариантах реализации изобретения радионуклид выбран из группы, состоящей из ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S и ^{82}Br. Синтетические способы включения радиоизотопов в органические соединения известны в данной области техники.

В частности, меченое соединение по данному изобретению можно применять в скрининг-анализе для идентификации и/или оценки соединений. Например, новое синтезированное или идентифицированное соединение (т. е. тестируемое соединение), которое является меченым, можно оценить по его способности связывать белок PD-L1 путем мониторинга изменения его концентрации при контакте с белком PD-L1 посредством отслеживания метки. Например, тестируемое соединение (меченное) можно оценить по его способности уменьшать связывание другого соединения, которое, как известно, связывается с белком PD-L1 (т. е. стандартного соединения). Соответственно, способность тестируемого соединения конкурировать со стандартным соединением за связывание с белком PD-L1 напрямую коррелирует с его

аффинностью связывания. И наоборот, в некоторых других скрининговых анализах стандартное соединение меченое, а испытуемые соединения не меченые. Соответственно, концентрацию меченого стандартного соединения контролируют, чтобы оценить конкуренцию между стандартным соединением и тестируемым соединением, и таким образом устанавливают относительную аффинность связывания тестируемого соединения.

Наборы

Настоящее описание также включает фармацевтические наборы, пригодные, например, для лечения или профилактики заболеваний или расстройств, связанных с активностью PD-L1, включая его взаимодействие с другими белками, такими как PD-1 и B7-1 (CD80), таких как рак или инфекции, которые включают один или несколько контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или любого из его вариантов реализации. Такие наборы могут дополнительно включать в себя один или более различных компонентов обычных фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т. д., что будет очевидно для специалистов в данной области техники. Инструкции, либо в виде вкладышей, либо в виде ярлыков с указанием количества вводимых компонентов, руководства по применению и/или руководства по смешиванию компонентов, также могут быть включены в набор.

Ниже приведены примеры практического применения данного изобретения. Они никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения.

ПРИМЕРЫ

Примеры 1A и 1B: Анализ связывания PD-1/PD-L1

Пример 1A: Alphascreen

Анализы связывания проводили в 384-луночном белом полистирольном планшете малого объема в конечном объеме 20 мкл. Соединения для анализа сначала последовательно разбавляли в ДМСО и добавляли в лунки планшета перед добавлением других компонентов реакции. Конечная концентрация ДМСО в анализе составляла 1%. Анализ проводили при 25 °C в фосфатно-солевом буферном растворе (ФСБ) (pH 7,4) с добавлением 0,05% Полисорбата-20 и 0,1% бычьего сывороточного альбумина (БСА). Рекомбинантный белок PD-L1 человека (19-238) с гистидиновой

меткой на С-конце был приобретен у AcroBiosystems (PD1-H5229). Рекомбинантный белок PD-1 человека (25-167) с Fc-меткой на С-конце также был приобретен у AcroBiosystems (PD1-H5257). Белки PD-L1 и PD-1 разводили в буфере для анализа (конечная концентрация - 0,67 и 0,20 нМ соответственно) и в лунку планшета добавляли 10 мкл. Планшеты центрифугировали и белки предварительно инкубировали с соединениями в течение 40 минут. За инкубацией следовало добавление 10 мкл буфера для анализа, дополнительно содержащего донорные шарики с никелевым хелатом Alphascreen (PerkinElmer - AS101D) и акцепторные шарики с Белком А (PerkinElmer - 6760137) в конечной концентрации 2,5 мкг/мл, при пониженном освещении. После запечатывания планшет инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 120 минут, а затем считывали на планшетном ридере PHERAstar FS (BMG Labtech). Определение IC_{50} проводили путем апроксимации кривой процента контрольной активности от логарифма концентрации соединения с применением программного обеспечения GraphPad Prism 5.0.

Пример 1B; Гомогенная флуоресценция с временным разрешением (HTRF)

Анализы проводили в стандартном черном 384-луночном полистирольном планшете с конечным объемом 20 мкл. Ингибиторы сначала последовательно разбавляли в ДМСО и затем добавляли в лунки планшета перед добавлением других компонентов реакции. Конечная концентрация ДМСО в анализе составляла 1%. Анализы проводили при 25 °С в ФСБ (pH 7,4) с добавлением 0,05% Полисорбата-20 и 0,1% БСА. Рекомбинантный белок PD-L1 человека (19-238) с гистидиновой меткой на С-конце был приобретен у AcroBiosystems (PD1-H5229). Рекомбинантный белок PD-1 человека (25-167) с Fc-меткой на С-конце также был приобретен у AcroBiosystems (PD1-H5257). Белки PD-L1 и PD-1 разводили в буфере для анализа и в лунку планшета добавляли 10 мкл. Планшеты центрифугировали и белки предварительно инкубировали с ингибиторами в течение 40 минут. За инкубацией следовало добавление 10 мкл буфера для детектирования HTRF, дополнительно содержащего меченное криптатом европия антитело против IgG человека, специфическое к Fc (PerkinElmer-AD0212) и анти-His антитело, сопряженное с SureLight®-Аллофикоцианином (APC, PerkinElmer-AD0059H). После центрифугирования планшет инкубировали при 25 °С в течение 60 минут, а затем считывали на

планшетном ридере PHERAstar FS (соотношение 665 нм/620 нм). Конечные концентрации в анализе составляли – 3 нМ PD1, 10 нМ PD-L1, 1 нМ антитела против IgG человека, меченного европием, и 20 нМ анти-His антитела, сопряженного с Аллофикоцианином. Определение IC_{50} проводили путем апроксимации кривой процента контрольной активности от логарифма концентрации ингибитора с применением программного обеспечения GraphPad Prism 5.0.

Пример 2A: Анализ димеризации PD-L1 методом гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF)

Анализы димеризации проводили в стандартном черном 384-луночном полистирольном планшете в конечном объеме 20 мкл. Соединения для анализа разбавляли в ДМСО и добавляли в лунки планшета перед добавлением других компонентов реакции. Конечная концентрация испытуемых соединений составляла 10 мкМ, а ДМСО составляла 1%. Анализы проводили при 25 °C в ФСБ (pH 7,4) с добавлением 0,05% Полисорбата-20 и 0,1% БСА. Рекомбинантный белок PD-L1 человека (19-238) с гистидиновой меткой на C-конце был приобретен у AcroBiosystems (PD1-H5229). Рекомбинантный белок PD-L1 человека (19-239) с Fc-меткой на C-конце был приобретен у BPS Bioscience (№71104). Белки PD-L1 разводили в буфере для анализа, смешивали, и в лунку планшета добавляли 10 мкл. Планшеты центрифугировали и белки предварительно инкубировали с соединениями в течение 40 минут. За инкубацией следовало добавление 10 мкл буфера для детектирования HTRF, дополнительно содержащего антитело к IgG человека, меченное криптатом европия (PerkinElmer-AD0074), специфичный к Fc и антителу против гистидина, сопряженному с SureLight®-Аллофикоцианином (APC, PerkinElmer-AD0059H). Конечные концентрации в анализе составляли: 30 нМ PD-L1 (с Fc-меткой), 100 нМ PD-L1 (с гистидиновой меткой), 10 нМ антитела к IgG человека, меченного европием, и 200 нМ антитела против гистидина, сопряженного с Аллофикоцианином. После центрифугирования планшет инкубировали при 25 °C в течение 60 минут, а затем считывали на планшетном ридере PHERAstar FS (соотношение 665 нм/620 нм). Коэффициент димеризации рассчитывали на основании сигнала в присутствии соединения, деленного на сигнал в присутствии ДМСО.

Пример 3A: Анализы интернализации PD-L1

Эндоцитоз, или интернализацию PD-L1, измеряли двумя разными методами, один из которых прямой, а другой непрямой. В прямом

методе антитело против PD-L1, меченное pH-чувствительным флуорофором, инкубируют с клетками, экспрессирующими PD-L1. При интернализации и переносе комплекса антитело-PD-L1 в эндосомы с низким pH испускается флуоресценция. В непрямом методе количество PD-L1 клеточной поверхности измеряют с применением антитела против PD-L1 после инкубации с соединением для определения оставшегося неинтернализованного рецептора.

Прямой метод определения интернализации PD-L1

Для прямого измерения биотинилированные антитела против PD-L1 (BPS Biosciences), или Атезолизумаб, биотинилированный с 20-кратным избытком биотина с применением реагентов EZ-Link™ Сульфо-NHS-LC-Биотин (ThermoFisher), были помечены конъюгатом Авидина с pHrodo™ Red (Life Technologies). Эквимолярные растворы антител и pHrodo™ Red avidin (4,2 мкМ каждый) инкубировали на льду в течение 2 часов в темноте в буфере, состоящем из 40 мМ Трис-HCl, pH 8,0, 110 мМ NaCl, 2,2 мМ KCl, 20% глицерина и 1% бычьего сывороточного альбумина. Данную смесь центрифугировали в течение 1 минуты при 1000 об/мин, и осветленный супернатант применяли в последующих анализах. В качестве изотипического контроля, биотинилированное IgG1k антитело человека (Ancell) помечали с применением такого же протокола. Для анализа, 2×10^5 клеток CHO-PD-L1 (Promega) высевали в каждую лунку 6-луночного планшета для культуры ткани в 2 мл среды F-12 с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (ФБС), 200 мкг/мл гидромицина и 250 мкг/мл генетицина. Клетки прикреплялись в течение 24 часов, а затем к клеткам добавляли 40 нМ комплекса анти-PD-L1-биотин/pHrodo-Avidin, Атезолизумаб/pHrodo-Avidin или IgG-биотин/pHrodo-Avidin и оставляли для инкубации при 37 °C в течение 5-16 часов. Клетки дважды промывали ФСБ (без Mg, Ca) и собирали с применением неферментативного буфера для снятия (10 мМ Трис (pH 7,5), 140 мМ NaCl, 1 мМ ЭДТА), собирали центрифугированием и ресуспендировали в 400 мкл ФСБ. Клетки анализировали с помощью проточной цитометрии, и интернализованный комплекс антитело-рецептор детектировали с применением проточного цитометра C6 Accuri (возбуждение лазером 488 нм и излучение собирали с помощью полосового фильтра 585/40). Не было обнаружено разницы между контрольным IgG и Атезолизумабом, демонстрируя, что Атезолизумаб не вызывает интернализации PD-L1.

Непрямой метод определения интернализации PD-L1

В непрямом анализе PD-L1 клеточной поверхности детектируют с помощью флуоресцентно меченых антител против PD-L1 (CD274). 2×10^5 клеток CHO-PD-L1 высевали в каждую лунку 6-луночного планшета для культуры ткани в 2 мл среды F-12 с добавлением 10% ФБС, 200 мкг/мл гидромицина и 250 мкг/мл генетицина, и оставляли на 24 часа для прикрепления. Через 24 часа испытуемые соединения добавляли в виде растворов в ДМСО до конечной концентрации 1 мкМ, и равный объем ДМСО добавляли в контрольные лунки. Клетки инкубировали в присутствии соединения в течение 16 часов при 37 °C, 5% CO2. Перед анализом клетки дважды промывали 1 мл ФСБ без Ca и Mg и выделяли 1 мл лифтингового буфера (10 мМ Трис, 140 мМ NaCl, 1 мМ ЭДТА). Собранные клетки окрашивали антителом мыши против CD274 человека, конъюгированным с ФЭ, в соответствии с инструкциями производителя: BD Pharmigen №557924 Клон MIH1 (20 мкл Ат на 100 мкл буфера для окрашивания на основе БСА) или eBioscience №12-5983 Клон MIH1 (2 мкл на 100 мкл буфера для окрашивания на основе БСА). Клетки инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут, защищая от света, дважды промывали ФСБ без Ca, Mg и ресуспендировали в 400 мкл ФСБ. Связывание антител детектировали с помощью проточной цитометрии с применением прибора Accuri C6. Клетки, окрашенные антителами изотипического контроля, применяли в качестве отрицательного контроля. Чтобы проверить, что отсутствие окрашивания PD-L1 клеточной поверхности не было связано с ингибированием связывания детектирующего антитела с помощью тестируемого изделия, применяли методику кислотной промывки. После 16 часов инкубации в присутствии соединения или антитела против PD-L1, оставшееся, не интернализованное соединение или антитело удаляли с поверхности клетки, применяя свежеприготовленный ледяной кислотный буфер для снятия (DMEM/0,2% БСА, pH 3,5). Клетки промывали таким образом три раза по 5 минут каждый на качающейся платформе. Затем очищенные клетки трижды промывали охлажденным на льду ФСБ в течение 5 минут каждый при легком встряхивании, собирали с помощью лифтингового буфера и окрашивали антителами мыши против CD274 человека, конъюгированными с ФЭ, как описано.

Для непрямого метода определения интернализации PD-L1 с применением клеточной линии рака молочной железы MDA-MB231 методика анализа была такой же, как описано для клеток CHO-PD-L1, со следующими изменениями. 2×10^5 клеток MDA-MB231 высевали в каждую лунку 6-луночного планшета для культуры ткани в 2 мл

среды RPMI1640 с добавлением 10% ФБС. После обработки соединением в течение 16 часов клетки обрабатывали буфером для стрипирования (DMEM/0,2% БСА, pH 3,5) перед окрашиванием антителами против CD274, как описано.

Непрямой анализ цельной крови

Для определения интернализации PD-L1 в цельной крови человека инкубировали нормальную кровь человека (Biological Specialty Corp, Колмар, Пенсильвания) в присутствии или в отсутствие диапазона концентраций тестируемых соединений и 1 нг/мл интерферона гамма человека (R&D Systems Inc. Миннеаполис, Миннесота) в 96-луночном круглодонном планшете (Corning, Корнинг, Нью-Йорк) в течение 18 часов при 37 °C. Затем кровь переносили в 96-луночный «2 мл Блок для Анализа» (Corning, Корнинг, Нью-Йорк) и окрашивали PD-L1 (MIH1, eBioscience; или BD Biosciences, Сан-Хосе, Калифорния), CD14 (Life Technologies, Карлсбад, Калифорния) в течение 30 минут в темноте при комнатной температуре. Цельная кровь/эритроциты лизировали/фиксировали (буфер для лизиса BD Biosciences) в течение 5 минут при 37 °C в темноте, а затем центрифугировали при 1600 об/мин в течение 5 минут, и клетки переносили в 96-луночные круглодонные планшеты (Corning). Клетки гейтировали на CD14+ (BD Biosciences) и экспрессию PD-L1 определяли по средней интенсивности флуоресценции (СИФ) (BD LSRFortessa™ X-20). Определение IC_{50} проводили путем апроксимации кривой процента ингибирования соединением от логарифма концентрации указанного соединения с применением программного обеспечения GraphPad Prism 7.0.

Пример 4A: Результаты анализов связывания, димеризации и интернализации

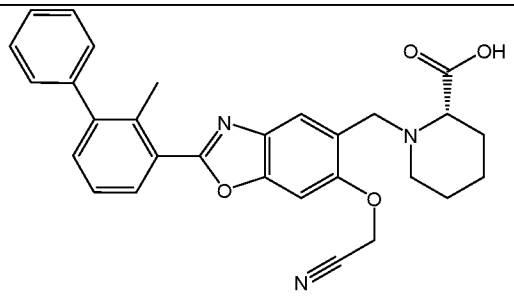
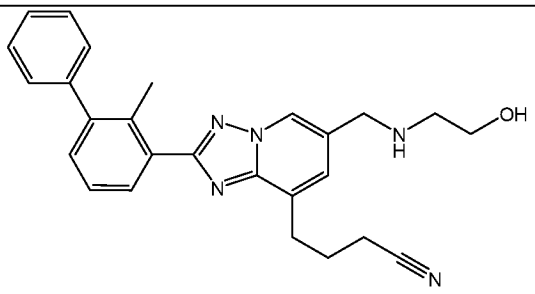
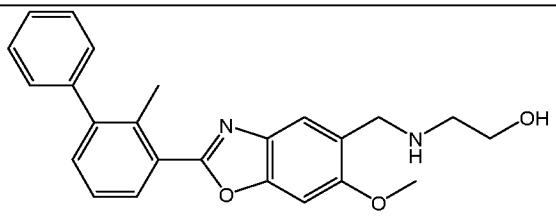
Несколько соединений оценивали в каждом из анализов (в анализе связывания PD-1/PD-L1 Alphascreen (Пример 1A), анализе димеризации PD-L1 (Пример 2A), непрямом анализе интернализации CHO/PD-L1 (Пример 3A), непрямом анализе интернализации PD-L1 в цельной крови (Пример 3A) и анализе интернализации с применением клеточной линии рака молочной железы MDA-MB231 (Пример 3A). Соединения, описанные в данном документе, также оценивали в анализе связывания HTRF PD-1-PD-L1 (Пример 1B). Границы диапазонов значений, наблюдаемых в каждом из анализов, показаны в Таблице 1. Результаты, полученные для испытуемых соединений, показаны в Таблице 2, Таблице 3 и Таблице 4.

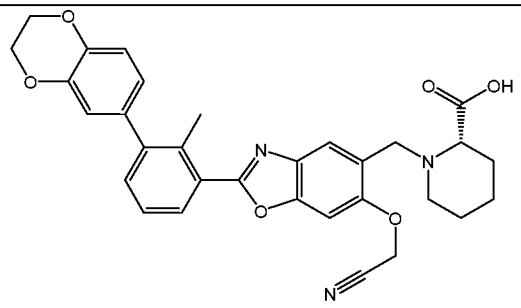
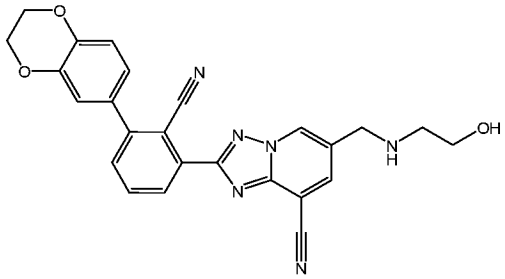
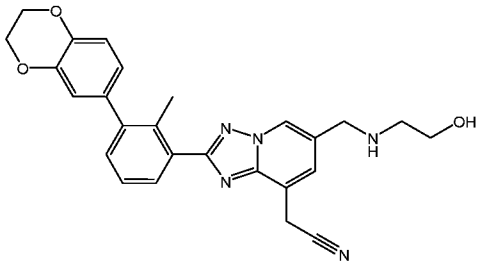
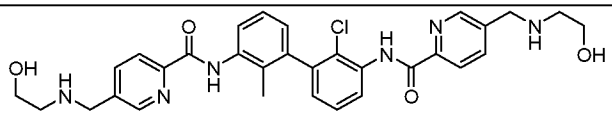
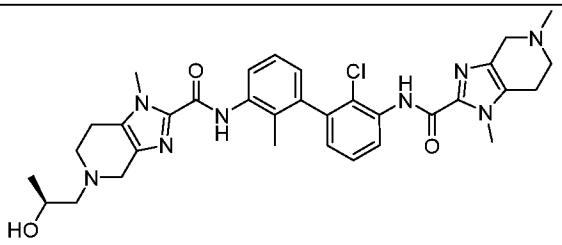
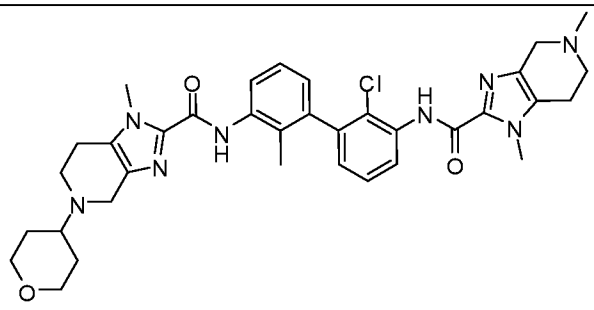
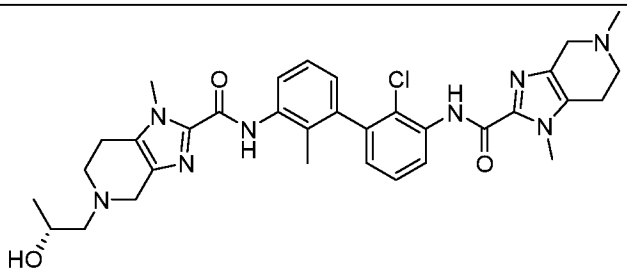
Таблица 1

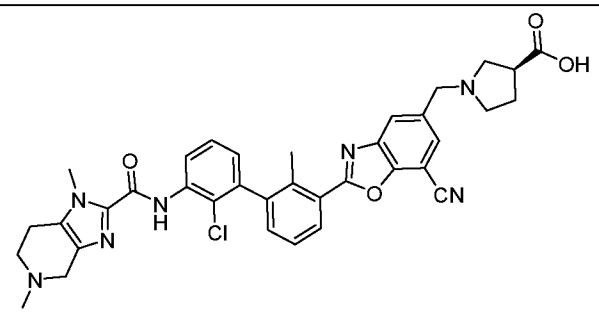
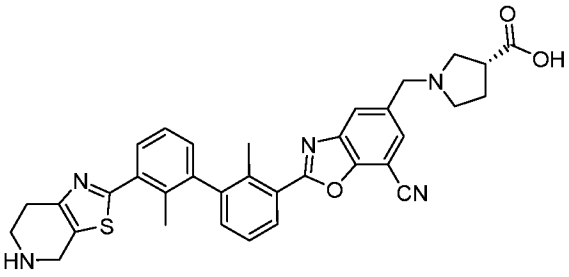
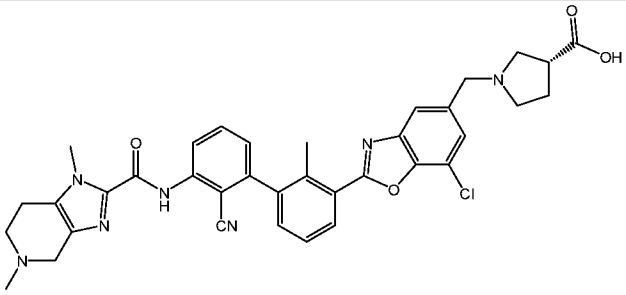
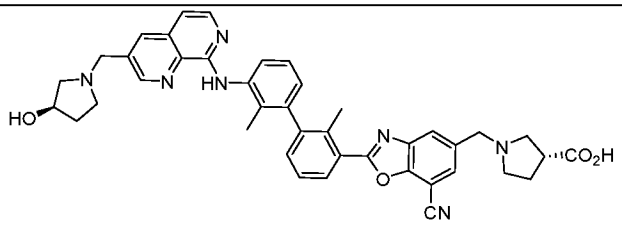
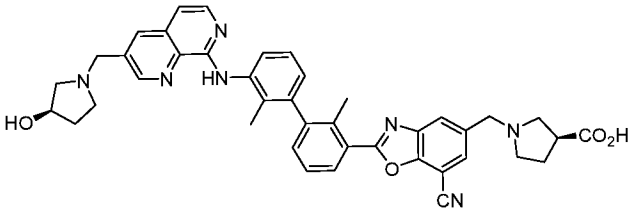
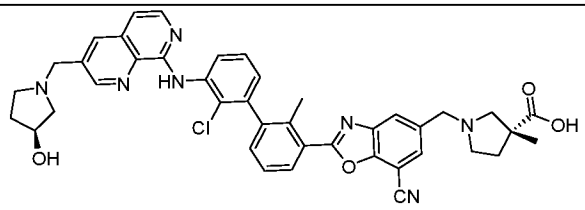
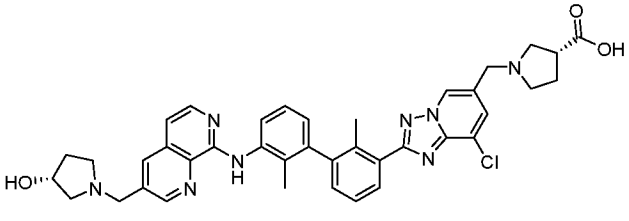
Границы	+	++	+++	++++
PD-1-PD-L1 Связывание IC_{50} (нМ) (Alphascreen)	<= 0,1 нМ	> 0,1 до <=1 нМ	> 1 нМ	
PD-1-PD-L1 Связывание IC_{50} (нМ) (HTRF)	<= 10 нМ	> 10 до < = 100		
Коэффициент димеризации PD-L1	>=1,88 до <=2,16	>=1,75 до <1,88 или >2,16 до <=2,29	<1,75 или > 2,29	
Непрямой анализ интернализации PD-L1 с применением клеток CHO-PD-L1	> 90% интернализовано	<= 90% интернализовано		
Непрямой анализ интернализации PD-L1 с применением клеток MDA-MB231 IC_{50} (нМ)	<10 нМ	>=10 нМ до <100 нМ	>=100 нМ до <=500 нМ	> 500 нМ
Интернализация PD-L1 в цельной крови	<100 нМ	>=100 нМ до <1000 нМ	>=1000 нМ до <=5000 нМ	>5000 нМ

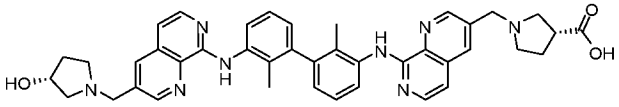
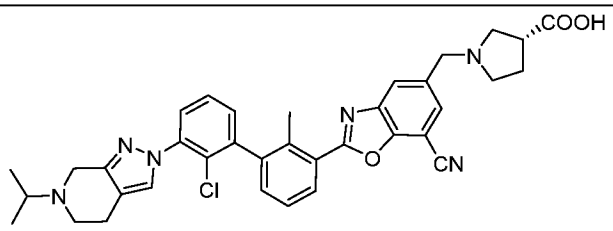
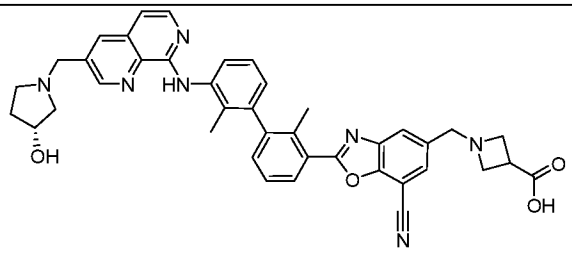
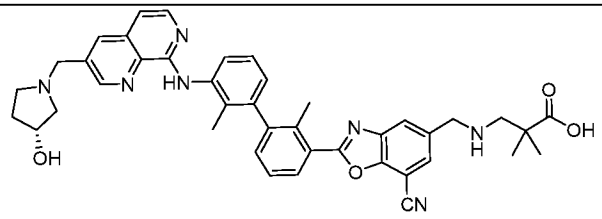
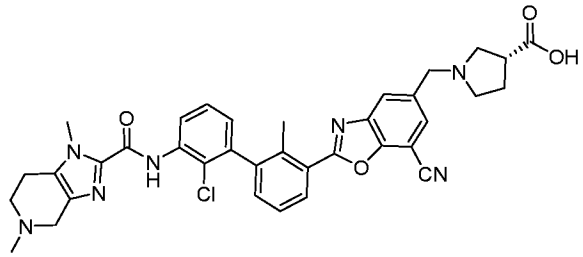
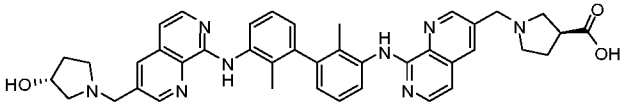
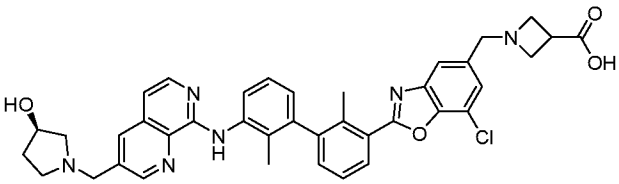
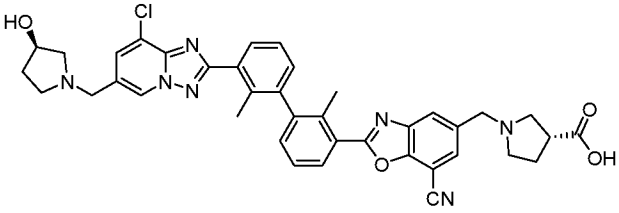
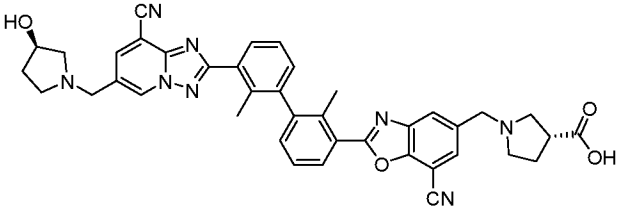
IC_{50} (нМ)				

Таблица 2

Соед.	Формула	PD-1- PD-L1 Связывание IC_{50} (нМ) (Alphascreen)	Димеризация PD-L1 отношение Соед./ДМСО	Непрямой анализ интернализации PD-L1 с применением клеток CHO-PD-L1	Интернализация PD-L1 в цельной Крови IC_{50} (нМ)
1		++	+++	++	++++
2		+++	+++	++	++++
3		+++	+++	++	++++

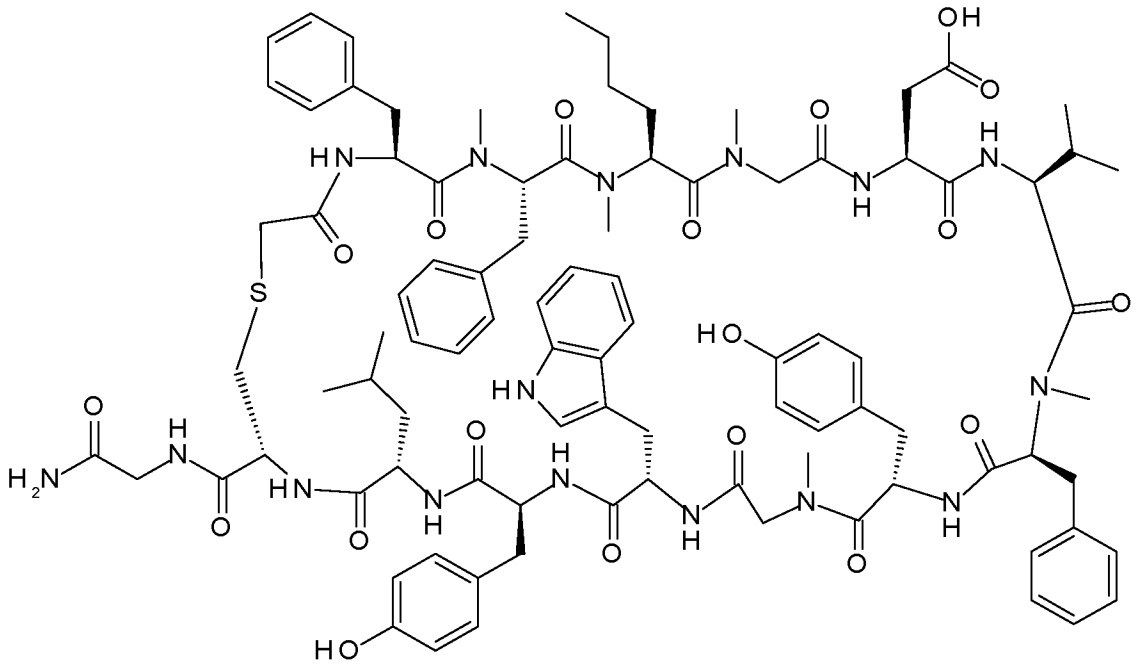
4		++	+++	++	++++
5		+++	+++	++	++++
6		+++	+++	++	++++
7		+	+	+	+
8		++	+	+	+
9		++	+	+	+
10		++	+	+	+

11		+	++	+	+
12		++	++	+	++
13		++	++	+	++
14		++	++	+	+
15		++	+	+	++
16		++	+	+	++
17		++	++	+	++

18		++	+	+	++
19		++	+	+	++
20		++	+	+	++
21		++	+	+	++
22		++	++	+	+
23		++	+	+	++
24		++	+	+	++
25		++	+	+	+++
26		++	+	+	++

27	***	+++	+++	++	НД

*** Формула соединения 27:



,

см. WO 2014/151634, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

Таблица 3

Номер Примера Соединения	PD-1-PD-L1 Связывание IC_{50} (нМ) (HTRF)
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	+
27	+

28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+

Таблица 4

Соединение из Таблицы 2	Непрямой анализ интернализации PD-L1 с применением клеток MDA-MB231 IC_{50} (нМ)
7	+
8	+
9	+
10	+

11	+
12	++
13	++
14	+
15	+
16	++
17	+++
18	+
19	++++
20	+
21	++
22	+
23	++
24	++
25	++
26	++

Пример 5A: Влияние антител на интернализацию PD-L1

В дополнение к малым молекулам, описанным в качестве ингибиторов PD-1-PD-L1, также было испытано моноклональное антитело, описанное в качестве ингибитора PD-1-PD-L1. Атезолизумаб представляет собой полностью гуманизированное, сконструированное моноклональное антитело изотипа IgG1 против PD-L1. Атезолизумаб тестировали прямым методом для оценки интернализации PD-L1, описанным в Примере 3A. В качестве контроля применяли коммерчески доступное средство – антитело против PD-L1 (BPS Biosciences). Известно, что данное антитело против PD-L1 вызывает интернализацию. Атезолизумаб тестировали по сравнению с антителом против PD-L1, чтобы определить, будет ли он также вызывать интернализацию PD-L1. На Фигуре 1 показаны результаты интернализации. Антитело против PD-L1 приводит к увеличению средней флуоресценции относительно контрольного IgG, что свидетельствует об интернализации. Атезолизумаб не вызывает сдвига интенсивности относительно контрольного антитела IgG. Данные результаты демонстрируют, что данное антитело против PD-L1 приводит к интернализации PD-L1, а Атезолизумаб не приводит к интернализации PD-L1.

Тест включал инкубацию 40 нМ комплекса Атезолизумаб/pHrodo-Avidin с клетками CHO/PD-L1 в течение 5 или 16 часов. Анализ FACS выполняли, как описано в прямом методе, с измерением интернализации по увеличению флуоресценции, которое оценивали по смещению кривой вправо относительно контроля IgG (3). На Фигуре 1 показана флуоресценция PD-L1 – по оси X в LOG10 шкале. Не наблюдалось различий между контролем IgG (Кривая 3) и Атезолизумабом (Кривая 2), что свидетельствует о том, что Атезолизумаб не вызывает интернализации PD-L1.

Пример 6A: Анализ интерферона гамма в цельной крови

Для определения увеличения Интерферона гамма в цельной крови инкубируют нормальную кровь человека (Biological Specialty Corp, Колмар, Пенсильвания), разведенную 1/10 в среде AIM-V (Life Technologies), в присутствии или в отсутствие диапазона концентраций тестируемых соединений и 5 нг/мл *Стафилококкового энтеротоксина B* (Toxin Technologies, Сарасота, Флорида) в 96-луночном U-образном планшете для культивирования тканей (Corning) в течение 3 дней при 37 °C. Планшеты центрифугируют при 1400 об/мин в течение 5 минут, и супернатанты собирают и тестируют на присутствие интерферона гамма в коммерческом наборе ИФА для интерферона гамма (R&D Human IFN-γ Quantikine ELISA (R&D Systems, Миннеаполис, Миннесота).

Пример 7A: Модели животных

Исследования по оценке фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности проводят на мышах, которым привиты клетки CD34+ человека, и мышах, выведенных для экспрессии молекул контрольных точек человека. Обе доклинические модели были подтверждены утвержденными терапевтическими средствами, нацеленными на ось PD-1:PD-L1.

Гуманизированные CD34+ мыши

Гуманизированных CD34+ мышей широко применяли для изучения иммунологической онкологии, инфекционных заболеваний и исследования отторжения трансплантата. Вкратце, мыши NSG с ослабленным иммунитетом (NOD scid IL2Rg^{null}; Jackson Laboratory) получают полное облучение организма для истощения существующих клеток костного мозга. Затем им прививают стволовые клетки человека CD34+, полученные из пуповинной крови, для создания полностью человеческой иммунной системы в течение 12-14 недель. Альтернативные мышиные штаммы также могут быть применены для улучшения приживления стволовых клеток и усиления развития

клеток миелоидной линии, которые являются основными иммунными клетками хозяина, экспрессирующими PD-L1. Например, мыши NSG-SGM3 были выведены для получения цитокинов человека (SCF, IL-3 и GM-CSF), которые обеспечивают полную дифференцировку миелоидной линии [Jackson Laboratory]. Полученные из клеток модели ксенотрансплантата отбирают на основе экспрессии PD-L1 опухоли и хозяина, а также их реакции на лечение антителом против PD-L1. Интернализация PD-L1, индуцированная малыми молекулами, нацеленными на PDL1, является основным фармакодинамическим биомаркером и определяется путем измерения остаточной экспрессии PD-L1 как в опухолевых клетках, так и в иммунных клетках хозяина.

Мыши с нокином молекул контрольных точек человека

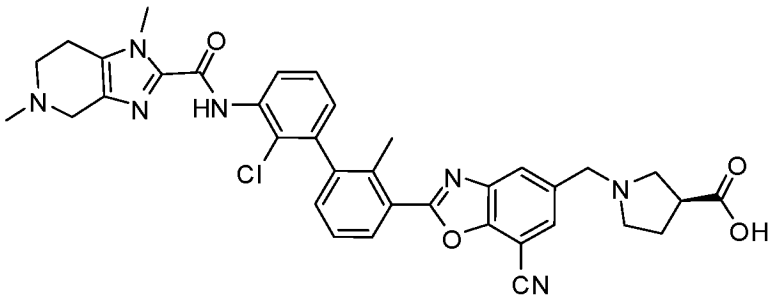
Химерные модели человека и мыши были разработаны для обеспечения возможности связывания специфических для человека антител с белком человека при применении полностью интактной иммунной биологии мыши. Данный подход применяют для оценки малых молекул, нацеленных на PDL1. С такой целью соответствующий внеклеточный домен гена человека интегрируют в локус гена мыши с помощью гомологичной рекомбинации («нокин»). Например, модель HuGEMM для PD-1 и PDL1 использует линию человека с нокином PD-1, в которую прививают клеточную линию рака толстой кишки мыши MC38, рекомбинантно экспрессирующую PD-L1 человека [HuCELL; Crown Bioscience]. Животных с двойным нокином PD-L1 и PD-1 человека с прививкой MC38-huPD-L1 разработали и применяют для оценки интернализации PD-L1, индуцированной малыми молекулами, нацеленными на PD-L1, как в опухолевых клетках, так и в иммунных клетках хозяина.

Пример 8A: Синтез Типичных Соединений

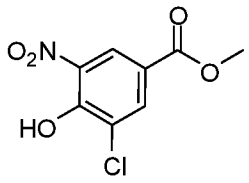
Соединения по данному изобретению, включая их соли, могут быть получены с применением известных методов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных путей синтеза. Синтез типичных соединений приведен в данном документе.

Пример 1

(*S*)-1-((2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

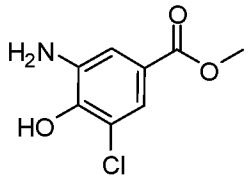


Стадия 1: метил 3-хлор-4-гидрокси-5-нитробензоат



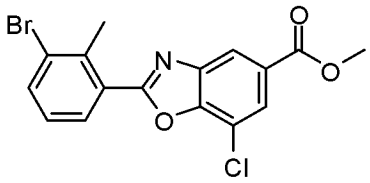
К раствору метил 3-хлор-4-гидроксибензоата (Alfa Aesar, №A512389: 10,0 г, 53,6 ммоль) в уксусной кислоте (20,0 мл, 352 ммоль) по каплям добавляли смесь уксусной кислоты (20,0 мл, 352 ммоль) и азотной кислоты (4,72 мл, 112 ммоль) при 0 °C. Затем ледяную баню удалили и густую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем равный объем воды добавили к реакционной суспензии при 0 °C. Смесь фильтровали и промывали холодной водой. Полученное желтое твердое вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_8H_7ClNO_5$ $(M+H)^+$: m/z=232,0; найдено 232,0.

Стадия 2: метил 3-амино-5-хлор-4-гидроксибензоат



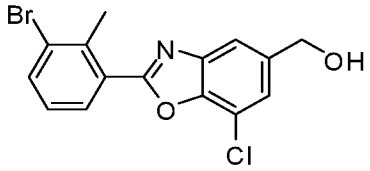
Метил 3-хлор-4-гидрокси-5-нитробензоат (2,08 г, 8,98 ммоль) гидрировали при атмосферном давлении водорода с использованием палладия на угле (10% мас., 0,57 г, 0,539 ммоль) в этилацетате (15 мл) в течение 1 часа. Полученную суспензию фильтровали через слой целита Celite®, промывали этилацетатом, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (элюирование смесью MeOH/ДХМ 0%-10%). ЖХ-МС рассчитано для $C_8H_9ClNO_3$ $(M+H)^+$: m/z=202,0; найдено 202,0.

Стадия 3: метил 2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-карбоксилат



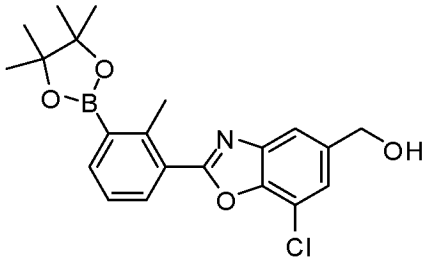
Смесь метил 3-амино-5-хлор-4-гидроксибензоата (1,04 г, 5,16 ммоль), 3-бром-2-метилбензальдегида (AstaTech, №52940: 0,98 г, 4,92 ммоль) в EtOH (25 мл) помещали во флакон и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем смесь упаривали. Остаток повторно растворяли в метиленхлориде (25 мл) и добавляли дихлордицианохинон (1,12 г, 4,92 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом и промывали водным раствором $Na_2S_2O_3$ и раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат упаривали. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{16}H_{12}BrClNO_3$ $(M+H)^+$: m/z=380,0, 382.0; найдено 379,9, 381,9.

Стадия 4: (2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метанол



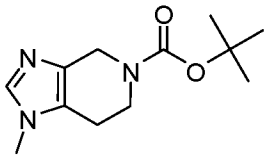
К раствору метил 2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-карбоксилата (395,0 мг, 1,04 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) по каплям добавляли гидрид диизобутилалюминия в ДХМ (1,0 М, 2,08 мл, 2,08 ммоль) при -78 °C. Смесь медленно нагревали до 0 °C. Затем смесь гасили EtOAc и ДХМ с последующим добавлением водного раствора соли Рошеля. Смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$ перед фильтрованием через тонкий слой Celite® для удаления твердых веществ. Фильтрат упаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюирование 0-5% MeOH/ДХМ) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{15}H_{12}BrClNO_2$ $(M+H)^+$: m/z=352,0, 354.0; найдено 352,0, 354,0.

Стадия 5: (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанол



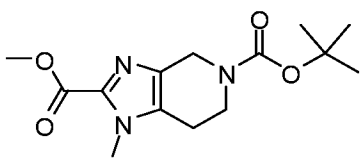
Смесь (2-(3-бром-2-метилфенил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метанола (113 мг, 0,322 ммоль), бис(пинаколато)дибора (98 мг, 0,386 ммоль), аддукта дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) с дихлорметаном (26,3 мг, 0,032 ммоль) и безводного ацетата калия (79 мг, 0,804 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) продували азотом и затем перемешивали при 110 °C в течение 2 часов. Неочищенный продукт разбавляли ДХМ и затем фильтровали через Celite®. Фильтрат упаривали, и полученный остаток очищали флэш-хроматографией (элюирование EtOAc/гексан, 0-40%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{24}BClNO_4$ $(M+H)^+$: m/z=400,1; найдено 400,2.

Стадия 6: трет-бутил 1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Раствор 1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридина (Accela, кат.№SY032476: 2,0 г, 14,58 ммоль) и $(Boc)_2O$ (3,38 мл, 14,58 ммоль) в дихлорметане (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{12}H_{20}N_3O_2$ $(M+H)^+$: m/z=238,2; найдено 238,2.

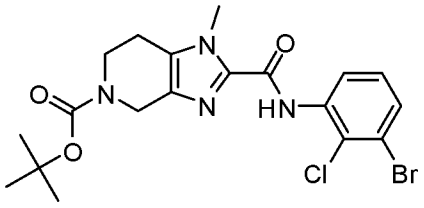
Стадия 7: 5-трет-бутил-2-метил 1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2,5(4H)-дикарбоксилат



н-Бутиллитий в гексане (2,5 М, 7,00 мл, 17,49 ммоль) добавляли к холодному (-78 °C) раствору *трет*-бутил 1-метил-

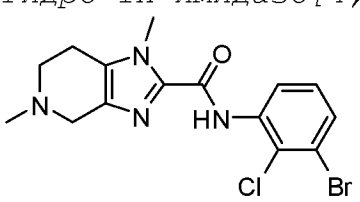
1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (неочищенный продукт со *Стадии 6*) в тетрагидрофуране (60,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 10 минут перед добавлением метилхлорформиата (1,7 мл, 21,9 ммоль). После перемешивания при -78 °C в течение 30 минут, реакцию гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 100% этилацетатом в гексане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{14}H_{22}N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z=296,2; найдено 296,3.

Стадия 8: трет-бутил 2-((3-бром-2-хлорфенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Трет-бутоксид калия в ТГФ (1,0 М, 3,39 мл, 3,39 ммоль) добавляли к раствору 5-трет-бутил-2-метил 1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2,5(4H)-дикарбоксилата (500 мг, 1,69 ммоль) и 3-бром-2-хлоранилина (Astatech, кат.№CL9068; 348 мг, 1,69 ммоль) в тетрагидрофуране (12,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в гексане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{23}BrClN_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z=469,1; найдено 469,1.

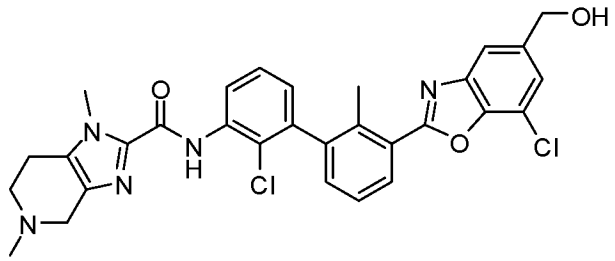
Стадия 9: N-(3-бром-2-хлорфенил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



Раствор *трет*-бутил 2-((3-бром-2-хлорфенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (300 мг, 0,64 ммоль) в трифторуксусной кислоте (0,2 мл) и дихлорметане (0,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в

течение 1 часа. Растворитель выпаривали и остаток растворяли в ТГФ (1,0 мл). Последовательно добавляли 37% мас. формальдегид в воде (0,48 мл, 6,39 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (406 мг, 1,92 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{15}H_{17}BrClN_4O$ $(M+H)^+$: m/z=383,0; найдено 383,0.

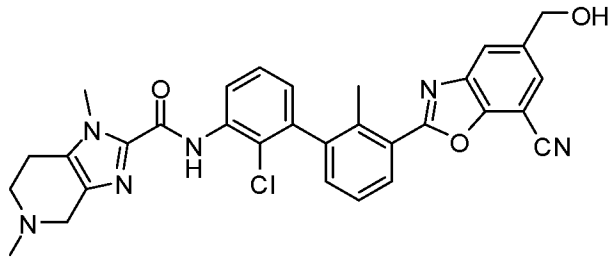
Стадия 10: N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



В смесь N-(3-бром-2-хлорфенил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамида (150 мг, 0,391 ммоль), (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Стадия 5: 188 мг, 0,469 ммоль) и дихлор[1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]палладия (II) (17,7 мг, 0,023 ммоль) в t-BuOH (5 мл) добавляли карбонат цезия (255 мг, 0,782 ммоль) и несколько капель воды. Реакционную смесь продували азотом и затем перемешивали при 100 °C в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 10% метанолом в ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{30}H_{28}Cl_2N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z=576,2; найдено 576,1.

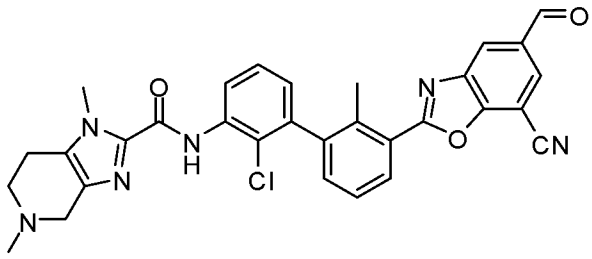
Стадия 11: N-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-

карбоксамид



Смесь N-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамида (140 мг, 0,24 ммоль), tBuXPhos Pd G3 (19,3 мг, 0,024 ммоль), калия гексацианоферрата (II) тригидрата (103 мг, 0,24 ммоль) и калия ацетата (4,8 мг, 0,049 ммоль) в 1,4-диоксане (3,0 мл)/воде (3,0 мл) продували азотом и затем перемешивали при 100 °C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=567,2; найдено 567,2.

Стадия 12: N-(2-хлор-3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



К перемешиваемому раствору N-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамида (140,0 мг, 0,247 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (207 мг, 2,47 ммоль) и периодинан Десса-Мартина (157 мг, 0,370 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток использовали на следующей стадии непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{26}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=565,2; найдено 565,1.

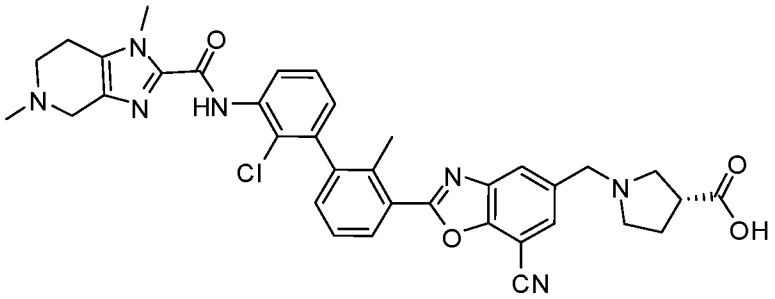
Стадия 13: (S)-1-((2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-

тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

К раствору N-(2-хлор-3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамида (65 мг, 0,115 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли (S)-пирролидин-3-карбоновую кислоту (66,2 мг, 0,575 ммоль) и DIEA (0,161 мл, 0,920 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (73,1 мг, 0,345 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем упаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (pH=2, MeCN/вода с ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{35}ClN_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z=664,2; найдено 664,2.

Пример 2

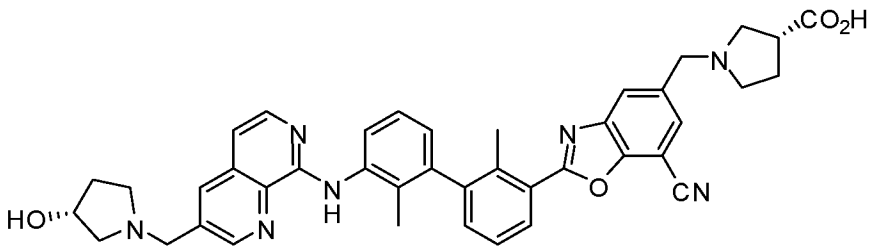
(*R*)-1-((2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



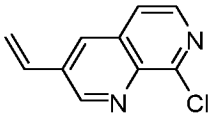
Данное соединение получали с применением методики, аналогичной описанной для Примера 1, с заменой (*S*)-пирролидин-3-карбоновой кислоты на (*R*)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 13. Его очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, pH=2 (MeCN/вода с ТФА) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{35}ClN_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z=664,2; найдено 664,3.

Пример 3

(*R*)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(((*R*)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

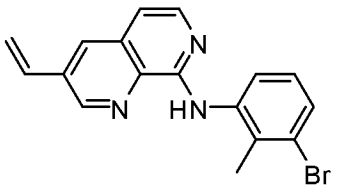


Стадия 1: 8-хлор-3-винил-1,7-нафтиридин



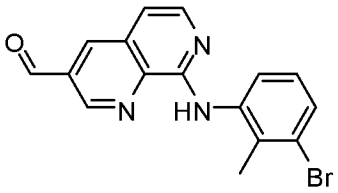
Смесь 3-бром-8-хлор-1,7-нафтиридина (PharmaBlock, кат.№PBLJ2743: 1221 мг, 5,01 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (927 мг, 6,02 ммоль), карбоната натрия (1329 мг, 12,54 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (290 мг, 0,25 ммоль) в *трет*-бутаноле (12 мл) и воде (12 мл) продували азотом и герметизировали. Перемешивали при 90 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{10}H_8ClN_2$ $(M+H)^+$: m/z=191,0; найдено 191,0.

Стадия 2: N-(3-бром-2-метилфенил)-3-винил-1,7-нафтиридин-8-амин



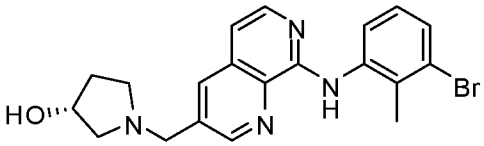
Смесь 3-бром-2-метиланилина (139 мг, 0,74 ммоль), 8-хлор-3-винил-1,7-нафтиридина (142 мг, 0,74 ммоль) и HCl в диоксане (4,0 М, 186 мкл, 0,74 ммоль) в *трет*-бутаноле (3,7 мл) нагревали при 130 °C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ДХМ. Реакцию гасили водным раствором $NaHCO_3$, экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат упаривали. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{15}BrN_3$ $(M+H)^+$: m/z=340,0; найдено 340,1.

Стадия 3: 8-(3-бром-2-метилфениламино)-1,7-нафтиридин-3-карбальдегид



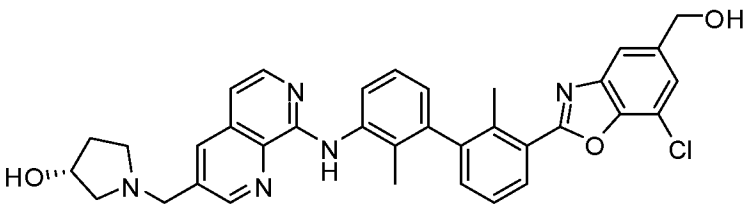
В колбу помещали N-(3-бром-2-метилфенил)-3-винил-1,7-нафтиридин-8-амин (281 мг, 0,826 ммоль), магнитный якорь, 1,4-диоксан (6,2 мл) и воду (2,0 мл). К данной суспензии добавляли тетраоксид осмия (4% мас. в воде, 324 мкл, 0,041 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли периодат натрия (883 мг, 4,13 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия. Затем смесь экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{16}H_{13}BrN_3O$ $(M+H)^+$: m/z=342,0; найдено 342,0.

Стадия 4: (R)-1-((8-(3-бром-2-метилфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ол



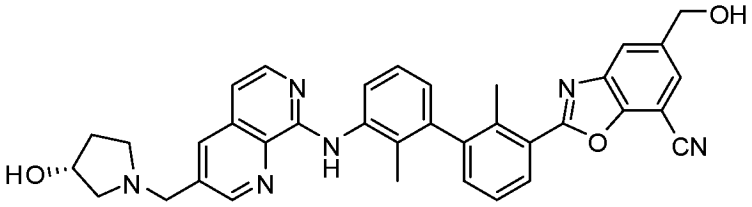
Смесь 8-((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-карбальдегида (102 мг, 0,298 ммоль) и (*R*)-пирролидин-3-ола (51,9 мг, 0,596 ммоль) в ДХМ (1490 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (95 мг, 0,447 ммоль) и уксусную кислоту (25,0 мкл, 0,447 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водным раствором NH_4OH, затем экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли и сушили над $MgSO_4$, затем фильтровали. Фильтрат упаривали и использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{22}BrN_4O$ $(M+H)^+$: m/z=413,1; найдено 413,1.

Стадия 5: (R)-1-((8-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ол



Смесь (*R*)-1-((8-((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ола (419 мг, 1,01 ммоль), (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Пример 1, Стадия 5: 611 мг, 1,12 ммоль), карбоната натрия (269 мг, 2,53 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (117 мг, 0,101 ммоль) в воде (1,7 мл) и 1,4-диоксане (8,4 мл) продували N_2 и затем перемешивали при 100 °C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и затем промывали H_2O. Органический слой сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат упаривали с получением неочищенного остатка, который очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 15% MeOH/ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{33}ClN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z=606,2; найдено 606,4.

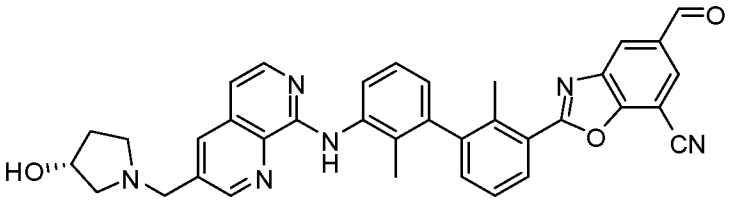
Стадия 6: (R)-5-(гидроксиметил)-2-(3'-(3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил



Смесь (*R*)-1-((8-((3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ола (79 мг, 0,13 ммоль), [(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) метансульфоната (10,4 мг, 0,013 ммоль), калия гексацианоферрата (II) тригидрата (55,1 мг, 0,130 ммоль) и ацетата калия (2,6 мг, 0,026 ммоль) в 1,4-диоксане (650 мкл) и воде (650 мкл) перемешивали и нагревали при 100 °C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой, экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$ и затем фильтровали. Фильтрат упаривали. Неочищенный продукт очищали

колоночной хроматографией (0-8% MeOH в ДХМ) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{33}N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=597,3; найдено 597,2.

Стадия 7: (R)-5-формил-2-(3'-(3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил



Суспензию (*R*)-5-(гидроксиметил)-2-(3'-((3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрила (72 мг, 0,12 ммоль) и диоксида марганца (231 мг, 2,65 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) перемешивали при 45 °C в течение 25 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через тонкий слой Celite® и затем упаривали, с получением неочищенного остатка, который использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{31}N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=595,2; найдено 595,2.

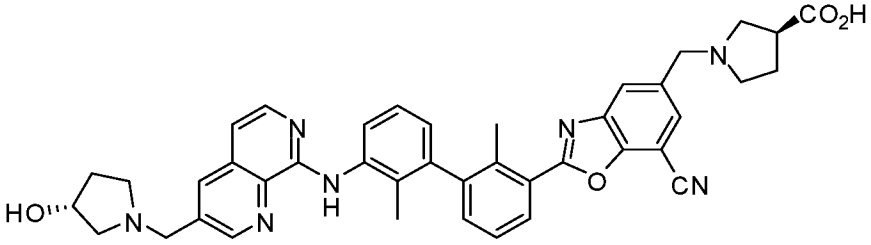
Стадия 8: (R)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Смесь (*R*)-5-формил-2-(3'-((3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрила (72 мг, 0,12 ммоль), (*R*)-пирролидин-3-карбоновой кислоты (27,9 мг, 0,242 ммоль) и триэтиламина (34 мкл, 0,24 ммоль) в ДХМ (800 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (38,5 мг, 0,182 ммоль) и уксусную кислоту (10,5 мкл, 0,18 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{41}H_{40}N_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z=694,3; найдено 694,3. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9.07 (s, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.40 (d, *J*=1.5 Гц, 1H), 8.25-8.10 (m, 3H), 8.04 (d, *J*=5.8 Гц, 1H), 7.59 (t, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.48

(dd, *J*=7.6, 1.4 Гц, 1H), 7.41 (t, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.23 (d, *J*=6.0 Гц, 1H), 7.06 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 4.86-4.36 (m, 5H), 3.88-3.00 (m, 9H), 2.49 (s, 3H), 2.42-2.15 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.02-1.80 (m, 2H).

Пример 4

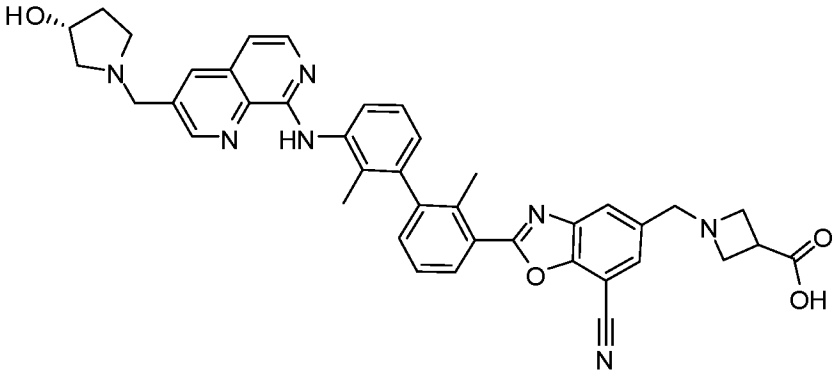
(*S*)-1-((7-циано-2-(3'-(3-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали с применением методик, аналогичных описанным для Примера 3, с заменой (*R*)-пирролидин-3-карбоновой кислоты на (*S*)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 8. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{41}H_{40}N_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z=694,3; найдено 694,3. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9.09 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (d, *J*=1.6 Гц, 1H), 8.20 (dd, *J*=8.0, 1.4 Гц, 1H), 8.17-8.06 (m, 2H), 8.01 (d, *J*=6.8 Гц, 1H), 7.59 (t, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.48 (dd, *J*=7.7, 1.4 Гц, 1H), 7.43 (t, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.24 (d, *J*=6.0 Гц, 1H), 7.09 (d, *J*=7.7 Гц, 1H), 4.82-4.37 (m, 5H), 3.77-3.06 (m, 9H), 2.50 (s, 3H), 2.43-1.82 (m, 4H), 2.06 (s, 3H).

Пример 5

(*R*)-1-((7-циано-2-(3'-(3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота

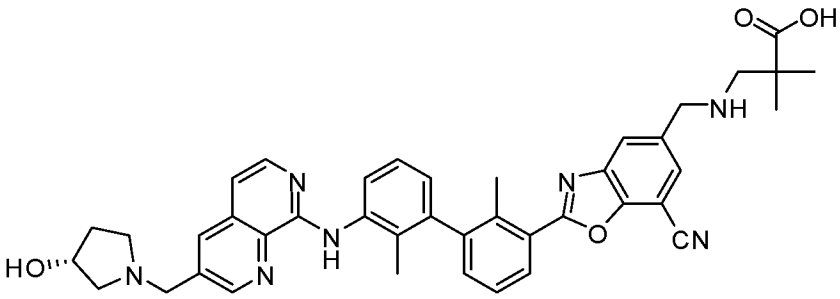


Данное соединение получали с применением методик,

аналогичных описанным для Примера 3, с заменой (*R*)-пирролидин-3-карбоновой кислоты на азетидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 8. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{38}N_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z=680,3; найдено 680,3.

Пример 6

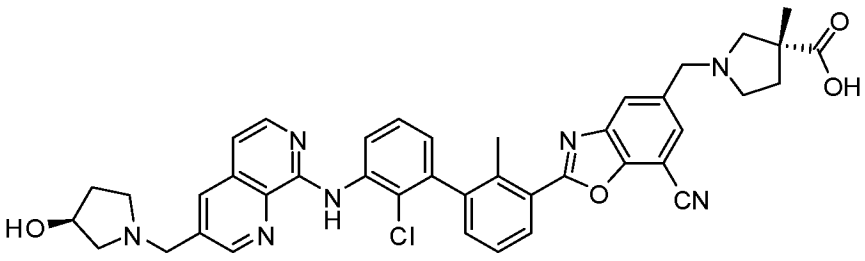
(*R*)-3-((7-циано-2-(3'-(3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метиламино)-2,2-диметилпропановая кислота



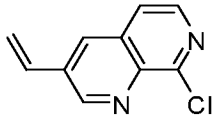
Данное соединение получали с применением методик, аналогичных описанным для Примера 3, с заменой (*R*)-пирролидин-3-карбоновой кислоты на 3-амино-2,2-диметилпропановую кислоту на Стадии 8. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{41}H_{42}N_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z=696,3; найдено 696,3.

Пример 7

(*R*)-1-((2-(2'-хлор-3'-(3-(((*S*)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота

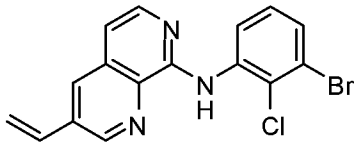


Стадия 1: 8-хлор-3-винил-1,7-нафтиридин



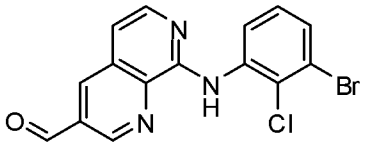
Смесь 3-бром-8-хлор-1,7-нафтиридина (PharmaBlock, кат.№PBLJ2743: 770 мг, 3,16 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (584 мг, 3,79 ммоль), карбоната натрия (838 мг, 7,91 ммоль) и *тетракис*(трифенилфосфин)палладия (0) (183 мг, 0,158 ммоль) в *трет*-бутаноле (8 мл) и воде (8 мл) дегазировали и герметизировали. Перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{10}H_8ClN_2$ $(M+H)^+$: m/z=191,0; найдено 191,0.

Стадия 2: N-(3-бром-2-хлорфенил)-3-винил-1,7-нафтиридин-8-амин



Смесь 3-бром-2-хлоранилина (Astatech, кат.№CL9068; 536 мг, 2,59 ммоль), 8-хлор-3-винил-1,7-нафтиридина (471 мг, 2,47 ммоль) и 4М HCl в диоксане (618 мкл, 2,47 ммоль) в *трет*-бутаноле (12,4 мл) нагревали при 120 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДХМ, затем гасили водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат упаривали. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{16}H_{12}BrClN_3$ $(M+H)^+$: m/z=360,0; найдено 360,0.

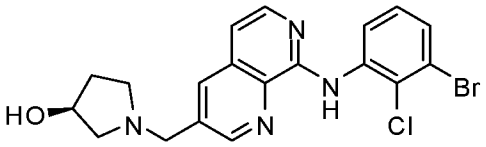
Стадия 3: 8-(3-бром-2-хлорфениламино)-1,7-нафтиридин-3-карбальдегид



К раствору N-(3-бром-2-хлорфенил)-3-винил-1,7-нафтиридин-8-амина (135 мг, 0,374 ммоль) в 1,4-диоксане (2,8 мл) и воде (0,9 мл) добавляли тетраоксид осмия (4% мас. в воде, 147 мкл, 0,019 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, затем добавляли периодат натрия (400 мг, 1,872 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором тиосульфата

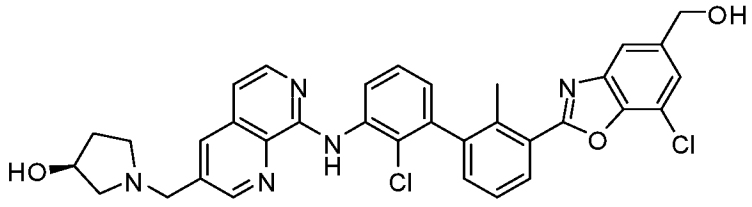
натрия. Затем смесь экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{15}H_{10}BrClN_3O$ $(M+H)^+$: m/z=362,0; найдено 362,0.

Стадия 4: (S)-1-((8-(3-бром-2-хлорфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ол



Смесь 8-((3-бром-2-хлорфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-карбальдегида (384 мг, 1,06 ммоль) и (*S*)-пирролидин-3-ола (185 мг, 2,12 ммоль) в ДХМ (5,3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (337 мг, 1,59 ммоль) и уксусную кислоту (91 мкл, 1,59 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водным раствором NH_4OH и экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли и сушили над $MgSO_4$, затем фильтровали. Фильтрат упаривали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя 0-8% MeOH/ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{19}BrClN_4O$ $(M+H)^+$: m/z=433,0; найдено 433,0.

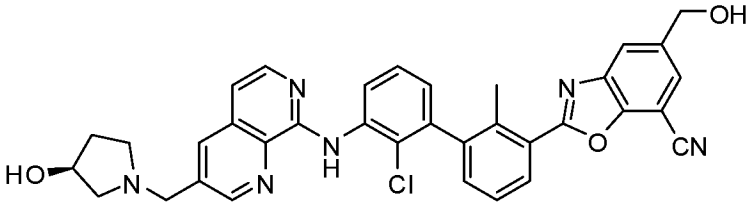
Стадия 5: (S)-1-((8-(2-хлор-3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ол



Смесь (*S*)-1-((8-((3-бром-2-хлорфениламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ола (10,3 мг, 0,024 ммоль), (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Пример 1, Стадия 5: 9,5 мг, 0,024 ммоль), карбоната натрия (6,30 мг, 0,059 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (2,75 мг, 2,377 ммоль) в воде (40 мкл) и 1,4-диоксане (200 мкл) продували N_2 и затем перемешивали при 100 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь

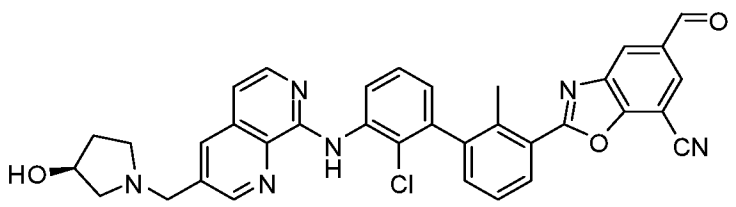
охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и затем промывали H_2O. Органический слой сушили над $MgSO_4$ и фильтровали. Фильтрат упаривали с получением неочищенного остатка, который очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 15% MeOH/ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{30}Cl_2N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z=626,2; найдено 626,2.

Стадия 6: (S)-2-(2'-хлор-3'-(3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2-метилбифенил-3-ил)-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил



Смесь (*R*)-1-((8-((3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ола (114 мг, 0,182 ммоль), [(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) метансульфоната (14,4 мг, 0,018 ммоль), калий гексацианоферрата (II) тригидрата (77 мг, 0,18 ммоль) и ацетата калия (3,6 мг, 0,036 ммоль) в 1,4-диоксане (910 мкл) и воде (910 мкл) перемешивали и нагревали при 100 °C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой и слои разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc и объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$ и затем фильтровали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-8% MeOH в ДХМ) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{30}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=617,2; найдено 617,4.

Стадия 7: (S)-2-(2'-хлор-3'-(3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2-метилбифенил-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрил



Суспензию (*S*)-2-(2'-хлор-3'-((3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-

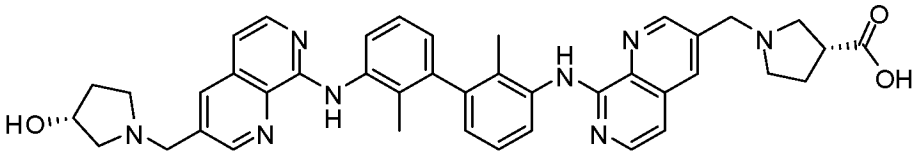
ил)-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил (64 мг, 0,104 ммоль) и диоксида марганца (198 мг, 2,28 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) перемешивали при 45 °C в течение 15 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через тонкий слой Celite® и затем упаривали, с получением неочищенного остатка, который использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=615,2; найдено 615,2.

Стадия 8: (R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(3-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота

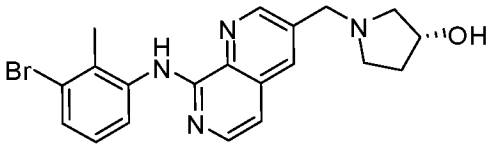
Смесь (*S*)-2-(2'-хлор-3'-((3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрила (10,2 мг, 0,017 ммоль), (*R*)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты (J&W Pharmlab, №75R0495: 6,4 мг, 0,050 ммоль) и триэтиламина (6,9 мкл, 0,050 ммоль) в ДХМ (120 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (10,5 мг, 0,050 ммоль) и уксусную кислоту (3,0 мкл, 0,050 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{41}H_{39}ClN_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z=728,3; найдено 728,3.

Пример 8

(*R*)-1-((8-((3'-((3-(((*R*)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

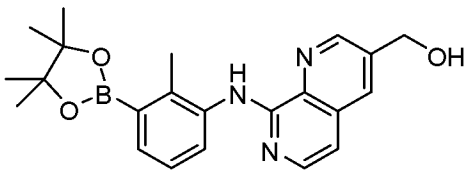


Стадия 1: (R)-1-((8-((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ол



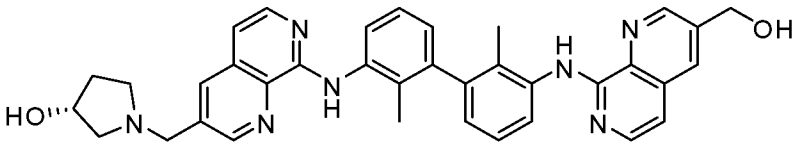
Смесь 8-((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-карбальдегида (Пример 3, Стадия 3; 0,100 г, 0,292 ммоль) и (*R*)-3-гидроксипирролидина (Combi-Blocks, №AM-2005: 0,025 г, 0,292 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (1,461 мл) и *N*,*N*-диизопропилэтиламин (0,051 мл, 0,292 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Триацетоксиборгидрид натрия (0,093 г, 0,438 ммоль) осторожно добавляли порциями. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Затем смесь экстрагировали смесью 3:1 хлороформ/ИПС. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и затем упаривали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (0 → 30% метанол/ДХМ). ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{22}BrN_4O$ $(M+H)^+$: m/z=413,1; найдено 413,1.

Стадия 2: (8-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанол



Смесь (8-((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанола (Affinity Research Chemicals, №ARI-0169: 0,300 г, 0,872 ммоль), бис(пинаколато)дибора (Aldrich, №473294: 0,266 г, 1,046 ммоль), аддукта дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) с дихлорметаном (0,071 г, 0,087 ммоль) и ацетата калия (0,214 г, 2,179 ммоль) продували азотом и перемешивали при 110 °C в течение 2 часов. Неочищенный продукт разбавляли ДХМ и затем фильтровали через Celite®. Фильтрат упаривали и полученный остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{27}BN_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z=392,2; найдено 392,3.

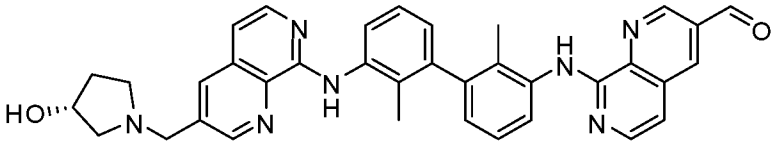
Стадия 3: (R)-1-((8-((3'-((3-(гидроксиметил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ол



Во флакон добавляли (8-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанол (0,162 г, 0,414 ммоль), (*R*)-1-((8-((3-бром-2-

метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ол (0,163 г, 0,394 ммоль), 1 М водный раствор карбоната натрия (0,789 ммоль), [1,1'-бис-циклогексилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий (II) (0,029 г, 0,039 ммоль), и 1,4-диоксан (3,48 мл). Смесь дегазировали, герметизировали и нагревали до 90 °C при перемешивании в течение 2 часов. Смесь охлаждали, разбавляли EtOAc и фильтровали через Celite®. Фильтрат упаривали и очищали с применением хроматографии на силикагеле (20% MeOH/ДХМ), с получением желаемого соединения в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{36}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=598,3; найдено 598,4.

Стадия 4: (R)-8-((3'-((3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-1,7-нафтиридин-3-карбальдегид



К раствору (*R*)-1-((8-((3'-((3-(гидроксиметил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ола (0,0715 г, 0,120 ммоль) в ДХМ (1,196 мл) добавляли диоксид марганца (0,208 г, 2,392 ммоль). Полученную смесь нагревали при 45 °C в течение 30 мин. После охлаждения смесь фильтровали через Celite® и фильтрат упаривали. Неочищенное оранжевое твердое вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{34}N_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=596,3; найдено 596,5.

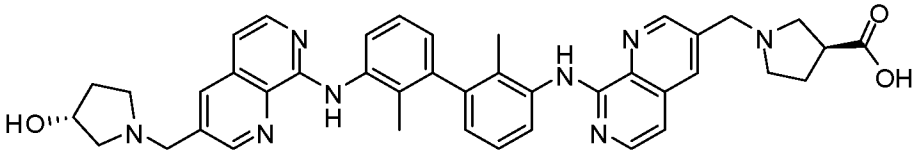
Стадия 5: (R)-1-((8-((3'-((3-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Во флакон добавляли (*R*)-8-((3'-((3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-1,7-нафтиридин-3-карбальдегид (0,013 г, 0,022 ммоль), (*R*)-пирролидин-3-карбоновую кислоту (Combi-Blocks, №ST-7698: 7,5 мг, 0,065 ммоль), 1,2-дихлорэтан (0,336 мл) и триэтиламин (9,13 мкл, 0,065 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,023 г, 0,109 ммоль) и уксусную кислоту (3,75 мкл, 0,065 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем смесь разбавляли метанолом

и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{41}H_{43}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z=695,3; найдено 695,3. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10.72 (br s, 2H), 9.11 (m, 2H), 8.54 (m, 2H), 8.02 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 4.70 (m, 4H), 4.47 (m, 1H), 3.82-3.08 (m, 10H), 2.38-2.18 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 2.05-1.82 (m, 2H).

Пример 9

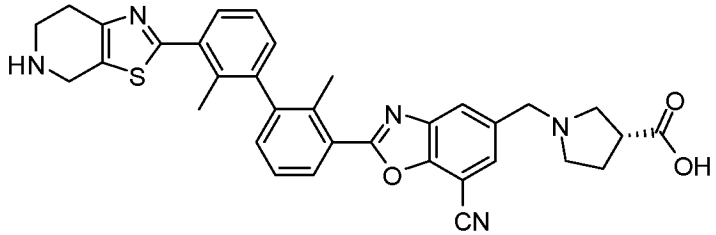
(*S*)-1-((8-((3'-((3-(((*R*)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



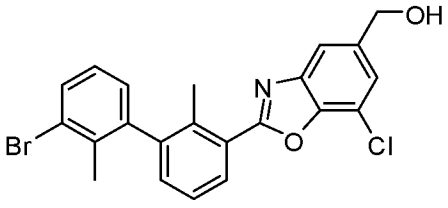
Данное соединение получали с применением методик, аналогичных описанным для Примера 8, с заменой (*R*)-пирролидин-3-карбоновой кислоты на (*S*)-пирролидин-3-карбоновую кислоту (Combi-Blocks, №ST-1381) на Стадии 5. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{41}H_{43}N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z=695,3; найдено 695,3.

Пример 10

(*R*)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-c]пиридин-2-ил)бифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

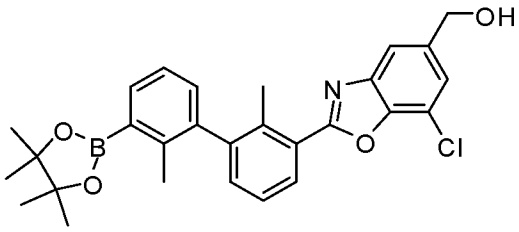


Стадия 1: (2-(3'-бром-2,2'-диметил[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метанол



К раствору (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Пример 1, Стадия 5: 11,3 г, 28,4 ммоль) и 1,3-дибром-2-метилбензола (14,17 г, 56,7 ммоль) в H_2O (30 мл) и 1,4-диоксане (120 мл) добавляли Na_2CO_3 (6,01 г, 56,7 ммоль) и Аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (2,316 г, 2,84 ммоль). Полученную смесь перемешивали в закрытой ампуле, продутой аргоном при 100 °C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь упаривали с последующей экстракцией дихлорметаном (25 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт добавляли в колонку с силикагелем и элюировали смесью этилацетат/дихлорметан от 0% до 40%, с получением (2-(3'-бром-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил])-3-ил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метанола (10,2 г, 23,0 ммоль, выход 81%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{18}BrClNO_2$ $(M+H)^+$: m/z=442,0; найдено 442,1.

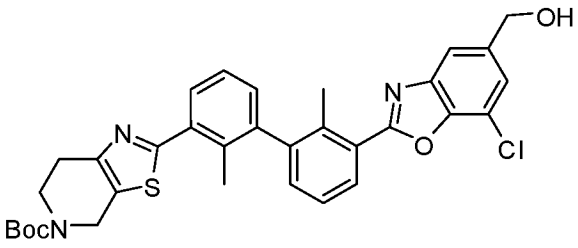
Стадия 2: (7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанол



(2-(3'-бром-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-хлорбензо[d]оксазол-5-ил)метанол (6,52 г, 14,7 ммоль) растворяли в диоксане (14,7 мл), получая бледно-желтый раствор. К реакционной смеси добавляли B_2Pin_2 (4,49 г, 17,7 ммоль), ацетат калия (2,89 г, 29,5 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (1,20 г, 1,47 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °C. Через 12 часов к реакционной смеси добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (25 мл) с последующей экстракцией дихлорметаном (25 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт добавляли в колонку с силикагелем и элюировали смесью этилацетат/гексан от 0% до 60%, с получением (7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (6,33 г, 12,9 ммоль, выход 88%) в виде желтой пены. ЖХ-МС рассчитано для $C_{28}H_{30}BClNO_4$ $(M+H)^+$: m/z=490,2; найдено 490,1.

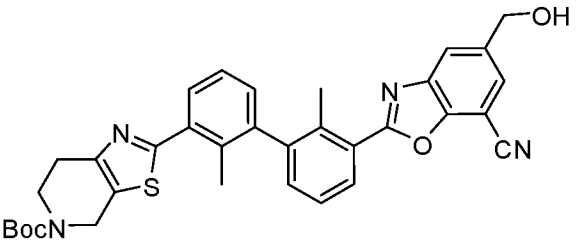
Стадия 3: трет-бутил 2-(3'-(7-хлор-5-

(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-c]пиридин-5(4H)-карбоксилат



(7-хлор-2-(2,2'-диметил-3'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанол (2,98 г, 6,08 ммоль), *трет*-бутил 2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-c]пиридин-5(4H)-карбоксилат (AstaTech, кат.№AB1021: 2,33 г, 7,29 ммоль), Na_2CO_3 (1,29 г, 12,2 ммоль) и аддукт $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (496 мг, 0,608 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) и воде (15 мл) перемешивали в закрытом флаконе, продутом аргоном, при 100 °C в течение 1 часа. Насыщенный раствор $NaHCO_3$ (50 мл) добавляли к реакционной смеси с последующей экстракцией дихлорметаном (25 мл × 4). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт добавляли в колонку с силикагелем и элюировали смесью этилацетат/гексан от 0% до 60% с получением *трет*-бутил 2-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол)-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-c]пиридин-5(4H)-карбоксилата (1,80 г, 2,99 ммоль, выход 49,2%) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{33}ClN_3O_4S$ $(M+H)^+$: m/z=602,2; найдено 602,1.

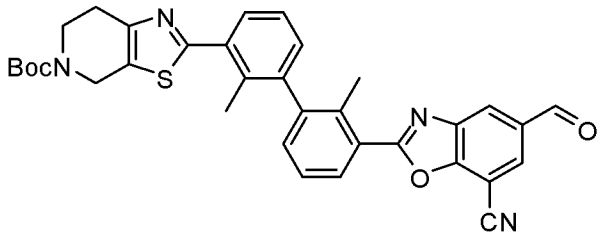
Стадия 4: трет-бутил 2-(3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-c]пиридин-5(4H)-карбоксилат



В 4-драмовом флаконе *трет*-бутил 2-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-c]пиридин-5(4H)-карбоксилат (900 мг, 1,50 ммоль) и гидрат калий ферроцианида

(II) (947 мг, 2,24 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (4,5 мл). К реакционной смеси добавляли ацетат калия (367 мг, 3,74 ммоль) и [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладий (II) метансульфонат (119 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100 °C. Через 2 часа к реакционной смеси добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (15 мл) с последующей экстракцией дихлорметаном (10 мл × 4). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт добавляли в колонку с силикагелем и элюировали смесью этилацетат/гексан от 10% до 60% с получением *трет*-бутил 2-(3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-c]пиридин-5(4H)-карбоксилата (702 мг, 1,18 ммоль, выход 79%) в виде желтого масла. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{33}N_4O_4S$ $(M+H)^+$: m/z=593,2; найдено 593,1.

Стадия 5: трет-бутил 2-(3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-c]пиридин-5(4H)-карбоксилат



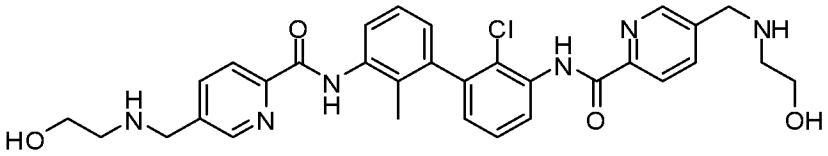
К раствору *трет*-бутил 2-(3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-c]пиридин-5(4H)-карбоксилата (150 мг, 0,253 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (161 мг, 0,380 ммоль). Через 1 час насыщенный раствор $NaHCO_3$ (5 мл) добавляли к реакционной смеси с последующей экстракцией дихлорметаном (5 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{31}N_4O_4S$ $(M+H)^+$: m/z=591,2; найдено 591,3.

Стадия 6: (R)-1-((7-циано-2-(2,2'-диметил-3'-(4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-c]пиридин-2-ил)бифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

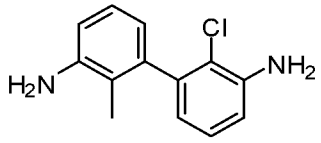
К смеси *трет*-бутил 2-(3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-3a,6,7,7a-тетрагидротиазоло[5,4-c]пиридин-5(4H)-карбоксилата (55 мг, 0,093 ммоль), (*R*)-пирролидин-3-карбоновой кислоты (16,0 мг, 0,139 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,0 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (19,7 мг, 0,093 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА). После удаления растворителя остаток обрабатывали 1:1 ТФА/ДХМ (2 мл) в течение 1 часа. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали препаративной ЖХ-МС (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{32}N_5O_3S$ $(M+H)^+$: m/z=590,2; найдено 590,2. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8.42-8.39 (m, 1H), 8.24-8.19 (m, 1H), 8.14 (d, *J*=1.4 Гц, 1H), 7.76-7.67 (m, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.33 (d, *J*=6.7 Гц, 1H), 4.64-4.53 (m, 4H), 3.66 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.51-3.44 (m, 3H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

Пример 11

N,N'-(2-хлор-2'-метилбифенил-3,3'-диил)бис(5-((2-гидроксиэтиламино)метил)пиколинамид)

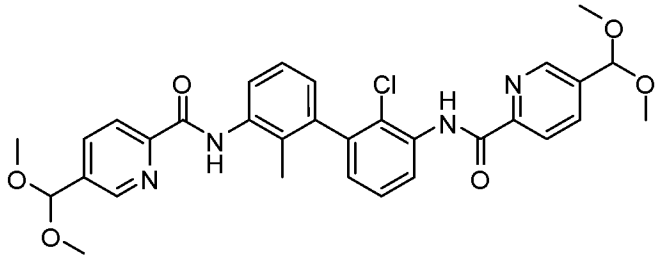


Стадия 1: 2-хлор-2'-метилбифенил-3,3'-диамин



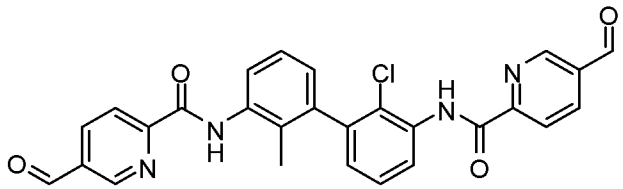
(1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)-дихлорпалладий (II) (28,2 мг, 0,039 ммоль) добавляли к смеси 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (Combi-Blocks, кат.№PN-9127; 90 мг, 0,386 ммоль), 3-бром-2-хлоранилина (Astatech, кат.№CL9068; 80 мг, 0,386 ммоль), карбоната натрия (82 мг, 0,772 ммоль) в 1,4-диоксане (1072 мкл) и воде (214 мкл). Смесь продували N_2 и нагревали при 90 °C в течение 2 часов. Смесь упаривали и очищали на колонке с силикагелем, элюируя 0-20% EtOAc в ДХМ. ЖХ-МС рассчитано для $C_{13}H_{14}ClN_2$ $(M+H)^+$: m/z=233,1; найдено 233,1.

Стадия 2: N,N'-(2-хлор-2'-метилбифенил-3,3'-диил)бис(5-(диметоксиметил)пиколинамид)



Трет-бутоксид калия в ТГФ (851 мкл, 0,851 ммоль) добавляли в безводный раствор метил 5-(диметоксиметил)пиколината (Combi-Blocks, кат.№QY-1318; 163 мг, 0,773 ммоль) и 2-хлор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диамина (90 мг, 0,387 ммоль) в ТГФ (773 мкл) в атмосфере N_2 при комнатной температуре. Через 2 часа смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением желаемого продукта, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{32}ClN_4O_6$ $(M+H)^+$: m/z=591,2; найдено 591,1.

Стадия 3: N,N'-(2-хлор-2'-метилбифенил-3,3'-диил)бис(5-формилпиколинамид)



ТФА (0,029 мл, 0,380 ммоль) добавляли к раствору N,N'-(2-хлор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(5-(диметоксиметил)пиколинамида) (0,225 г, 0,38 ммоль) в ДХМ (0,760 мл) при комнатной температуре. Смесь упаривали при пониженном давлении через 2 часа. Остаток разбавляли ДХМ и органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали с получением желаемого продукта, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{20}ClN_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z=499,1; найдено 499,1.

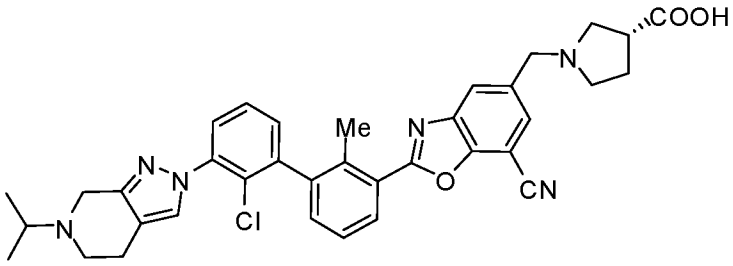
Стадия 4: N,N'-(2-хлор-2'-метилбифенил-3,3'-диил)бис(5-((2-гидроксиэтиламино)метил)пиколинамид)

Триацетоксиборгидрид натрия (0,042 г, 0,200 ммоль) добавляли к смеси N,N'-(2-хлор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(5-формилпиколинамида) (0,040 г, 0,08 ммоль) и этанола (0,019 мл, 0,320 ммоль) в ДХМ (0,400 мл) при комнатной

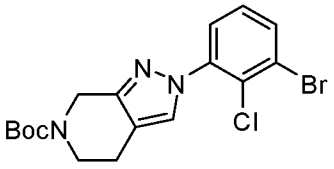
температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{34}ClN_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z=589,2; найдено 589,2. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10.73 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.84 (d, *J*=6.6 Гц, 2H), 8.44 (dd, *J*=8.2, 1.4 Гц, 1H), 8.31 (d, *J*=8.2 Гц, 1H), 8.26 (d, *J*=8.1 Гц, 2H), 8.22 (dd, *J*=8.1, 2.0 Гц, 1H), 7.84 (d, *J*=7.4 Гц, 1H), 7.54 (t, *J*=7.9 Гц, 1H), 7.37 (t, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.16 (dd, *J*=7.6, 1.5 Гц, 1H), 7.09 (d, *J*=6.8 Гц, 1H), 4.43-4.25 (m, 4H), 3.75-3.61 (m, 4H), 3.12-2.97 (m, 4H), 2.06 (s, 3H).

Пример 12

(*R*)-1-((2-(2'-хлор-3'-(6-изопропил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-2-ил)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



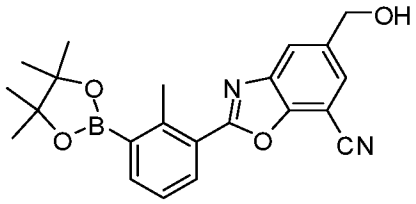
Стадия 1: трет-бутил 2-(3-бром-2-хлорфенил)-4,5-дигидро-2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6(7H)-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил-1,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6-карбоксилата (150 мг, 0,672 ммоль; Astatech, кат.№79248), трехосновного фосфата калия (428 мг, 2,015 ммоль), 1,3-дибром-2-хлорбензола (363 мг, 1,334 ммоль) и иодида меди (I) (12,79 мг, 0,067 ммоль) дегазировали и впускали N_2 3 раза. К смеси добавляли *транс*-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (42,4 мкл, 0,134 ммоль) и толуол (2239 мкл). Смесь перемешивали при 110 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали, упаривали и очищали на колонке с силикагелем, элюируя 0-80% EtOAc в гексане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{20}BrClN_3O_2$ $(M+H)^+$: m/z=412,0; найдено 412,0.

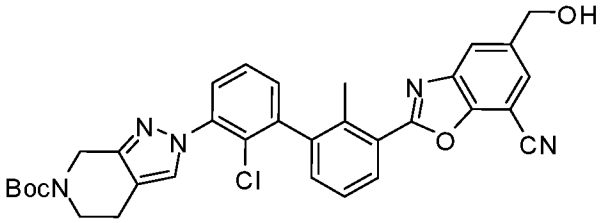
Стадия 2: 5-(гидроксиметил)-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил



Смесь (7-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-5-ил)метанола (Пример 1, Стадия 5: 455 мг, 0,85 ммоль), [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладий (II) метансульфоната (67,8 мг, 0,085 ммоль), калия гексацианоферрата (II) тригидрата (361 мг, 0,85 ммоль) и ацетата калия (10,67 мкл, 0,171 ммоль) в 1,4-диоксане (6,0 мл) и воде (6,0 мл) продували азотом и перемешивали при 100 °C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{24}BN_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z=391,2; найдено 391,2.

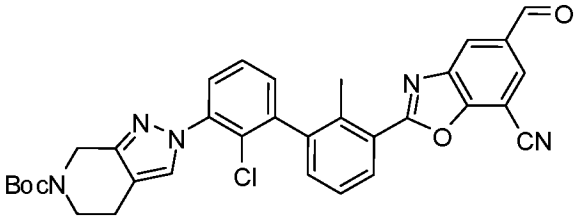
Стадия 3: трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-4,5 дигидро-2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6(7H)-карбоксилат



(1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)-дихлорпалладий (II) (7,32 мг, 10,00 мкмоль) добавляли к смеси 5-(гидроксиметил)-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрила (0,039 г, 0,100 ммоль), *трет*-бутил 2-(3-бром-2-хлорфенил)-4,5-дигидро-2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6(7H)-карбоксилата (0,041 г, 0,10 ммоль), карбоната натрия (0,021 г, 0,200 ммоль) в 1,4-диоксане (0,278 мл) и воды (0,056 мл). Смесь продували N_2 и нагревали при 90 °C в течение 2 часов. Смесь упаривали, разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии

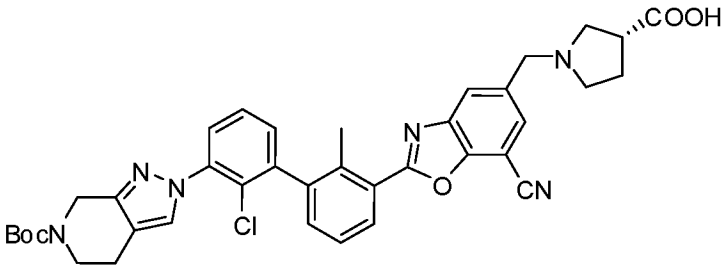
без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{31}ClN_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z=596,2; найдено 596,3.

Стадия 4: трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-4,5-дигидро-2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6(7H)-карбоксилат



Периодинан Десса-Мартина (0,064 г, 0,150 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол)-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-4,5-дигидро-2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6(7H)-карбоксилата (0,060 г, 0,1 ммоль) и гидрокарбоната натрия (0,025 г, 0,300 ммоль) в ДХМ (0,333 мл) при комнатной температуре. Через 1 час смесь упаривали и очищали на колонке с силикагелем, элюируя 0-80% EtOAc в гексане. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{29}ClN_5O_4$ $(M+H)^+$: m/z=594,2; найдено 594,2.

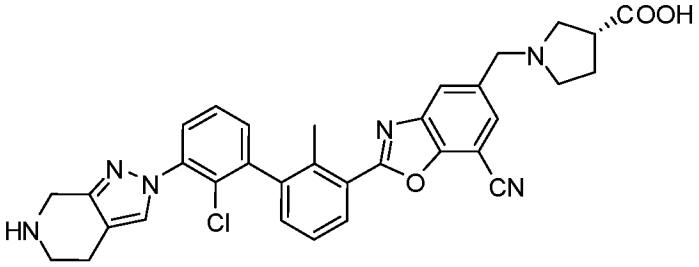
Стадия 5: (R)-1-((2-(3'-(6-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-2-ил)-2'-хлор-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Смесь *трет*-бутил 2-(2-хлор-3'-(7-циано-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-4,5-дигидро-2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-6(7H)-карбоксилата (15 мг, 0,025 ммоль), (*R*) -пирролидин-3-карбоновой кислоты (5,81 мг, 0,050 ммоль), основание Хюнига (8,82 мкл, 0,050 ммоль) в ДХМ (252 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (8,03 мг, 0,038 ммоль). Через 2 часа его разбавляли ДХМ и промывали водой и снова экстрагировали ДХМ/*i*-PrOH. Органические слои объединяли и сушили над сульфатом натрия и упаривали, а остаток использовали

на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{38}ClN_6O_5$ $(M+H)^+$: m/z=693,3; найдено 693,3.

Стадия 6: (R)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-2-ил)бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



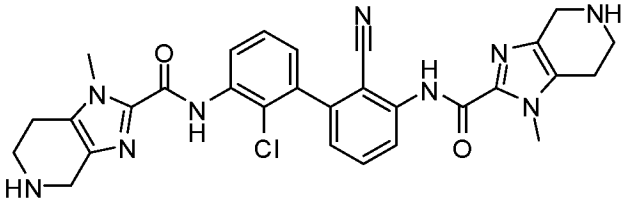
0,5 мл ТФА добавляли к раствору (*R*)-1-((2-(3'-(6-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-2-ил)-2'-хлор-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (14 мг, 0,025 ммоль) в ДХМ (1 мл) при комнатной температуре. Через 1 час смесь упаривали и использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{30}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=593,2; найдено 593,1.

Стадия 7: (R)-1-((2-(2'-хлор-3'-(6-изопропил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-2-ил)-2-метилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

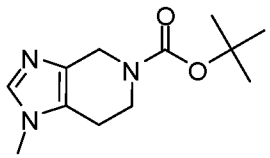
Смесь (*R*)-1-((2-(2'-хлор-2-метил-3'-(4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[3,4-c]пиридин-2-ил)бифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (10 мг, 0,017 ммоль) и ацетона (2,4 мкл, 0,034 ммоль) в ДХМ (169 мкл) перемешивали в течение 2 часов. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (7,0 мг, 0,034 ммоль). Через 2 часа смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{36}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=635,2; найдено 635,3.

Пример 13

N,N'-(2-хлор-2'-цианобифенил-3,3'-диил)бис(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид)

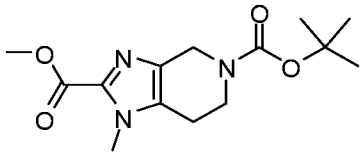


Стадия 1: трет-бутил 1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



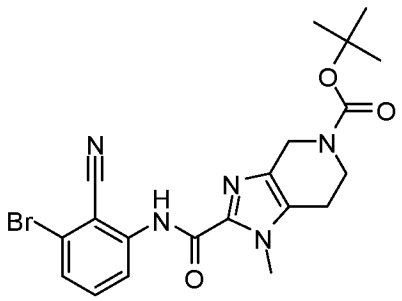
Раствор 1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридина (Accela, кат.№SY032476: 2,0 г, 14,58 ммоль), $(Boc)_2O$ (3,38 мл, 14,58 ммоль) в дихлорметане (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакцию гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{12}H_{20}N_3O_2$ $(M+H)^+$: m/z=238,2; найдено 238,2.

Стадия 2: трет-бутил-2-метил 1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-2,5-дикарбоксилат



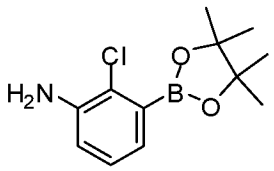
н-Бутиллитий в гексане (2,5 М, 7,0 мл, 17,49 ммоль) добавляли к холодному (-78 °C) раствору неочищенного продукта со Стадии 1 в тетрагидрофуране (60,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 10 минут перед добавлением метилхлорформиата (1,7 мл, 21,9 ммоль). После перемешивания при -78 °C в течение 30 минут, реакцию гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 80% этилацетатом в гексане, с получением желаемого продукта (2,1 г). ЖХ-МС рассчитано для $C_{14}H_{22}N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z=296,2; найдено 296,3.

Стадия 3: трет-бутил 2-((3-бром-2-цианофенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Трет-бутоксид калия в тетрагидрофуране (1,0 М, 0,677 мл, 0,677 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 2-метил 1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-2,5-дикарбоксилата (Стадия 2: 100 мг, 0,339 ммоль) и 2-амино-6-бромбензонитрила (66,7 мг, 0,339 ммоль) в тетрагидрофуране (13,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в гексане, с получением желаемого продукта (140 мг, выход 90%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{23}BrN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z=460,1/462,1; найдено 460,2/462,2.

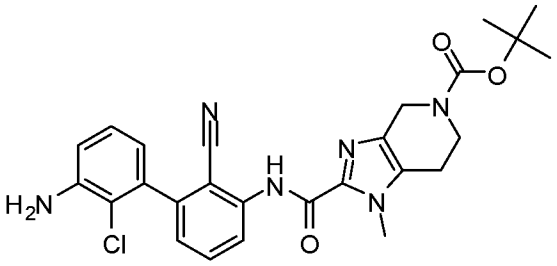
Стадия 4: 2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин



Смесь 3-бром-2-хлоранилина (1,0 г, 4,84 ммоль), 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']би[[1,3,2]диоксабороланила] (1,48 г, 5,81 ммоль), аддукта [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (0,40 г, 0,484 ммоль) и ацетата калия (1,43 г, 14,53 ммоль) в 1,4-диоксане (24,2 мл) продували азотом и затем перемешивали при 100 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном и затем фильтровали через целит. Фильтрат упаривали и остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 30% этилацетатом в гексане, с получением желаемого продукта (0,85 г, выход 69%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{12}H_{18}BClNO_2$ $(M+H)^+$: m/z=254,1; найдено 254,1.

Стадия 5: трет-бутил 2-((3'-амино-2'-хлор-2-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-

имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Смесь трет-бутил 2-((3-бром-2-цианофенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 3: 300 мг, 0,652 ммоль), 2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (Стадия 4: 198 мг, 0,782 ммоль), карбоната натрия (207 мг, 1,955 ммоль) и [1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен] дихлорпалладия (II) (99 мг, 0,130 ммоль) в 1,4-диоксане (3,0 мл) и воде (3,0 мл) продували азотом и затем перемешивали при 110 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 60% этилацетатом в гексане, с получением желаемого продукта (249 мг, выход 75%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=507,2; найдено 507,2.

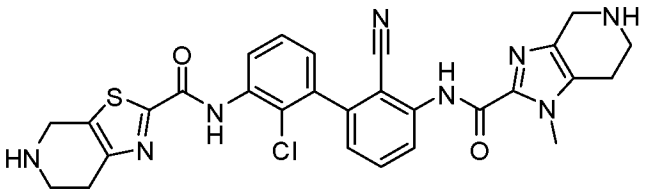
Стадия 6: N,N'-(2-хлор-2'-цианобифенил-3,3'-диил)бис(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид)

Трет-бутоксид калия в тетрагидрофуране (1,0 М, 39,4 мкл, 0,039 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 2-((3'-амино-2'-хлор-2-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил) карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 5: 10 мг, 0,020 ммоль) и трет-бутил 2-метил 1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-2,5-дикарбоксилата (Стадия 2: 7,0 мг 0,024 ммоль) в тетрагидрофуране (0,10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли 4,0 М хлористый водород в 1,4-диоксане (0,10 мл, 0,394 ммоль). После перемешивания при 50 °C в течение 2 часов реакционную смесь упаривали и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{29}H_{29}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z=570,2; найдено 570,2. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ 10.53 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.21 (br, 2H), 8.34 (dd, *J*=8.3, 1.5 Гц, 1H), 7.92 (dd, *J*=8.3, 1.0 Гц, 1H), 7.83 (t, *J*=8.0 Гц, 1H), 7.55 (t, *J*=7.9 Гц,

1H), 7.37 (dd, *J*=7.6, 1.0 Гц, 1H), 7.27 (dd, *J*=7.6, 1.6 Гц, 1H), 4.23-4.20 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.49 (m, 4H), 2.99-2.93 (m, 4H) мд.

Пример 14

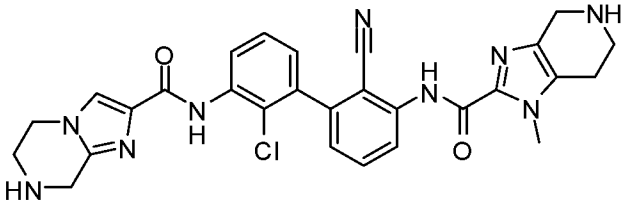
N-(2-хлор-2'-циано-3'-(3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-c]пиридин-2-карбоксамид



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для Примера 13, с заменой трет-бутил 2-метил 1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-2,5-дикарбоксилата на 5-(трет-бутил) 2-метил 6,7-дигидротиазоло[5,4-c]пиридин-2,5(4H)-дикарбоксилат на Стадии 6. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{28}H_{26}ClN_8O_2S$ $(M+H)^+$: m/z=573,2; найдено 573,2.

Пример 15

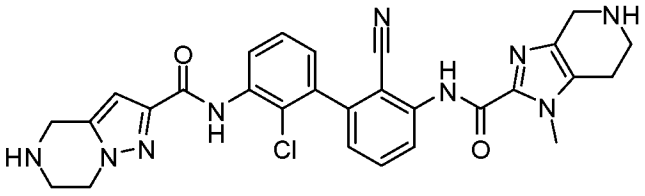
N-(2'-хлор-2-циано-3'-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным для примера 13, с заменой трет-бутил 2-метил 1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-2,5-дикарбоксилата на этил 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин-2-карбоксилат на стадии 6. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{28}H_{27}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z=556,2; найдено 556,4.

Пример 16

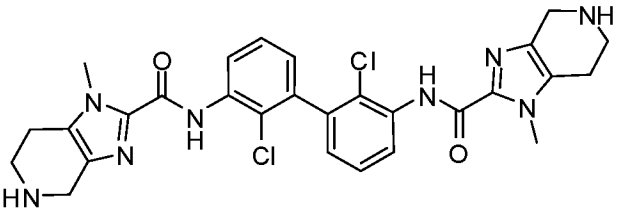
N-(2'-хлор-2-циано-3'-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



N,N-диизопропилэтиламин (10,3 мкл, 0,059 ммоль) добавляли к раствору 5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-2-карбоновой кислоты (AstaTech, кат.№74720: 10,5 мг, 0,039 ммоль), 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфата (18,7 мг, 0,049 ммоль) в ДМФА (0,3 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли трет-бутил 2-((3'-амино-2'-хлор-2-циано-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат (Пример 13, Стадия 5: 10 мг, 0,020 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли 4,0 М хлористый водород в 1,4-диоксане (0,10 мл, 0,394 ммоль). После перемешивания при 50 °C в течение 2 часов реакционную смесь упаривали и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{28}H_{27}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z=556,2; найдено 556,2.

Пример 17

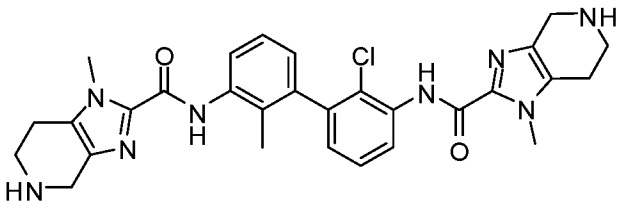
N,N'-(2,2'-дихлорбифенил-3,3'-диил)бис(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид)



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным в Примере 13, с заменой 2-амино-6-бромбензонитрила на 3-бром-2-хлоранилин на Стадии 3. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{28}H_{29}Cl_2N_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=579,2; найдено 579,3.

Пример 18

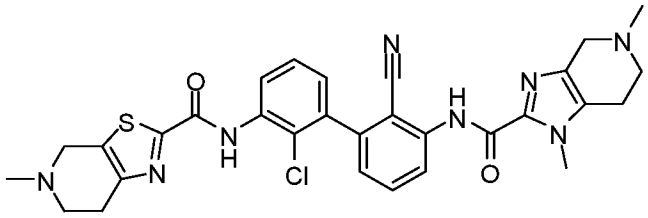
N,N'-(2-хлор-2'-метил[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид)



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным в Примере 13, с заменой 2-амино-6-бромбензонитрила на 3-бром-2-хлоранилин на Стадии 3 и заменой 2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина на 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин на Стадии 5. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{29}H_{32}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=559,2; найдено 559,4.

Пример 19

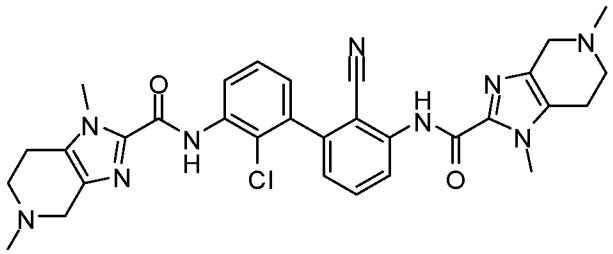
N-(2-хлор-2'-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-c]пиридин-2-карбоксамид



N,N-диизопропилэтиламин (9,2 мкл, 0,052 ммоль) добавляли к суспензии N-(2-хлор-2'-циано-3'-(3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-c]пиридин-2-карбоновой кислоты (Пример 14: 6 мг, 10,47 мкмоль) и 37% мас. формальдегида в воде (6,2 мкл, 0,084 ммоль) в тетрагидрофуране (0,10 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут добавляли триацетоксиборгидрид натрия (11,1 мг, 0,052 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{30}H_{30}ClN_8O_2S$ $(M+H)^+$: m/z=601,2; найдено 601,3.

Пример 20

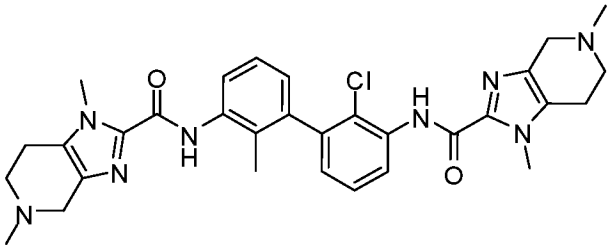
N,N'-(2-хлор-2'-цианобифенил-3,3'-диил)бис(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид)



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным в Примере 19, с заменой N-(2-хлор-2'-циано-3'-(3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-c]пиридин-2-карбоксамида на N,N'-(2-хлор-2'-цианобифенил-3,3'-диил)бис(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид) (Пример 13). Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{33}ClN_9O_2$ $(M+H)^+$: m/z=598,2; найдено 598,2.

Пример 21

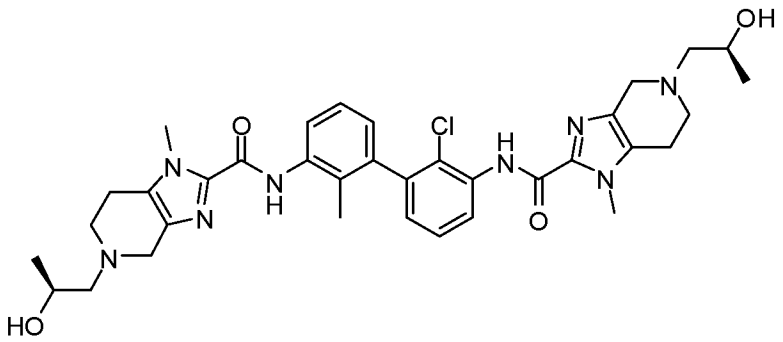
N,N'-(2-хлор-2'-метилбифенил-3,3'-диил)бис(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид)



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным в Примере 19, с заменой N-(2-хлор-2'-циано-3'-(3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-c]пиридин-2-карбоксамида на N,N'-(2-хлор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид) (Пример 18). Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{36}ClN_8O_2$ $(M+H)^+$: m/z=587,3; найдено 587,2. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9.95 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.22 (dd, *J*=8.3, 1.5 Гц, 1H), 7.61 (d, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.48 (t, *J*=7.9 Гц, 1H), 7.31 (t, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.6, 1.6 Гц, 1H), 7.04 (dd, *J*=7.7, 1.3 Гц, 1H), 4.63-4.03 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.84-3.33 (m, 4H), 3.11-2.98 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

Пример 22

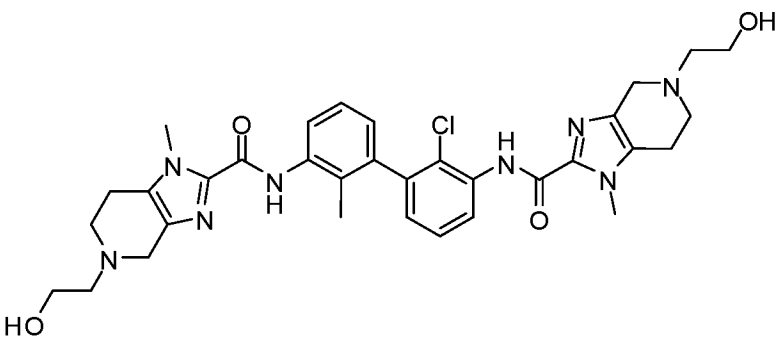
(S)-N,N'-(2-хлор-2'-метилбифенил-3,3'-диил)бис(5-((S)-2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид)



N,N-диизопропилэтиламин (4,7 мкл, 0,027 ммоль) добавляли к суспензии N,N'-(2-хлор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамида) (Пример 18: 5,0 мг, 8,94 мкмоль) и (*S*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаналя (Oakwood, кат.№048933: 8,4 мг, 0,045 ммоль) в тетрагидрофуране (0,05 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли цианоборогидрид натрия (3,0 мг, 0,045 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь обрабатывали 2 Н раствором HCl (водн.) (0,10 мл) и перемешивали при 50 °C в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{44}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=675,3; найдено 675,3.

Пример 23

N,N'-(2-хлор-2'-метилбифенил-3,3'-диил)бис(5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид)

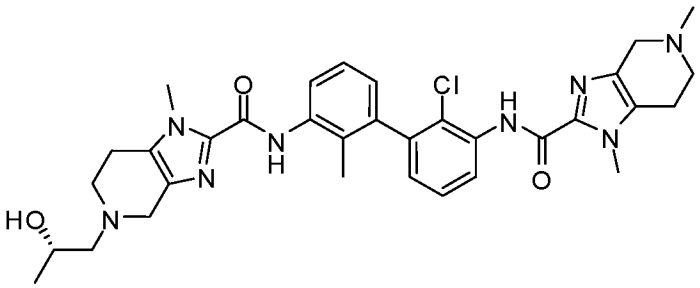


Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 22, с заменой (*S*)-2-((трет-

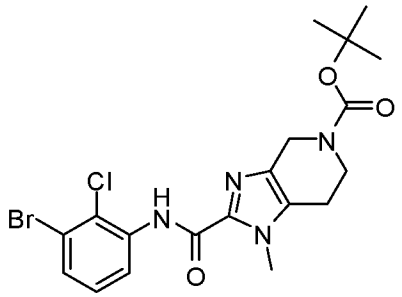
бутилдиметилсилил)окси)пропаналя на 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)ацетальдегид. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{40}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=647,3; найдено 647,2.

Пример 24

(S)-N-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид

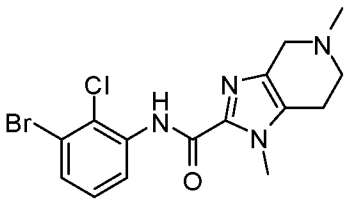


Стадия 1: трет-бутил 2-((3-бром-2-хлорфенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



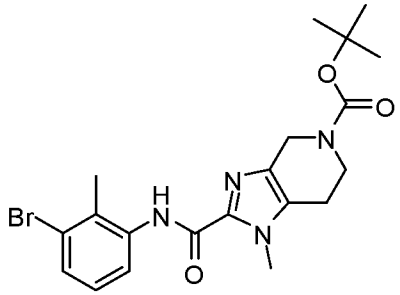
Трет-бутоксид калия в тетрагидрофуране (1,0 М, 5,42 мл, 5,42 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 2-метил 1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-2,5-дикарбоксилата (Пример 13, Стадия 2: 800 мг, 2,71 ммоль) и 3-бром-2-хлоранилина (559 мг, 2,71 ммоль) в тетрагидрофуране (13,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в гексане, с получением желаемого продукта (1,15 г, выход 90%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{19}H_{23}BrClN_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z=469,1/471,1; найдено 469,1/471,1.

Стадия 2: N-(3-бром-2-хлорфенил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



Раствор трет-бутил 2-((3-бром-2-хлорфенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 1: 300 мг, 0,64 ммоль) в трифторуксусной кислоте (0,2 мл) и дихлорметане (0,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель выпаривали и остаток растворяли в тетрагидрофуране (1,0 мл). Последовательно добавляли 37% мас. формальдегид в воде (0,48 мл, 6,39 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (406 мг, 1,92 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{15}H_{17}BrClN_4O$ $(M+H)^+$: m/z=383,0/385,0; найдено 383,0/385,0.

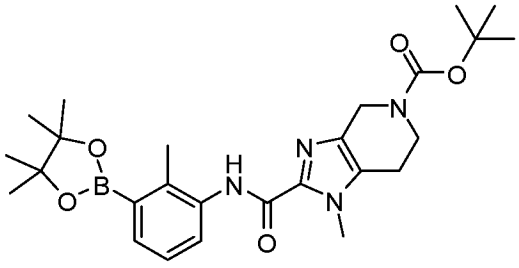
Стадия 3: трет-бутил 2-((3-бром-2-метилфенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Трет-бутоксид калия в тетрагидрофуране (1,0 М, 13,54 мл, 13,54 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 2-метил 1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-2,5-дикарбоксилата (Пример 13, Стадия 2: 2.00 мг, 6,77 ммоль) и 3-бром-2-метиланилина (1,26 мг, 6,77 ммоль) в тетрагидрофуране (34,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в гексане, с получением

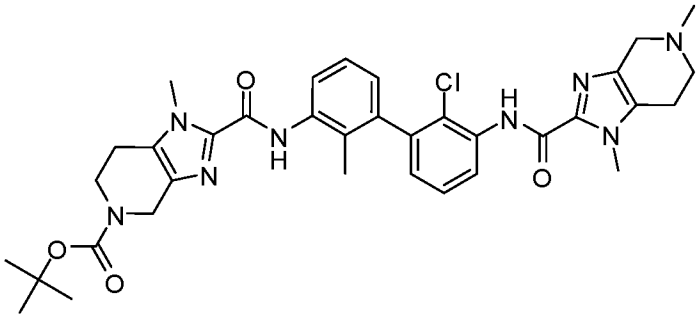
желаемого продукта (2,82 г, выход 93%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{26}BrN_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z=449,1/451,1; найдено 449,1/451,1.

Стадия 4: трет-бутил 1-метил-2-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамоил)-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Смесь трет-бутил 2-((3-бром-2-метилфенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 3: 600 мг, 1,34 ммоль), 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']би[[1,3,2]диоксабороланила] (509 г, 2,00 ммоль), аддукта [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (109 г, 0,14 ммоль) и ацетата калия (393 г, 4,01 ммоль) в 1,4-диоксане (12,5 мл) продували азотом и затем перемешивали при 100 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном и затем фильтровали через целит. Фильтрат упаривали и остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 30% этилацетатом в гексане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{38}BN_4O_5$ $(M+H)^+$: m/z=497,3; найдено 497,3.

Стадия 5: трет-бутил 2-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Смесь N-(3-бром-2-хлорфенил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамида (Стадия 2: 450 мг, 1,17 ммоль), трет-бутил 1-метил-2-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамоил)-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 4:

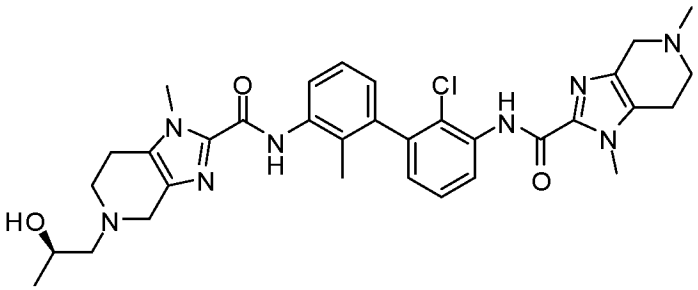
699 мг, 1,41 ммоль), [1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен] дихлорпалладия (II) (89 мг, 0,12 ммоль) и карбоната натрия (373 мг, 3,52 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (6 мл) продували азотом и затем перемешивали при 110 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{42}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=673,3; найдено 673,3.

Стадия 6: (S)-N-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид

Раствор трет-бутил 2-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 5: 10 мг, 0,015 ммоль) в дихлорметане (0,05 мл) и трифторуксусной кислоте (0,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (0,10 мл), затем последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (13,0 мкл, 0,074 ммоль) и (*S*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаналем (Oakwood, кат.№048933: 8,4 мг, 0,045 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (9,44 мг, 0,045 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь обрабатывали 2 Н раствором HCl (водн.) (0,20 мл) и перемешивали при 50 °C в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{40}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z=631,3; найдено 631,5. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ 9.95 (br, 1H), 9.89 (br, 1H), 8.22 (dd, *J*=8.2, 1.6 Гц, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.48 (t, *J*=7.9 Гц, 1H), 7.32 (t, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.6, 1.5 Гц, 1H), 7.04 (dd, *J*=7.7, 1.3 Гц, 1H), 4.53-4.11 (m, 5H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.85-3.00 (m, 10H), 2.95 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.14 (d, *J*=6.2 Гц, 3H).

Пример 25

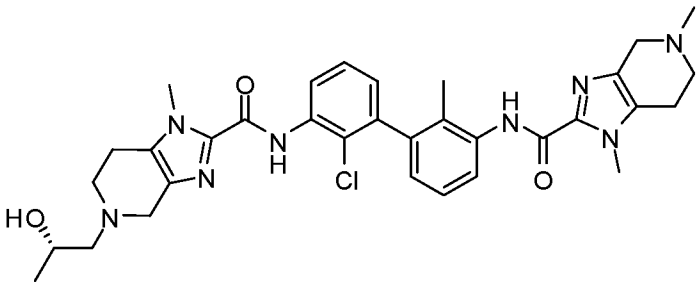
(R)-N-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 24, с заменой (*S*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаналя (Aurum, cat#U24448) на (*R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаналь на Стадии 6. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{40}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z=631,3; найдено 631,4.

Пример 26

(S)-N-(2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метилбифенил-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид

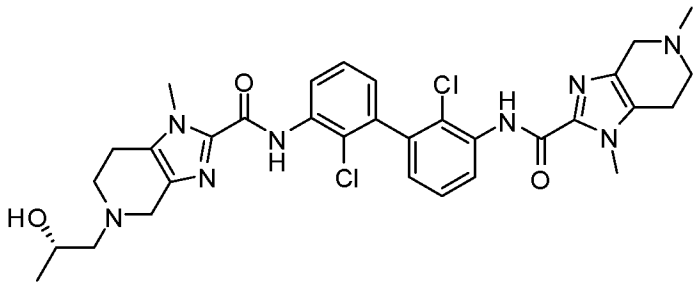


Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным в Примере 24, с заменой 3-бром-2-хлоранилина на 3-бром-2-метиланилин на Стадии 1 и заменой 3-бром-2-метиланилина на 3-бром-2-хлоранилин на Стадии 3. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{40}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z=631,3; найдено 631,4.

Пример 27

(S)-N-(2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-5-(2-

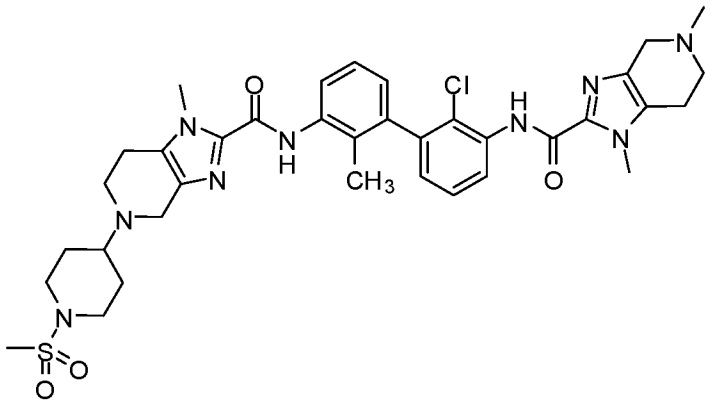
гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным в Примере 24, с заменой 3-бром-2-метиланилина на 3-бром-2-хлоранилин на Стадии 3. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{32}H_{37}Cl_2N_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z=651,2; найдено 651,3.

Пример 28

N-(2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид

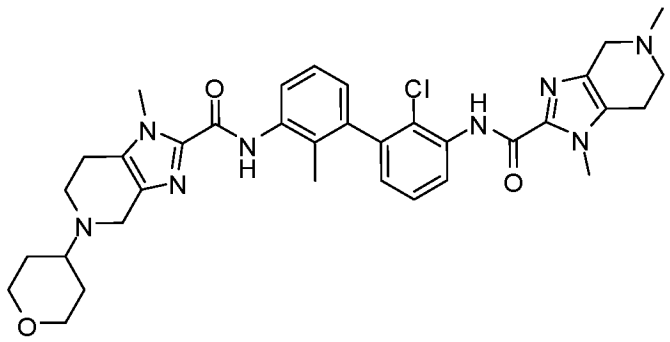


Раствор трет-бутил 2-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 24, Стадия 5: 10 мг, 0,015 ммоль) в дихлорметане (0,05 мл) и трифторуксусной кислоте (0,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (0,10 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (13,0 мкл, 0,074 ммоль) и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-оном (7,9 мг, 0,045 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли

триацетоксиборгидрид натрия (9,5 мг, 0,045 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС с pH 2 (MeCN/вода с ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{45}ClN_9O_4S$ $(M+H)^+$: m/z=734,3; найдено 734,4. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9.95 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.22 (dd, *J*=8.1, 1.5 Гц, 1H), 7.65 (dd, *J*=8.0, 1.3 Гц, 1H), 7.48 (t, *J*=7.9 Гц, 1H), 7.32 (t, *J*=7.9 Гц, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.8, 1.5 Гц, 1H), 7.04 (dd, *J*=7.8, 1.3 Гц, 1H), 4.53-4.13 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.93- 3.36 (m, 7H), 3.82-3.69 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.30-2.13 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.91-1.78 (s, 2H).

Пример 29

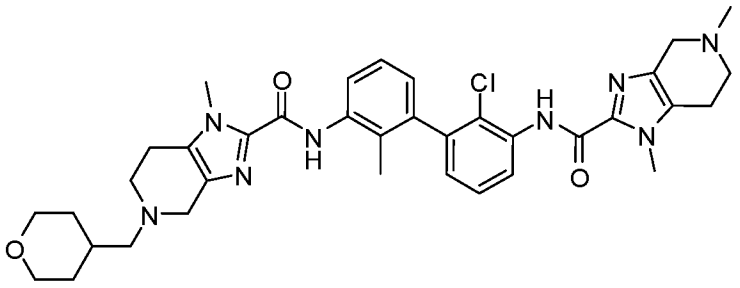
N-(2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 28, с заменой 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-она на тетрагидро-4H-пиран-4-он. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{42}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z=657,3; найдено 657,5.

Пример 30

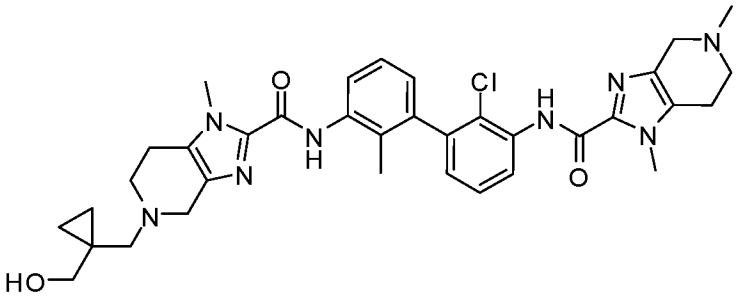
N-(2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



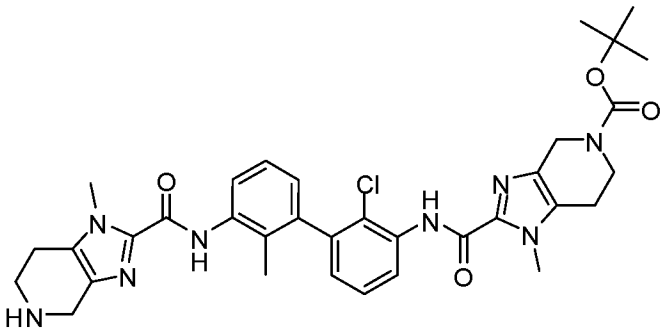
Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 28, с заменой 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-она на тетрагидро-2H-пиран-4-карбальдегид. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{44}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z=671,3; найдено 671,3.

Пример 31

N-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-5-((1-(гидроксиметил)циклопропил)метил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: трет-бутил 2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Раствор трет-бутил 1-метил-2-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамоил)-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 24, Стадия 4: 254 мг, 0,511 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) и

трифторуксусной кислоте (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Смесь остатка, трет-бутил 2-((3-бром-2-хлорфенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 24, Стадия 1: 200 мг, 0,426 ммоль), карбоната натрия (226 мг, 2,129 ммоль) и [1,1-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен] дихлорпалладия (II) (32,3 мг, 0,043 ммоль)) в 1,4-диоксане (2,0 мл) и воде (2,0 мл) продували азотом и затем перемешивали при 100 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{40}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=659,3; найдено 659,4.

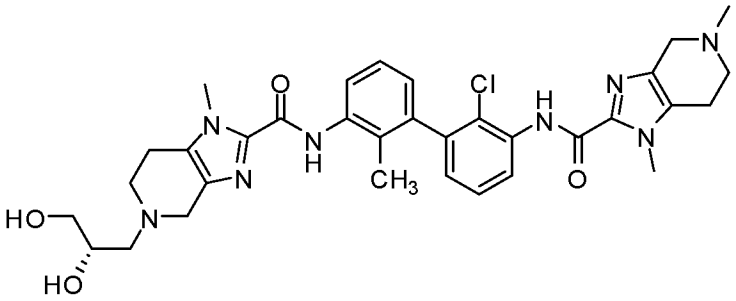
Стадия 2: N-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-5-((1-(гидроксиметил)циклопропил)метил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид

Раствор трет-бутил 2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 1: 10 мг, 0,015 ммоль), 1,1-бис(иодметил)циклопропана (14,7 мг, 0,046 ммоль) и карбоната калия (6,3 мг, 0,046 ммоль) в ДМФА (0,20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем добавляли 2 Н раствор NaOH (водн.) (0,10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали дихлорметаном (0,05 мл) и трифторуксусной кислотой (0,05 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (0,10 мл) и последовательно обрабатывали 37% мас. формальдегида в воде (5,7 мкл, 0,076 ммоль) и триацетоксиборгидридом натрия (9,65 мг, 0,046 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в

виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{42}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z=657,3; найдено 657,5.

Пример 32

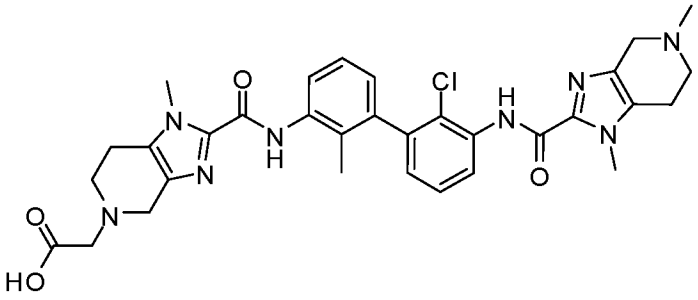
(S)-N-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-5-(2,3-дигидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 28, с заменой 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-она на (R)-2,3-дигидроксипропаналь. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{40}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=647,3; найдено 647,3.

Пример 33

2-(2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)уксусная кислота

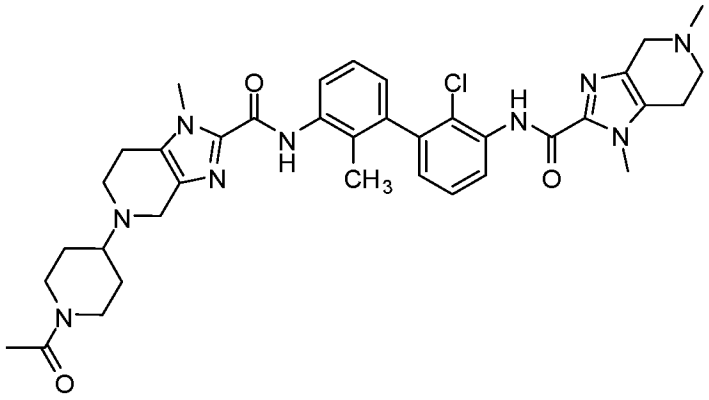


Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 28, с заменой 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-она на гидрат 2-оксоуксусной кислоты. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{32}H_{36}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=631,3; найдено 631,4. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6): δ 9.96 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.23 (dd, *J*=8.2, 1.6 Гц, 1H), 7.62 (dd, *J*=8.1, 1.3 Гц, 1H), 7.49 (t, *J*=7.9 Гц, 1H), 7.32 (t, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.12 (dd,

J=7.6, 1.6 Гц, 1H), 7.05 (dd, *J*=7.7, 1.3 Гц, 1H), 4.54-4.10 (m, 6H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.83-3.36 (m, 4H), 3.09-2.98 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

Пример 34

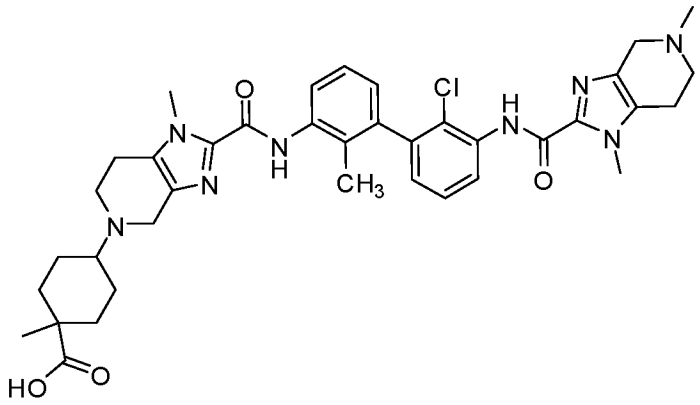
5-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-N-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 28, с заменой 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-она на 1-ацетилпиперидин-4-он. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{37}H_{45}ClN_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z=698,3; найдено 698,4.

Пример 35

4-(2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)-1-метилциклогексанкарбоновая кислота

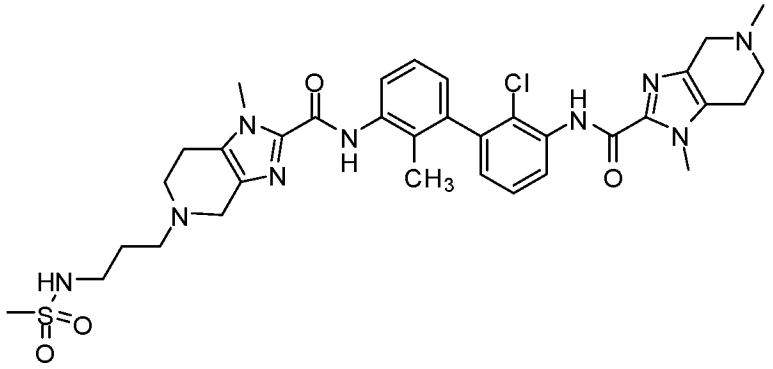


Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 28, с заменой 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-она на 1-метил-4-оксоциклогексан-1-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ

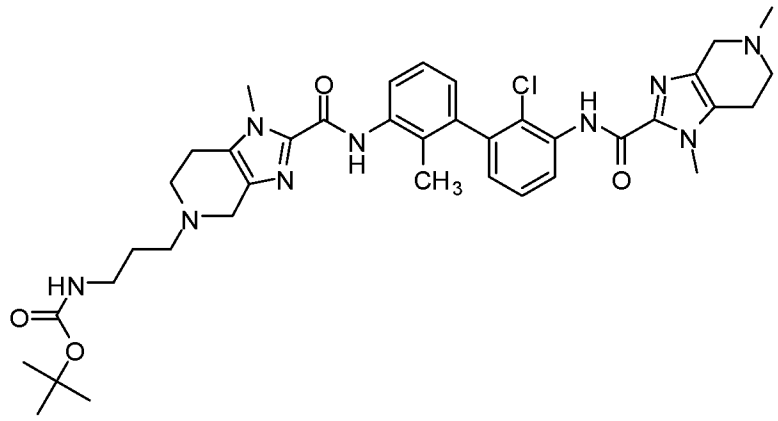
(pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением желаемого продукта в виде смеси цис-/транс-изомеров. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{46}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=713,3; найдено 713,3.

Пример 36

N-(2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(3-(метилсульфонамидо)пропил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: трет-бутил 3-(2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)пропилкарбамат



Раствор трет-бутил 2-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 24, Стадия 5: 200 мг, 0,297 ммоль) в дихлорметане (0,80 мл) и трифторуксусной кислоте (0,40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ТГФ (3,0 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (104 мкл, 0,594 ммоль) и трет-бутил (3-оксопропил)карбаматом (154 мг, 0,891 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа.

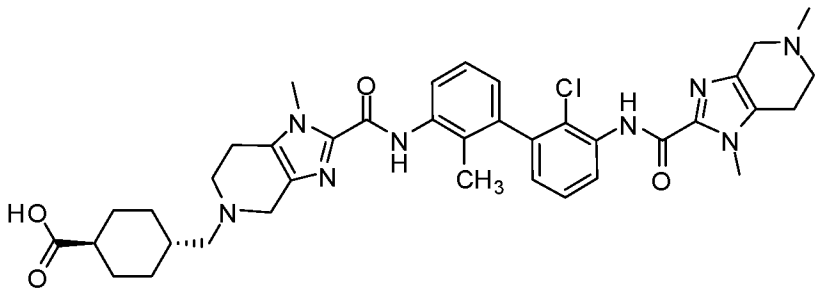
Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (189 мг, 0,891 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{49}ClN_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z=730,4; найдено 730,4.

Стадия 2: N-(2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(3-(метилсульфонамидо)пропил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид

Раствор трет-бутил (3-(2-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)пропил)карбамата (Стадия 1: 10 мг, 0,014 ммоль) в дихлорметане (0,05 мл) и трифторуксусной кислоте (0,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ТГФ (0,15 мл) и последовательно обрабатывали триэтиламином (9,6 мкл, 0,068 ммоль) и метансульфонилхлоридом (2,1 мкл, 0,027 ммоль) при 0 °C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС с pH 10 (MeCN/вода с NH_4OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{43}ClN_9O_4S$ $(M+H)^+$: m/z=708,3; найдено 708,5.

Пример 37

Транс-4-((2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота

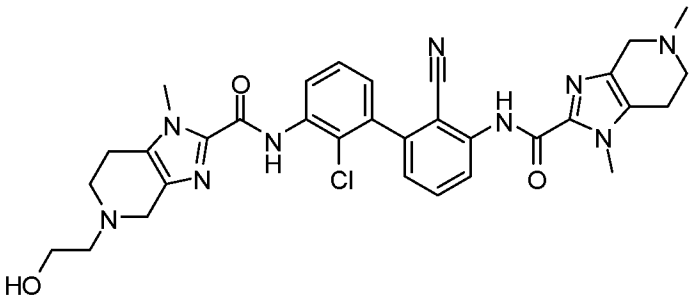


Раствор трет-бутил 2-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-

[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 24, Стадия 5: 10 мг, 0,015 ммоль) в дихлорметане (0,05 мл) и трифторуксусной кислоте (0,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ТГФ (0,15 мл) и последовательно обрабатывали метил *транс*-4-формилциклогексанкарбоксилатом (7,58 мг, 0,045 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламином (13,0 мкл, 0,074 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (9,44 мг, 0,045 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (0,20 мл) и воде (0,04 мл) и обрабатывали моногидратом гидроксида лития (3,12 мг, 0,074 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов реакционную смесь нейтрализовывали 2 Н раствором HCl (водн.) до pH=7, разбавляли MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС с pH 2 (MeCN/вода с ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{46}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=713,3; найдено 713,4. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ 9.96 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.23 (dd, *J*=8.3, 1.5 Гц, 1H), 7.67 (dd, *J*=8.1, 1.5 Гц, 1H), 7.49 (t, *J*=7.9 Гц, 1H), 7.33 (t, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.12 (dd, *J*=7.6, 1.5 Гц, 1H), 7.05 (dd, *J*=7.6, 1.5 Гц, 1H), 4.55-4.44 (m, 2H), 4.29-4.15 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.54-3.36 (m, 2H), 3.15-3.00 (m, 6H), 2.97 (s, 3H), 2.17 (tt, *J*=12.1, 3.4 Гц, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.96-1.80 (m, 5H), 1.44-1.32 (m, 2H), 1.09-0.96 (m, 2H).

Пример 38

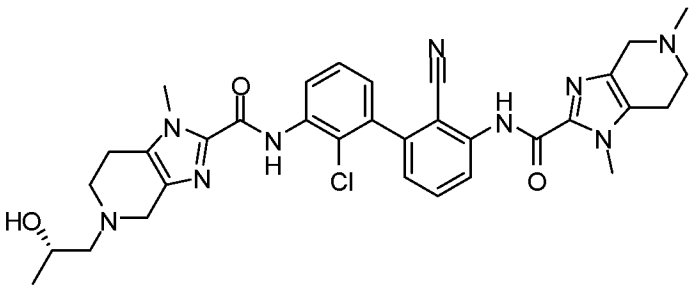
N-(2-хлор-2'-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным в Примере 24, с заменой 3-бром-2-хлоранилина на 2-амино-6-бромбензонитрил на Стадии 1, заменой 3-бром-2-метиланилина на 3-бром-2-хлоранилин на Стадии 3 и заменой (*S*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаналя на 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)ацетальдегид на Стадии 6. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{32}H_{35}ClN_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z=628,3; найдено 628,3.

Пример 39

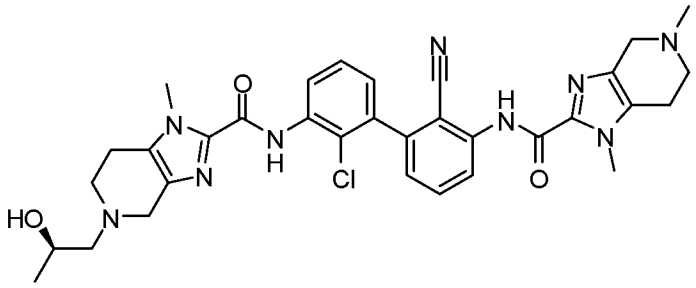
(S)-N-(2-хлор-2'-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным в Примере 24, с заменой 3-бром-2-хлоранилина на 2-амино-6-бромбензонитрил на Стадии 1 и заменой 3-бром-2-метиланилина на 3-бром-2-хлоранилин на Стадии 3. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{37}ClN_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z=642,3; найдено 642,3. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10.58 (br, 2H), 8.32(d, *J*=8.1 Гц, 1H), 7.91 (dd, *J*=8.4, 1.1 Гц, 1H), 7.82 (t, *J*=8.0 Гц, 1H), 7.56 (t, *J*=7.9 Гц, 1H), 7.36 (dd, *J*=7.6, 1.1 Гц, 1H), 7.28 (dd, *J*=7.7, 1.5 Гц, 1H), 4.57-4.13 (m, 5H), 3.95 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.89-3.00 (m, 10H), 2.96 (s, 3H), 1.13 (d, *J*=6.2 Гц, 3H).

Пример 40

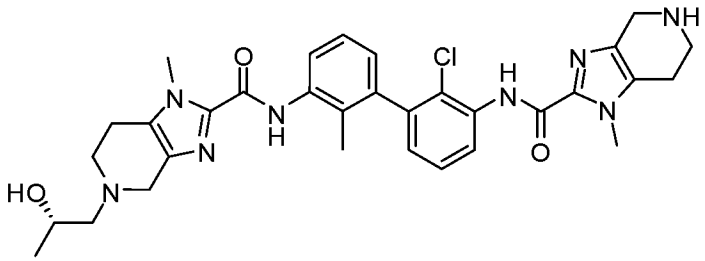
(R)-N-(2-хлор-2'-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным в Примере 24, с заменой 3-бром-2-хлоранилина на 2-амино-6-бромбензонитрил на Стадии 1, заменой 3-бром-2-метиланилина на 3-бром-2-хлоранилин на Стадии 3 и заменой (*S*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаналя на (*R*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаналь на Стадии 6. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{37}ClN_9O_3$ $(M+H)^+$: m/z=642,3; найдено 642,3.

Пример 41

(S)-N(2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид

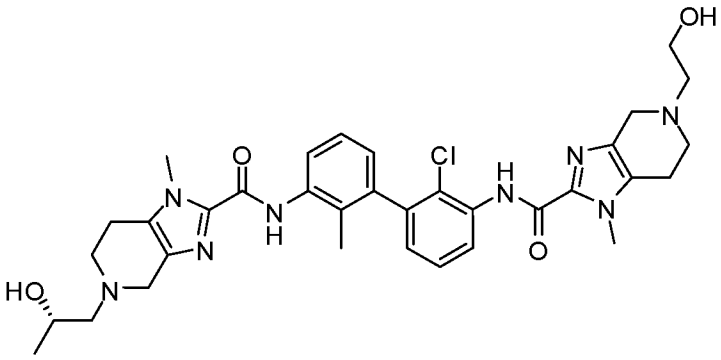


N,N-диизопропилэтиламин (79 мкл, 0,455 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 31, Стадия 1: 100 мг, 0,152 ммоль) и (*S*)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаналя (86 мг, 0,455 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (161 мг, 0,759 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов

реакционную смесь обрабатывали 2 Н раствором HCl (водн.) (2,0 мл) и перемешивали при 50 °C в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{32}H_{38}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z=617,3; найдено 617,3.

Пример 42

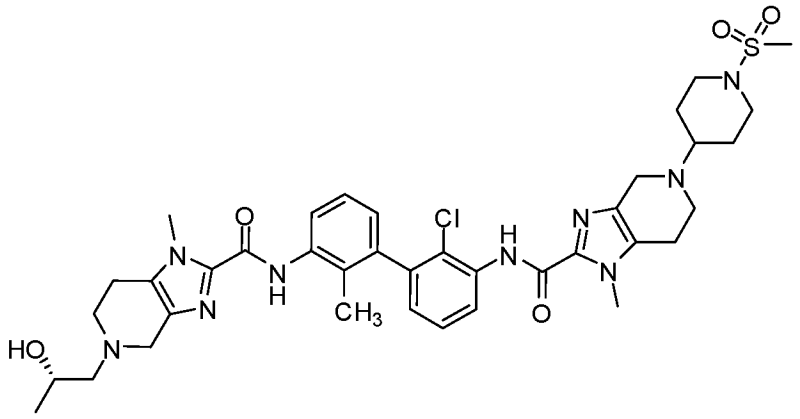
(S)-N-(2'-хлор-3'-(5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



N,N-диизопропилэтиламин (8,49 мкл, 0,049 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-N-(2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6 7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамида (Пример 41: 10 мг, 0,016 ммоль) и 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)ацетальдегида (8,47 мг, 0,049 ммоль) в тетрагидрофуране (0,20 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (10,30 мг, 0,049 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь обрабатывали 2 Н раствором HCl (водн.) (0,20 мл) и перемешивали при 50 °C в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{42}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=661,3; найдено 661,4.

Пример 43

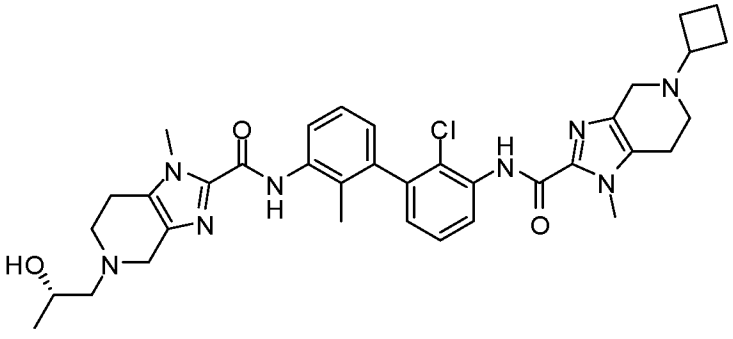
(S)-N-(2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-5-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



N,N-диизопропилэтиламин (8,5 мкл, 0,049 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-N-(2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6 7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамида (Пример 41: 10 мг, 0,016 ммоль) и 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-она (8,6 мг, 0,049 ммоль) в ТГФ (0,15 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (10,3 мг, 0,049 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{49}ClN_9O_5S$ $(M+H)^+$: m/z=778,3; найдено 778,3.

Пример 44

(S)-N-(2-хлор-3'-(5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метилбифенил-3-ил)-5-циклобутил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид

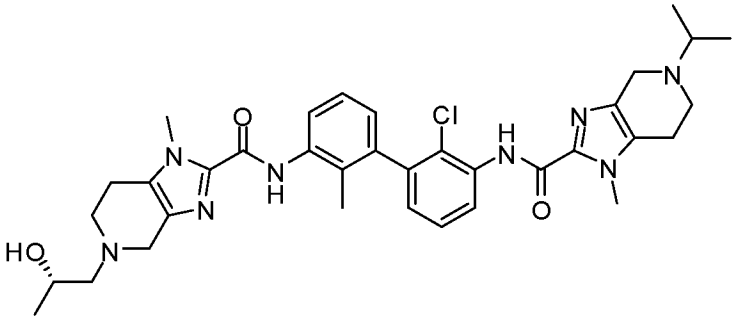


Суспензию (*S*)-N-(2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2 карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамида (Пример 41: 10 мг, 0,016 ммоль), бромциклобутана (10,9 мг, 0,081 ммоль) и карбоната калия

(6,7 мг, 0,049 ммоль) в ДМФА (0,10 мл) перемешивали при 90 °C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{44}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z=671,3; найдено 671,3.

Пример 45

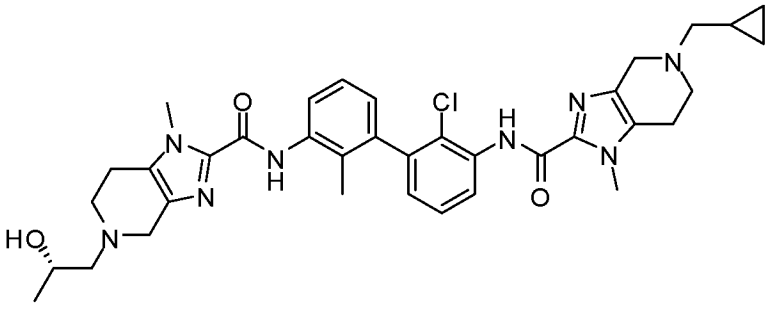
(S)-N-(2-хлор-3'-(5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метилбифенил-3-ил)-5-изопропил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 44, с заменой бромциклобутана на 2-иодпропан. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{44}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z=659,3; найдено 659,4.

Пример 46

(S)-N-(2-хлор-3'-(5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метилбифенил-3-ил)-5-(циклопропилметил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид

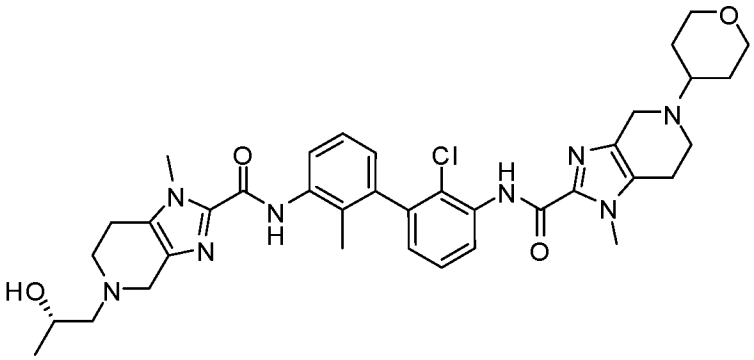


Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 44, с заменой бромциклобутана на (иодметил)циклопропан. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{44}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$:

m/z=671,3; найдено 671,5.

Пример 47

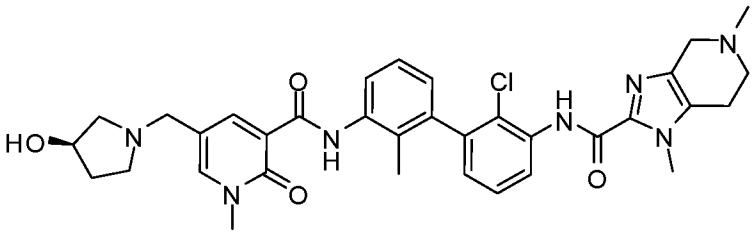
(S)-N-(2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



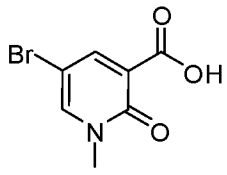
Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 43, с заменой 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-она на тетрагидро-4H-пиран-4-он. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{37}H_{46}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=701,3; найдено 701,4.

Пример 48

(R)-N-(2-хлор-3'-(5-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)-2'-метилбифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



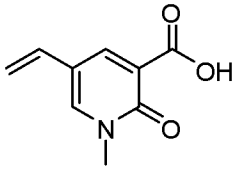
Стадия 1: 5-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



Метилиодид (1,71 мл, 27,5 ммоль) добавляли к смеси 5-бром-2-гидроксиникотиновой кислоты (5,0 г, 22,94 ммоль) и карбоната калия (4,75 г, 34,4 ммоль) в метаноле (76,0 мл). Реакционную

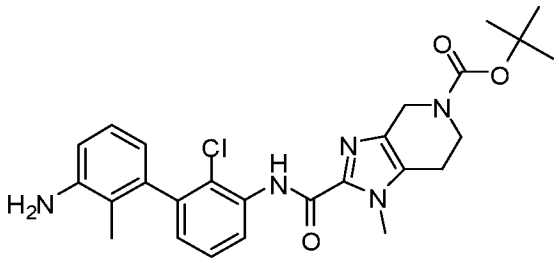
смесь перемешивали при 80 °C в течение 10 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель упаривали при пониженном давлении. Добавляли воду, и смесь дважды промывали дихлорметаном. К водной фазе добавляли 1 М водный раствор HCl до pH=2. Затем кислый водный слой дважды экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат упаривали. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_7H_7BrNO_3$ $(M+H)^+$: m/z=232,0/234,0; найдено 232,0/234,0.

Стадия 2: 1-метил-2-оксо-5-винил-1,2-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



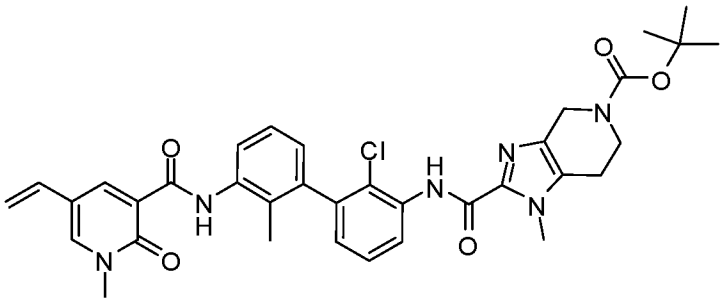
Смесь 5-бром-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (Стадия 1: 321 мг, 1,385 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (213 мг, 1,385 ммоль), карбоната натрия (440 мг, 4,15 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (80 мг, 0,069 ммоль) в трет-бутаноле (1,4 мл) и воде (1,4 мл) дегазировали и герметизировали. Перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель упаривали при пониженном давлении. Добавляли воду, и смесь дважды промывали дихлорметаном. К водной фазе добавляли 1 М водный раствор HCl до pH=2. Затем кислый водный слой дважды экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и фильтрат упаривали. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_9H_{10}NO_3$ $(M+H)^+$: m/z=180,1; найдено 180,1.

Стадия 3: трет-бутил 2-(3'-амино-2-хлор-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-карбоксилат



Смесь трет-бутил 2-((3-бром-2-хлорфенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 24, Стадия 1: 620,0 мг, 1,320 ммоль), 2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (400 мг, 1,716 ммоль)), дихлор[1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]палладия (II) (108 мг, 0,132 ммоль) и карбоната натрия (280 мг, 2,64 ммоль) в 1,4-диоксане (4,0 мл) и воде (0,2 мл) продували азотом и затем перемешивали при 110 °C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 60% этилацетатом в гексане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{31}ClN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z=496,2; найдено 496,2.

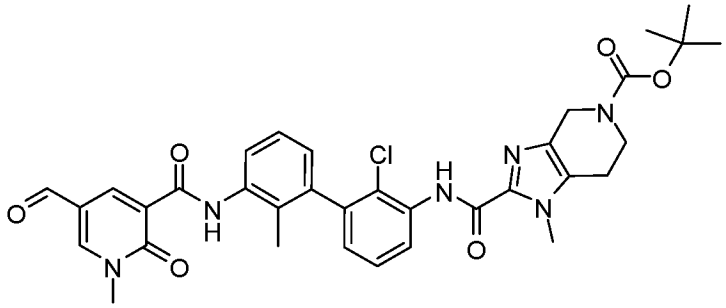
Стадия 4: трет-бутил 2-(2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-2-оксо-5-винил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-карбоксилат



К раствору 1-метил-2-оксо-5-винил-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (Стадия 2: 395,0 мг, 1,04 ммоль), трет-бутил 2-(3'-амино-2-хлор-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-карбоксилата (Стадия 3: 395,0 мг, 1,04 ммоль) и 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (306 мг, 0,804 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (2,2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (233 мкл, 1,393 ммоль). Смесь перемешивали

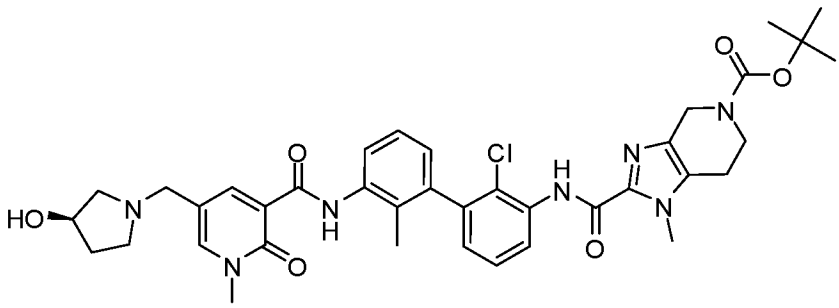
при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь разбавляли ДХМ, и промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$ перед фильтрованием. Фильтрат упаривали и очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 8% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{38}ClN_6O_5$ $(M+H)^+$: m/z=657,3; найдено 657,3.

Стадия 5: трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(5-формил-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-карбоксилат



Во флакон загружали трет-бутил 2-(2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-2-оксо-5-винил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-карбоксилат (Стадия 4: 440 мг, 0,670 ммоль), мешалку, 1,4-диоксан (1,7 мл) и воду (0,6 мл). К данной суспензии добавляли дигидрат калий осмата (9,87 мг, 0,027 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли периодат натрия (716 мг, 3,35 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором тиосульфата натрия. Затем смесь экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои отделяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 6% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{36}ClN_6O_6$ $(M+H)^+$: m/z=659,2; найдено 659,4.

Стадия 6: (R)-трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(5-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-карбоксилат



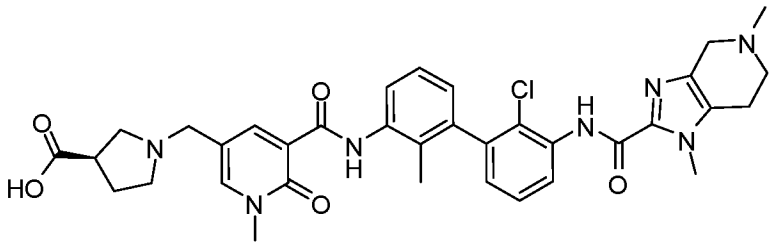
Смесь трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(5-формил-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-карбоксилата (Стадия 5: 12 мг, 0,018 ммоль), (*R*)-пирролидин-3-ола (8 мг, 0,092 ммоль) и уксусной кислоты (5,26 мкл, 0,092 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (11,68 мг, 0,055 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водным раствором NH_4OH, затем экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли и сушили над $MgSO_4$, затем фильтровали. Фильтрат упаривали и использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{45}ClN_7O_6$ $(M+H)^+$: m/z=730,3; найдено 730,5.

Стадия 7: (R)-N-(2-хлор-3'-(5-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)-2'-метилбифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид

Раствор (R)-трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(5-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-карбоксилата (Стадия 6: 10 мг, 0,014 ммоль) в дихлорметане (0,05 мл) и трифторуксусной кислоте (0,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель выпаривали и остаток растворяли в тетрагидрофуране (0,6 мл). Последовательно добавляли 37% мас. формальдегид в воде (0,020 мл, 0,27 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (9.44 мг, 0,045 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа смесь разбавляли метанолом и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{39}ClN_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z=644,3; найдено 644,3.

Пример 49

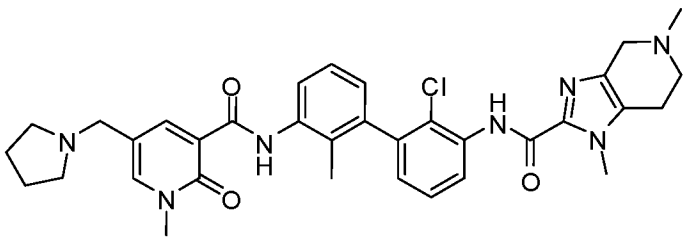
(R)-1-((5-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным в Примере 48, с заменой (*R*)-пирролидин-3-ола на (*R*)-пирролидин-3-карбоновую кислоту на Стадии 6. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{39}ClN_7O_5$ $(M+H)^+$: m/z=672,3; найдено 672,3.

Пример 50

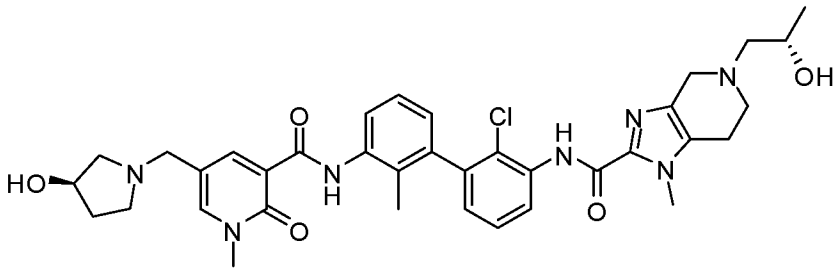
N-(2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-2-оксо-5-(пирролидин-1-илметил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным в Примере 48, с заменой (*R*)-пирролидин-3-ола на пирролидин на Стадии 6. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{39}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=628,3; найдено 628,3.

Пример 51

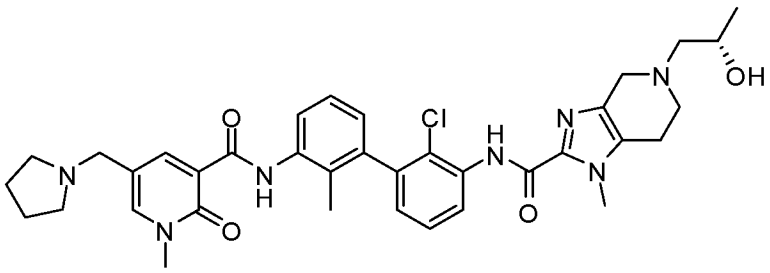
N-(2-хлор-3'-(5-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)-2'-метилбифенил-3-ил)-5-((S)-2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным в Примере 48, с заменой 37% мас. формальдегида в воде на (*S*)-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пропаналь на Стадии 7. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь обрабатывали 1 М раствором HCl (водн.) (0,45 мл) и перемешивали при 60 °C в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{43}ClN_7O_5$ $(M+H)^+$: m/z=688,3; найдено 688,3.

Пример 52

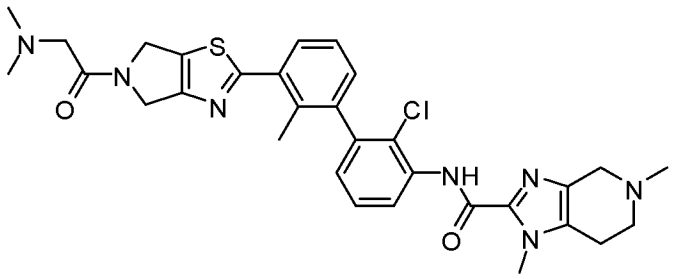
(S)-N-(2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-2-оксо-5-(пирролидин-1-илметил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



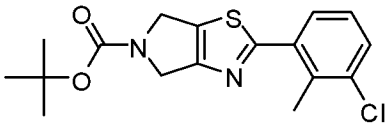
Данное соединение получали, используя методики, аналогичные описанным в Примере 48, с заменой (*R*)-пирролидин-3-ола на пирролидин на Стадии 6 и заменой 37% мас. формальдегида в воде на (*S*)-2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пропаналь на Стадии 7. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь обрабатывали 1 М раствором HCl (водн.) (0,45 мл) и перемешивали при 60 °C в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{43}ClN_7O_4$ $((M+H)^+$: m/z=672,3; найдено 672,3.

Пример 53

N-(2-хлор-3'-(5-(2-(диметиламино)ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид

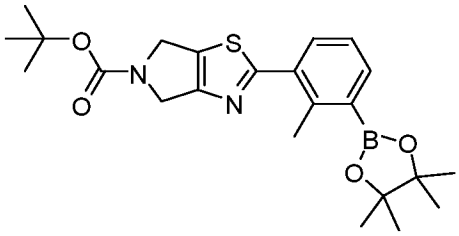


Стадия 1: трет-бутил 2-(3-хлор-2-метилфенил)-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-5(6H)-карбоксилат



Смесь трет-бутил 2-бром-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]тиазол-5-карбоксилата (0,30 г, 0,983 ммоль), (3-хлор-2-метилфенил)бороновой кислоты (0,201 г, 1,180 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (0,114 г, 0,098 ммоль) и карбоната калия (0,272 г, 1,966 ммоль) в 1,4-диоксане (4,5 мл) и воде (1,5 мл) дегазировали и перемешивали при 90 °C в течение 3 часов. Добавляли EtOAc и воду и перемешивали в течение выходных. Органический слой отделяли, промывали нас. раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 25% этилацетатом в гексане, с получением желаемого продукта (228 мг, выход 66%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{20}ClN_2O_2S$ $(M+H)^+$: m/z=351,1; найдено 351,1.

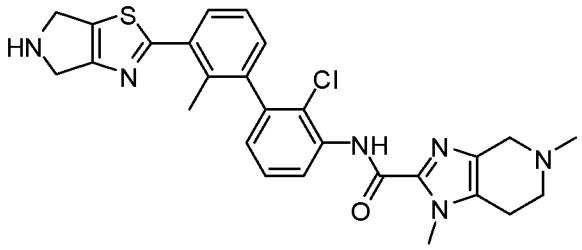
Стадия 2: трет-бутил 2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-5(6H)-карбоксилат



Смесь трет-бутил 2-(3-хлор-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]тиазол-5-карбоксилата (Стадия 1: 228 мг, 0,650 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (248 мг, 0,975 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (47,6 мг, 0,052 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (49,6 мг, 0,104 ммоль) и ацетата калия (128 мг, 1,300 ммоль) в 1,4-

диоксане (1 мл) дегазировали и перемешивали при 100 °C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли EtOAc и воду. Органический слой отделяли, промывали нас. раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 25% этилацетатом в гексане, с получением желаемого продукта (250 мг, выход 87%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{32}BN_2O_4S$ $(M+H)^+$: m/z=443,2; найдено 443,2.

Стадия 3: N-(2-хлор-3'-(5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



Смесь N-(3-бром-2-хлорфенил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамида (Пример 24, Стадия 2: 248 мг, 0,647 ммоль), трет-бутил 2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]тиазол-5-карбоксилата (Стадия 2: 220 мг, 0,497 ммоль), карбоната натрия (117 мг, 1,100 ммоль) и [1,1'-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (37,7 мг, 0,050 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1,0 мл) дегазировали и перемешивали при 110 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением неочищенного продукта, который перемешивали в ДХМ (3,0 мл) и ТФА (3,0 мл) в течение 2,5 часов. Смесь упаривали при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{28}ClN_6O$ $(M+H)^+$: m/z=519,2; найдено 519,2.

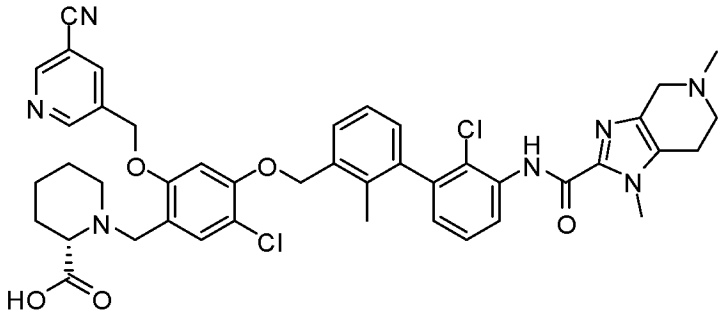
Стадия 4: N-(2-хлор-3'-(5-(2-(диметиламино)ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-

карбоксамид

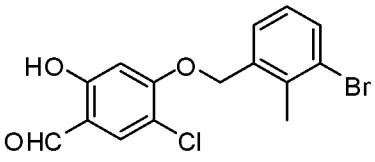
К раствору соли N-(2-хлор-3'-(5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамида с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (~ 1:3) (Стадия 3: 10,0 мг, 0,012 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) последовательно добавляли гидрохлорид N,N-диизопропилэтиламина (0,028 мл, 0,160 ммоль) и диметилглициноилхлорид гидрохлорид (5,8 мг, 0,037 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС с pH 10 (MeCN/вода с NH_4OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{35}ClN_7O_2S$ $(M+H)^+$: m/z=604,2; найдено 604,2.

Пример 54

(S)-1-(5-хлор-4-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)пиперидин-2-карбоновая кислота

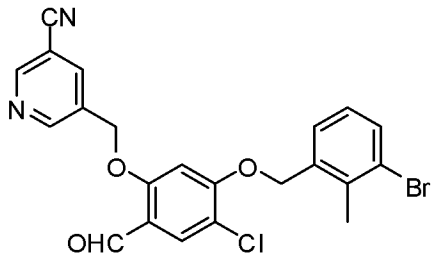


Стадия 1: 4-((3-бром-2-метилбензил)окси)-5-хлор-2-гидроксибензальдегид



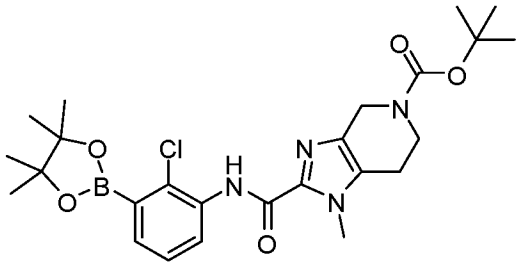
К смеси (3-бром-2-метилфенил)метанола (2,330 г, 11,59 ммоль), 5-хлор-2,4-дигидроксибензальдегида (2,0 г, 11,59 ммоль) и трифенилфосфина (3,65 г, 13,91 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °C добавляли DIAD (2,93 мл, 15,07 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь упаривали и разбавляли EtOAc. Твердое вещество собирали фильтрацией с получением желаемого продукта (2,0 г, выход 48,5%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{15}H_{13}BrClO_3$ $(M+H)^+$: m/z=355,0; найдено 355,0.

Стадия 2: 5-((5-((3-бром-2-метилбензил)окси)-4-хлор-2-формилфенокси)метил)никотинонитрил



Смесь 4-((3-бром-2-метилбензил)окси)-5-хлор-2-гидроксибензальдегида (Стадия 1: 2,0 г, 5,62 ммоль), 5-(хлорметил)никотинонитрила (0,927 г, 6,07 ммоль) и карбоната цезия (2,75 г, 8,44 ммоль) в ДМФА (12 мл) перемешивали при 70 °C в течение 3 часов. Смесь выливали в воду. Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили на воздухе с получением желаемого продукта (2,2 г, выход 83%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{17}BrClN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z=471,0; найдено 471,0.

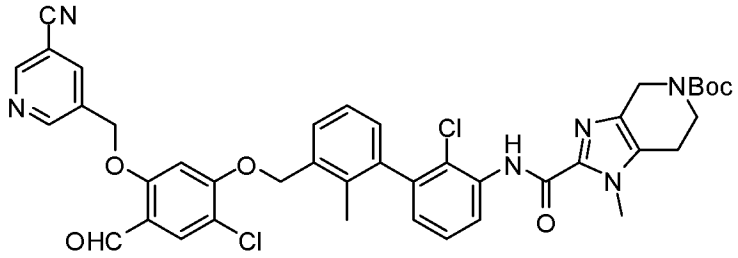
Стадия 3: трет-бутил 2-((2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Смесь трет-бутил 2-((3-бром-2-хлорфенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 24, Стадия 1: 1,0 г, 2,129 ммоль), 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']би[[1,3,2]диоксабороланила] (0,649 г, 2,55 ммоль), аддукта [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (0,174 г, 0,213 ммоль) и ацетата калия (0,522 г, 5,32 ммоль) в 1,4-диоксане (24,0 мл) продували азотом и затем перемешивали при 100 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном и затем фильтровали через целит. Фильтрат упаривали и остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 30% этилацетатом в гексане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{35}BClN_4O_5$ $(M+H)^+$: m/z=517,2; найдено 517,2.

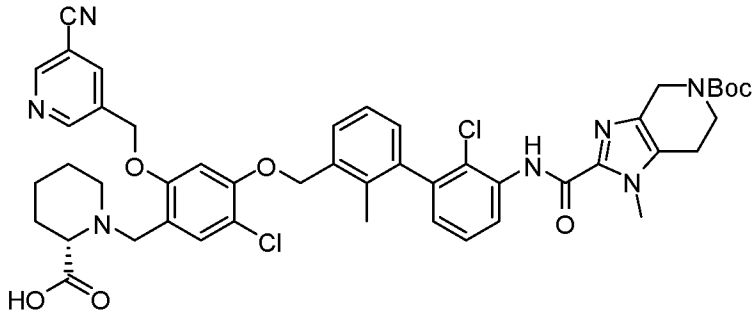
Стадия 4: трет-бутил 2-((2-хлор-3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилфенокси)метил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-

имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Смесь 5-((5-((3-бром-2-метилбензил)окси)-4-хлор-2-формилфенокси)метил)никотинонитрила (Стадия 2: 90 мг, 0,191 ммоль), трет-бутил 2-((2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 3: 118 мг, 0,229 ммоль), карбоната калия (52,7 мг, 0,382 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (22,05 мг, 0,019 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,60 мл) продували азотом и затем нагревали при 100 °C в течение ночи. Смесь очищали хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан) с получением желаемого продукта (100 мг, выход 67,1%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{41}H_{39}Cl_2N_6O_6$ $(M+H)^+$: m/z=781,2; найдено 781,2.

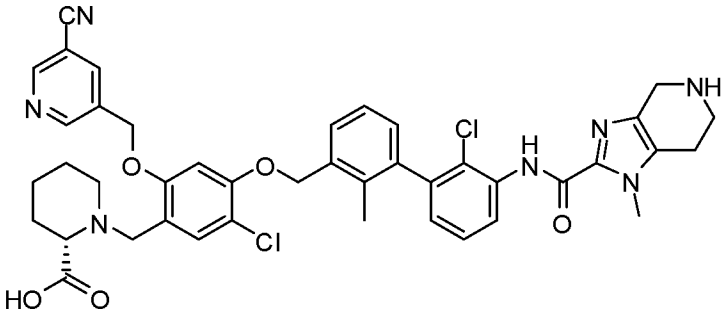
Стадия 5: (S)-1-(4-((3'-(5-(трет-бутоксикарбонил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-хлор-2-метил[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)пиперидин-2-карбоновая кислота



Триацетоксиборгидрид натрия (56,9 мг, 0,269 ммоль) добавляли к смеси трет-бутил 2-((2-хлор-3'-((2-хлор-5-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)-4-формилфенокси)метил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 4: 140 мг, 0,179 ммоль), (S)-пиперидин-2-карбоновой кислоты (41,6 мг, 0,322 ммоль) и триэтиламина (0,050 мл, 0,358 ммоль) в ДХМ (3 мл) после перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов смесь разбавляли ДХМ, промывали водой, сушили над $MgSO_4$ и упаривали с

получением желаемого продукта (80 мг, выход 49,9%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{47}H_{50}Cl_2N_7O_7$ $(M+H)^+$: m/z=894,2; найдено 894,2.

Стадия 6: (S)-1-(5-хлор-4-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)пиперидин-2-карбоновая кислота



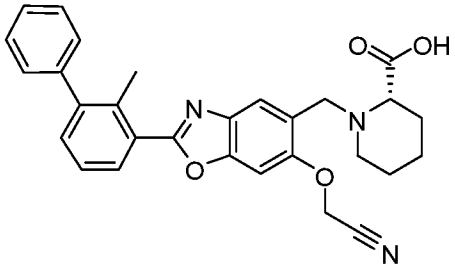
(*S*)-1-(4-((3'-(5-(трет-бутоксикарбонил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-хлор-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-5-хлор-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)пиперидин-2-карбоновую кислоту (Стадия 5: 80 мг, 0,089 ммоль) обрабатывали 4 М раствором HCl в 1,4-диоксане (0,5 мл, 2,000 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта (30 мг, выход 42,2%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{42}H_{42}Cl_2N_7O_5$ $(M+H)^+$: m/z=794,3; найдено 794,3.

Стадия 7: (S)-1-(5-хлор-4-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)пиперидин-2-карбоновая кислота

Смесь (S)-1-(5-хлор-4-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)пиперидин-2-карбоновой кислоты (4,5 мг, 5,66 мкмоль) и 37% мас. формальдегида в воде (0,92 мг, 0,011 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,4 мг, 0,011 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{44}Cl_2N_7O_5$ $(M+H)^+$: m/z=808,3; найдено 808,3.

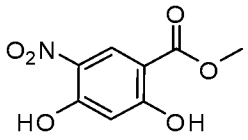
Пример 55

(2*S*)-1-{[6-(цианометокси)-2-(2-метилбифенил-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]метил}пиперидин-2-карбоновая кислота



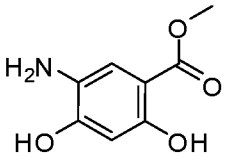
Данное соединение было получено в соответствии с методиками в заявке на патент США № 2017/0145025.

Стадия 1: метил 2,4-дигидрокси-5-нитробензоат



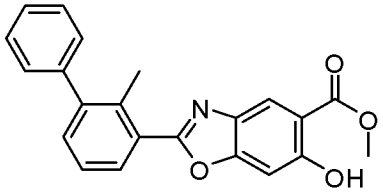
К раствору метил 2,4-дигидроксибензоата (Aldrich, кат.№M42505: 9,15 г, 54,4 ммоль) в уксусном ангидриде (34 мл) и уксусной кислоте (66 мл) медленно добавляли смесь азотной кислоты (3,82 мл, 63,8 ммоль) в уксусной кислоте (30 мл) при 0 °C. После добавления образовывался светло-коричневый раствор. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего образовывалась суспензия. Добавляли воду (130 мл), после чего смесь выдерживали в течение еще 30 минут без перемешивания. Осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством воды и сушили в вакууме с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_8H_8NO_6$ $(M+H)^+$: m/z=214,0; найдено 214,0.

Стадия 2: метил 5-амино-2,4-дигидроксибензоат



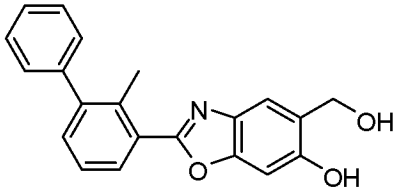
Метил 2,4-дигидрокси-5-нитробензоат (592 мг, 2,78 ммоль) гидрировали при атмосферном давлении водорода с использованием палладия на угле (10% мас., 300 мг, 0,28 ммоль) в этилацетате (30 мл) в течение 3 часов. Полученную суспензию фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_8H_{10}NO_4$ $(M+H)^+$: m/z=184,1; найдено 184,0.

Стадия 3: метил 6-гидрокси-2-(2-метилбифенил-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-карбоксилат



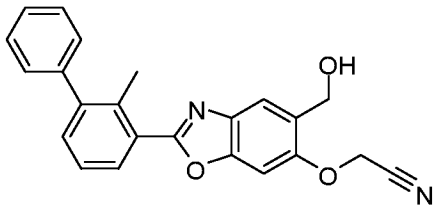
Смесь метил 5-амино-2,4-дигидроксибензоата (660 мг, 3,60 ммоль), 2-метилбифенил-3-карбальдегида (777,8 мг, 3,96 ммоль) в этаноле (23 мл) помещали во флакон и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{20}NO_4$ $(M+H)^+$: m/z=362,1; найдено 362,1. Затем смесь упаривали. Остаток повторно растворяли в метиленхлориде (20 мл) и добавляли дихлордицианохинон (981 мг, 4,32 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом и промывали раствором $Na_2S_2O_3$ и раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$ и упаривали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 50% EtOAc/гексан. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{18}NO_4$ $(M+H)^+$: m/z=360,1; найдено 360,1.

Стадия 4: 5-(гидроксиметил)-2-(2-метилбифенил-3-ил)-1,3-бензоксазол-6-ол



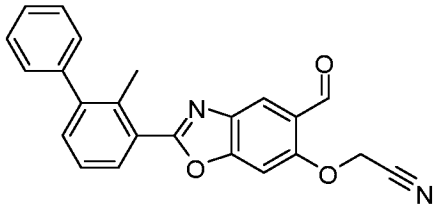
К раствору метил 6-гидрокси-2-(2-метилбифенил-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-карбоксилата (845,3 мг, 2,35 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли тетрагидроалюминат лития в ТГФ (1,0 М, 1600 мкл) по каплям при 0 °С. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры. Затем смесь гасили этилацетатом, затем водой и раствором гидроксида натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом три раза. Органическую фазу объединяли, сушили над $MgSO_4$ и упаривали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{18}NO_3$ $(M+H)^+$: m/z=332,1; найдено 332,1.

Стадия 5: {[5-(гидроксиметил)-2-(2-метилбифенил-3-ил)-1,3-бензоксазол-6-ил]окси}ацетонитрил



К 5-(гидроксиметил)-2-(2-метилбифенил-3-ил)-1,3-бензоксазол-6-олу в N,N-диметилформамиде (0,64 мл) добавляли карбонат калия (34,1 мг, 0,247 ммоль) и бромацетонитрил (17,2 мкл, 0,247 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 40 минут. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc, гасили водой. После экстракции органическую фазу сушили над $MgSO_4$ и упаривали. Неочищенный продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{19}N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z=371,1; найдено 371,1.

Стадия 6: {[5-формил-2-(2-метилбифенил-3-ил)-1,3-бензоксазол-6-ил]окси}ацетонитрил



{[5-(гидроксиметил)-2-(2-метилбифенил-3-ил)-1,3-бензоксазол-6-ил]окси}ацетонитрил (52 мг, 0,14 ммоль) растворяли в метиленхлориде (0,4 мл) и обрабатывали периодинаном Десса-Мартина (60,1 мг, 0,142 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. и затем гасили раствором $NaHCO_3$ и раствором $Na_2S_2O_3$. Смесь экстрагировали метиленхлоридом. Органическую фазу объединяли, сушили над $MgSO_4$ и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 45% EtOAc/гексан. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{17}N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z=369,1; найдено 369,2.

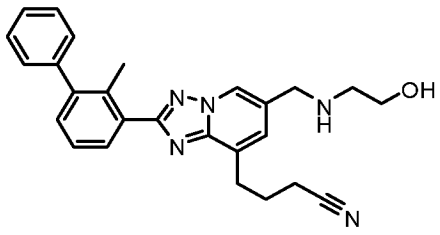
Стадия 7: (2S)-1-{[6-(цианометокси)-2-(2-метилбифенил-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]метил}пиперидин-2-карбоновая кислота

Это соединение получали, с применением методик, аналогичных описанным для Примера 1 заявки на патент США № 2017/0145025, с заменой 2-(2-метилбифенил-3-ил)фуро[2,3-b]пиридин-6-карбальдегида на {[5-формил-2-(2-метилбифенил-3-ил)-1,3-бензоксазол-6-ил]окси}ацетонитрил (продукт со Стадии 6) и заменой этаноламина на (*S*)-пиперидин-2-карбоновую кислоту на Стадии 5. Реакционную смесь разбавляли метанолом, затем очищали

препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{29}H_{28}N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z=482,2; найдено 482,2.

Пример 56

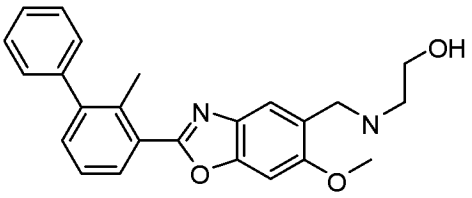
4-[6-{[(2-гидроксиэтил)амино]метил}-2-(2-метилбифенил-3-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-8-ил]бутаннитрил



Данное соединение было получено в соответствии с методиками в заявке на патент США № 2017/0107216. Хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (RuPhos-Pd-G2, Aldrich, кат.№753246: 1,6 мг, 0,0020 ммоль) добавляли к смеси 2-({[8-хлор-2-(2-метилбифенил-3-ил)[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил]метил}амино)этанола (из Примера 21 US 2017/0107216: 8,0 мг, 0,02 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бутаннитрила (7,9 мг, 0,041 ммоль) и карбоната цезия (13,3 мг, 0,0407 ммоль) в 1,4-диоксане (94,5 мкл)/воде (31,1 мкл). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 1 часа. Неочищенный продукт разбавляли MeOH и фильтровали. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{28}N_5O$ $(M+H)^+$: m/z=426,2; найдено 426,3.

Пример 57

2-({[6-метокси-2-(2-метилбифенил-3-ил)-1,3-бензоксазол-5-ил]метил}амино)этанол

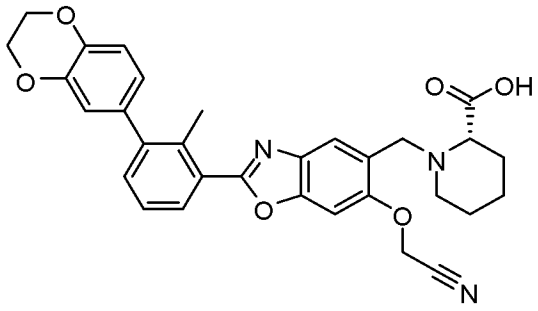


Данное соединение получали, с применением методик, аналогичных описанным для Примера 26 в заявке на патент США № 2017/0145025, с заменой бромацетонитрила на метилиодид на Стадии 5, и заменой (*S*)-пиперидин-2-карбоновой кислоты на этаноламин на Стадии 7. Реакционную смесь разбавляли метанолом и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением

желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{25}N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z=389,2; найдено 389,2.

Пример 58

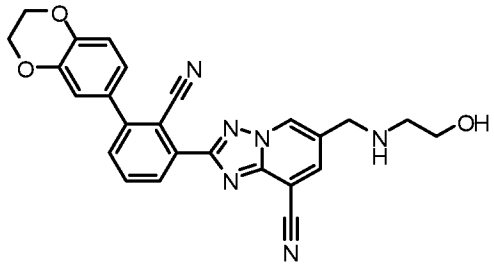
(2S)-1-(6-{(цианометокси)-2-[3-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-2-метилфенил]-1,3-бензоксазол-5-ил}метил)пиперидин-2-карбоновая кислота



Данное соединение получали с применением методик, аналогичных описанным для Примера 26 заявки на патент США № 2017/0145025, с заменой 2-метилбифенил-3-карбальдегида на 3-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-2-метилбензальдегид (продукт со Стадии 2 в Примере 15 US 2017/0145025) на Стадии 3. Реакционную смесь разбавляли MeOH и затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{30}N_3O_6$ $(M+H)^+$: m/z=540,2; найдено 540,2.

Пример 59

2-[2-циано-3-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)фенил]-6-{[(2-гидроксиэтил)амино]метил}[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-8-карбонитрил

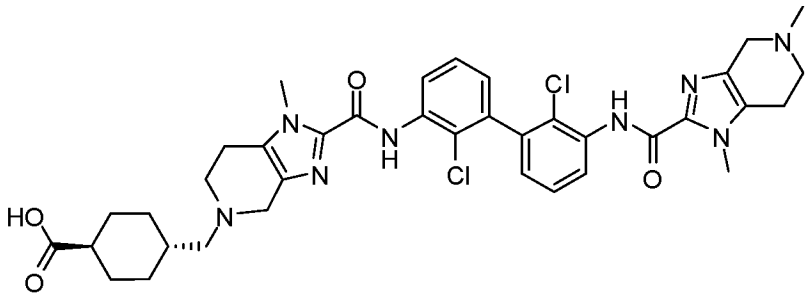


Данное соединение было получено в соответствии с методиками в заявке на патент США № 2017/0107216. Смесь 2-(8-хлор-6-{[(2-гидроксиэтил)амино]метил}[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-6-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)бензонитрила (Пример 25 US 2017/0107216: 6,0 мг, 0,013 ммоль), калия гексацианоферрата (II) тригидрата (5,49 мг, 0,0130 ммоль) и ацетата калия (0,255 мг, 0,00260 ммоль) в 1,4-диоксане (32,2 мкл) / воде (32,2 мкл) перемешивали и нагревали при 100 °C в течение 1 часа. Полученный

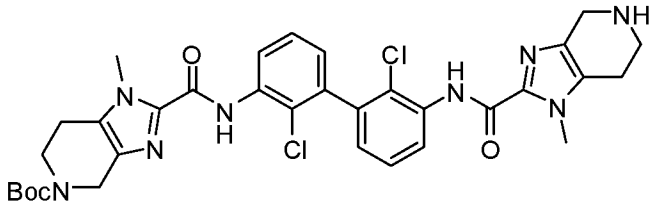
неочищенный продукт разбавляли MeOH и фильтровали. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{21}N_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=453,2; найдено 453,2.

Пример 60

транс-4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота



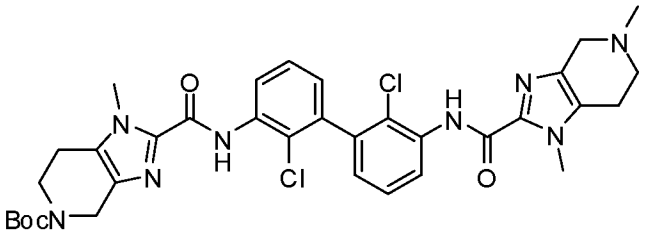
Стадия 1: трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Смесь трет-бутил 2-((3-бром-2-хлорфенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 24, Стадия 1: 900 мг, 1,92 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл) и дихлорметане (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Смесь указанного выше остатка, трет-бутил 2-((2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 54, Стадия 3: 1188 мг, 2,30 ммоль), карбоната натрия (1015 мг, 9,58 ммоль) и [1,1-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (145 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане (12,0 мл) и воде (6,0 мл) продували азотом и затем перемешивали при 110 °C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном

давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{37}Cl_2N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=679,2; найдено 679,2.

Стадия 2: трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Раствор трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 1: 500 мг, 0,736 ммоль), 37% мас. формальдегида в воде (0,274 мл, 3,68 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,257 мл, 1,417 ммоль) в дихлорметане (7,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (468 мг, 2,207 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{39}Cl_2N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=693,2; найдено 693,3.

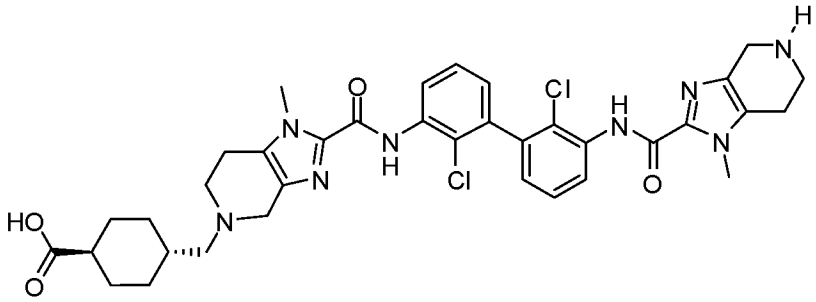
Стадия 3: транс-4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин)-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота

Раствор трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 2: 20 мг, 0,029 ммоль) в дихлорметане (0,05 мл) и трифторуксусной кислоте (0,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в

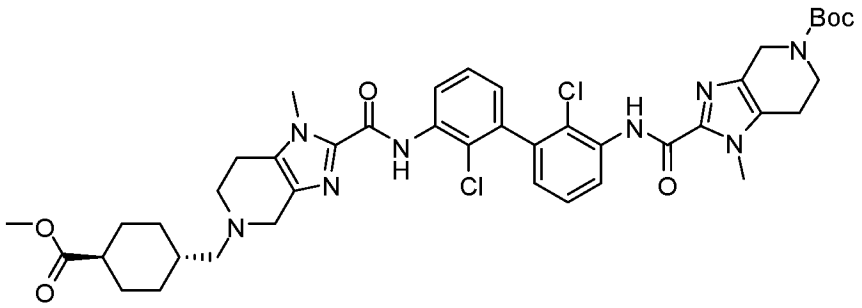
дихлорметане (0,15 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (0,020 мл, 0,115 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (12,2 мг, 0,058 ммоль) и метил транс-4-формилциклогексанкарбоксилатом (9,8 мг, 0,058 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ/МеОН/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и обрабатывали моногидратом гидроксида лития (6,1 мг, 0,144 ммоль). После перемешивания при 30 °С в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли МеОН и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{37}H_{43}Cl_2N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=733,3; найдено 733,3. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ 9.95 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.32 (d, *J*=8.2 Гц, 1H), 8.27 (d, *J*=8.2 Гц, 1H), 7.52 (t, *J*=8.1 Гц, 2H), 7.17-7.20 (m, 2H), 4.55-4.44 (m, 2H), 4.30-4.15 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.55-3.36 (m, 2H), 3.15-2.99 (m, 6H), 2.97 (s, 3H), 2.28-2.09 (m, 1H), 1.98-1.78 (m, 5H), 1.46-1.32 (m, 2H), 1.08-0.96 (m, 2H).

Пример 61

транс-4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия 1: трет-бутил транс-2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((4-(метоксикарбонил)циклогексил)метил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



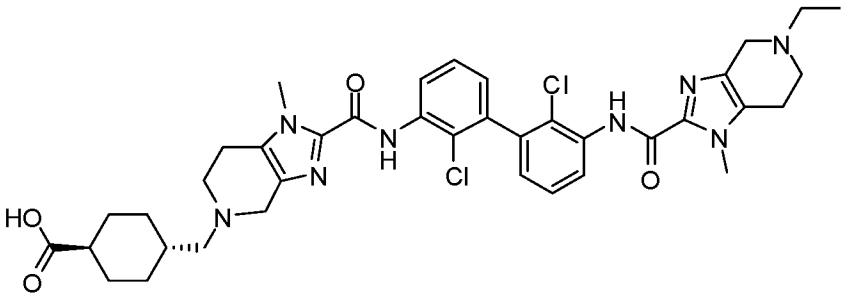
Метил транс-4-формилциклогексанкарбоксилат (30,1 мг, 0,177 ммоль) добавляли к смеси трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро)-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 60, Стадия 1: 80 мг, 0,118 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (49,9 мг, 0,235 ммоль) в дихлорметане (1,2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{42}H_{51}Cl_2N_8O_6$ $(M+H)^+$: m/z=833,3; найдено 833,5.

Стадия 2: транс-4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2)-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота

Раствор трет-бутил транс-2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((4-(метоксикарбонил)циклогексил)метил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 1: 60 мг, 0,072 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) и трифторуксусной кислоте (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ/MeOH/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и затем обрабатывали моногидратом гидроксида лития (30,2 мг, 0,720 ммоль). После перемешивания при 30 °C в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{41}Cl_2N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=719,3; найдено 719,2.

Пример 62

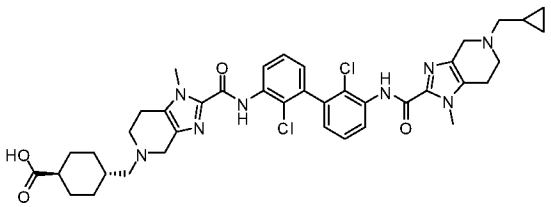
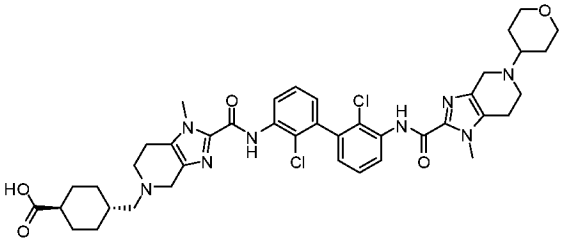
транс-4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота



Раствор трет-бутил транс-2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((4-(метоксикарбонил)циклогексил)метил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 61, Стадия 1: 20 мг, 0,024 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,24 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (0,017 мл, 0,096 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (10,2 мг, 0,048 ммоль) и ацетальдегидом (2,7 мл, 0,048 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ/MeOH/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и обрабатывали моногидратом гидроксида лития (10,1 мг, 0,240 ммоль). После перемешивания при 30 °C в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{45}Cl_2N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=747,3; найдено 747,4. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ 9.93 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.48-8.06 (m, 2H), 7.52 (t, *J*=7.9 Гц, 2H), 7.19 (d, *J*=7.6 Гц, 2H), 4.55-4.47 (m, 2H), 4.28-4.15 (m, 2H), 3.97 (s, 6H), 3.87-3.73 (m, 2H), 3.53-3.37 (m, 2H), 3.36-3.25 (m, 2H), 3.16-2.97 (m, 6H), 2.16 (tt, *J*=12.3, 3.5 Гц, 1H), 1.94-1.80 (m, 5H), 1.44-1.33 (m, 2H), 1.32 (t, *J*=7.2 Гц, 3H), 1.07-

0.95 (m, 2H).

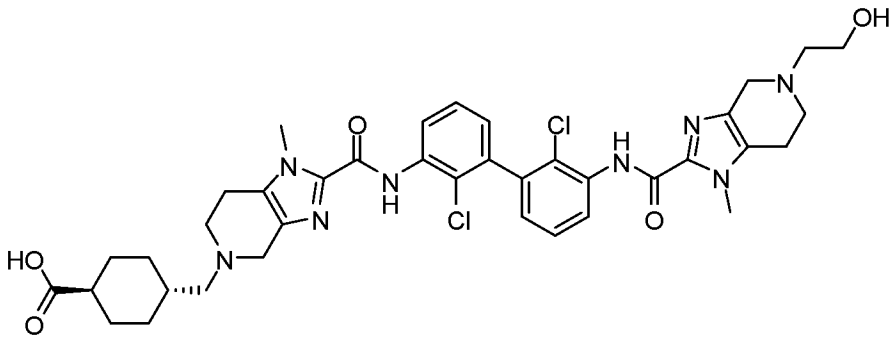
Таблица 5. Соединения в **Таблице 5** получали в соответствии с методиками синтеза, изложенными в **Примере 62**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример №	**Название/^{1}H ЯМР**	**Формула**	**ЖХ-МС (М+Н)$^+$**
63	транс-4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(5-(циклопропилметил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота		773,4
64	транс-4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ 9.93 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.32 (d, *J*=7.7 Гц, 1H), 8.31 (d, *J*=7.7 Гц, 1H), 7.52 (t,		803,4

	J=7.9 Гц, 2H), 7.19 (dd, J=7.5, 1.8 Гц, 1H), 7.19 (dd, J=7.5, 1.8 Гц, 1H), 4.52 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.23 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (br, 1H), 3.80 (br, 1H), 3.68-3.56 (m, 1H), 3.51-3.28 (m, 4H), 3.18-2.95 (m, 6H), 2.21-1.98 (m, 3H), 1.97-1.72 (m, 7H), 1.32-1.42 (m, 2H), 1.07-0.96 (m, 2H).		

Пример 65

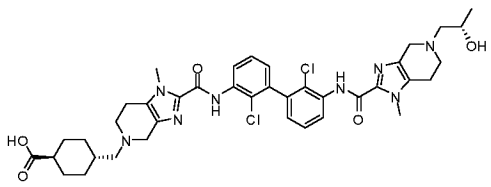
транс-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота

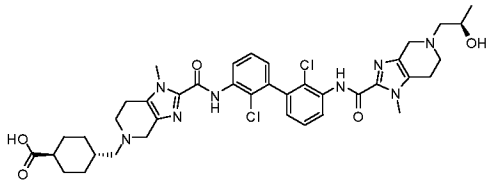


Раствор трет-бутил транс-2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((4-(метоксикарбонил)циклогексил)метил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 61, Стадия 1: 20 мг, 0,024 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,24 мл) и последовательно обрабатывали N,N-

диизопропилэтиламином (0,017 мл, 0,096 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (10,2 мг, 0,048 ммоль) и 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)ацетальдегидом (8,4 мг, 0,048 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали 4 Н HCl в 1,4-диоксане (0,12 мл, 0,480 ммоль) при 30 °С в течение 1 часа и затем растворитель упаривали. Остаток растворяли в смеси ТГФ/MeOH/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и затем обрабатывали моногидратом гидроксида лития (10,1 мг, 0,240 ммоль). После перемешивания при 30 °С в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{45}Cl_2N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=763,3; найдено 763,4.

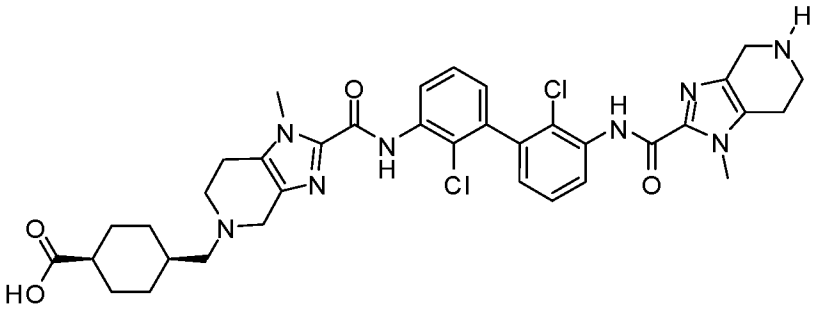
Таблица 6. Соединения в **Таблице 6** получали в соответствии с методиками синтеза, изложенными в **Примере 65**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример №	**Название**	**Формула**	**ЖХ-МС $(M+H)^+$**
66	транс-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((S)-2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота		777,4

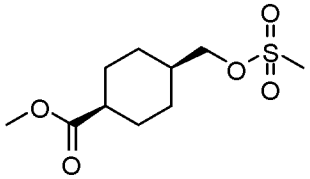
67	транс-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((R)-2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота		777,4

Пример 68

цис-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота



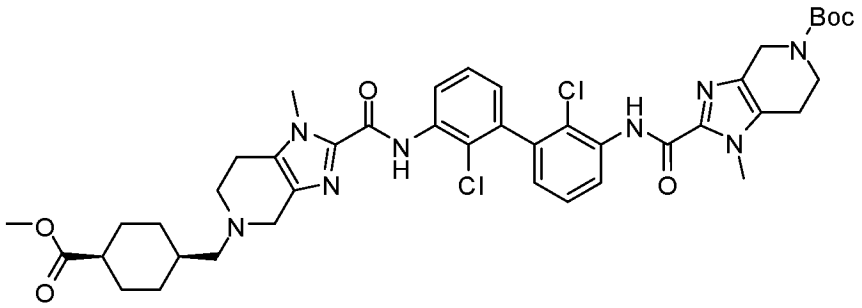
Стадия 1: метил цис-4-(((метилсульфонил)окси)метил)циклогексан-1-карбоксилат



Тионилхлорид (2,77 мл, 37,9 ммоль) добавляли по каплям к смеси цис-4-(гидроксиметил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (3,0 г, 18,96 ммоль) в MeOH (45,0 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (45 мл) и последовательно обрабатывали

триэтиламином (7,93 мл, 56,9 ммоль) и метансульфонилхлоридом (1,761 мл, 22,76 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: трет-бутил цис-2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((4-(метоксикарбонил)циклогексил)метил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Смесь трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 60, Стадия 1: 900 мг, 1,324 ммоль), метил цис-4-(((метилсульфонил)окси)метил)циклогексан-1-карбоксилата (Стадия 1: 994 мг, 3,97 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (1,157 мл, 6,62 ммоль), бензилтриэтиламмоний хлорида (30,2 мг, 0,132 ммоль) и иодида калия (22,0 мг, 0,132 ммоль) в ДМФА (5,9 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{42}H_{51}Cl_2N_8O_6$ $(M+H)^+$: m/z=833,3; найдено 833,5.

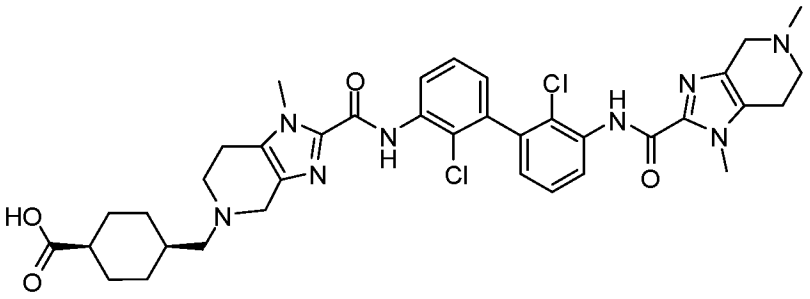
Стадия 3: цис-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-

имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота

Раствор трет-бутил цис-2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((4-(метоксикарбонил)циклогексил)метил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 2: 10 мг, 0,012 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ/MeOH/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и затем обрабатывали моногидратом гидроксида лития (5,0 мг, 0,120 ммоль). После перемешивания при 30 °C в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{41}Cl_2N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=719,3; найдено 719,3.

Пример 69

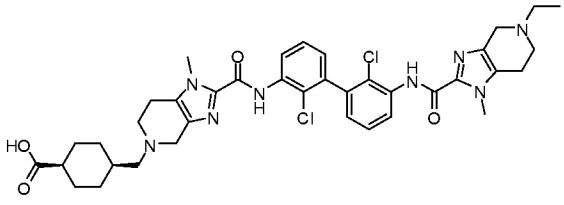
цис-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота

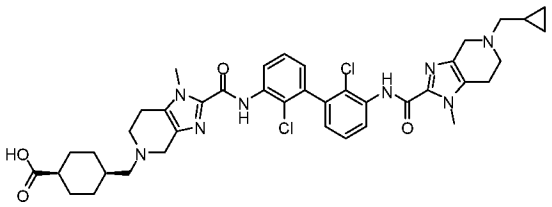
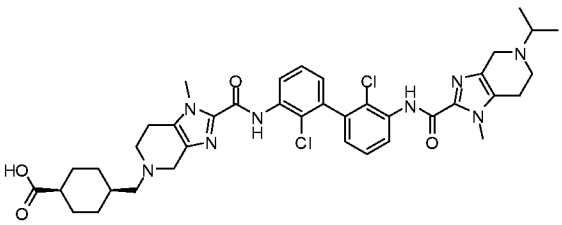
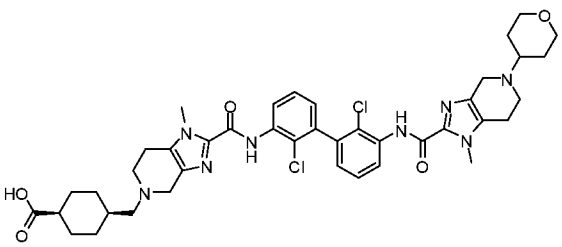


Раствор трет-бутил цис-2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((4-(метоксикарбонил)циклогексил)метил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 68, Стадия 2: 20 мг, 0,024 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,24 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (0,017 мл, 0,096 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (10,2 мг, 0,048 ммоль) и 37% мас.

формальдегида в воде (8,9 мкл, 0,120 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ/MeOH/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и обрабатывали моногидратом гидроксида лития (10,1 мг, 0,240 ммоль). После перемешивания при 30 °C в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{37}H_{43}Cl_2N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=733,3; найдено 733,4. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ 9.95 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.32 (dd, *J*=8.3, 1.5 Гц, 1H), 8.27 (dd, *J*=8.2, 1.5 Гц, 1H), 7.52 (t, *J*=8.0 Гц, 1H), 7.52 (t, *J*=8.0 Гц, 1H), 7.20 (dd, *J*=7.6, 1.5 Гц, 1H), 7.18 (dd, *J*=7.6, 1.5 Гц, 1H), 4.51-4.42 (m, 2H), 4.23 (br, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.79 (br, 2H), 3.46 (br, 2H), 3.16 (br, 2H), 3.05 (br, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.52- 2.47 (m, 1H), 2.02 (br, 1H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.72-1.50 (m, 4H), 1.33-1.18 (m, 2H).

Таблица 7. Соединения в **Таблице 7** получали в соответствии с методиками синтеза, изложенными в **Примере 69**, с использованием соответствующих исходных материалов.

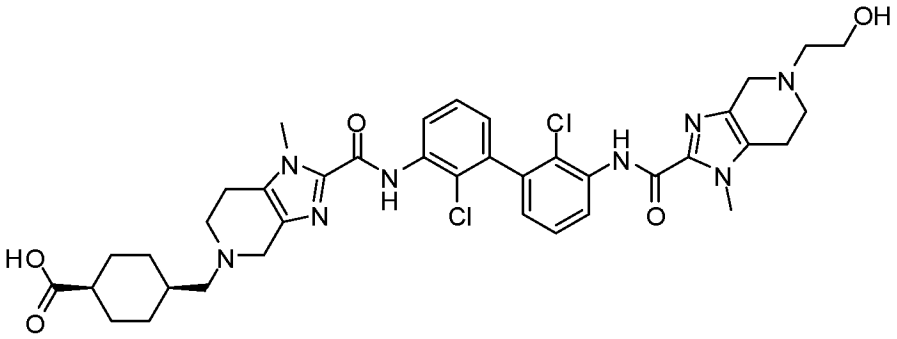
Пример №	**Название**	**Формула**	**ЖХ-МС $(M+H)^+$**
70	цис-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота		747,3

71	цис-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(циклопропилметил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота		773,4
72	цис-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-изопропил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота		761,3
73	цис-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-		803,5

	с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота		

Пример 74

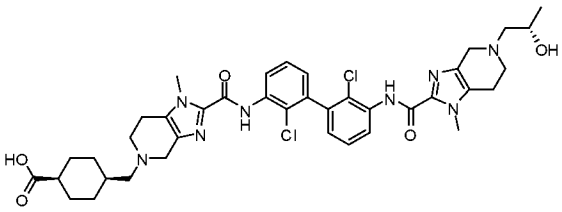
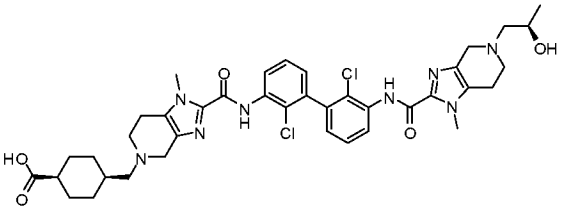
цис-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота



Раствор трет-бутил цис-2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((4-(метоксикарбонил)циклогексил)метил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (Пример 68, Стадия 2: 20 мг, 0,024 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,24 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (0,017 мл, 0,096 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (10,2 мг, 0,048 ммоль) и 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)ацетальдегидом (8,4 мг, 0,048 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном

давлении. Остаток обрабатывали 4 Н HCl в 1,4-диоксане (0,12 мл, 0,480 ммоль) при 30 °С в течение 1 часа и затем растворитель упаривали. Остаток растворяли в смеси ТГФ/МеОН/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и затем обрабатывали моногидратом гидроксида лития (10,1 мг, 0,240 ммоль). После перемешивания при 30 °С в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли МеОН и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{45}Cl_2N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=763,3; найдено 763,4.

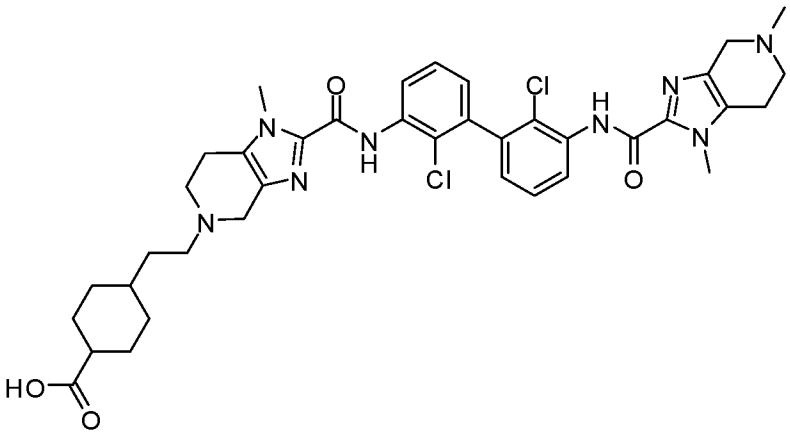
Таблица 8. Соединения в **Таблице 8** получали в соответствии с методиками синтеза, изложенными в **Примере 74**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример №	**Название**	**Формула**	**ЖХ-МС $(M+H)^+$**
75	цис-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((S)-2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота		777,4
76	цис-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((R)-2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-		777,4

	тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота		

Пример 77

4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота



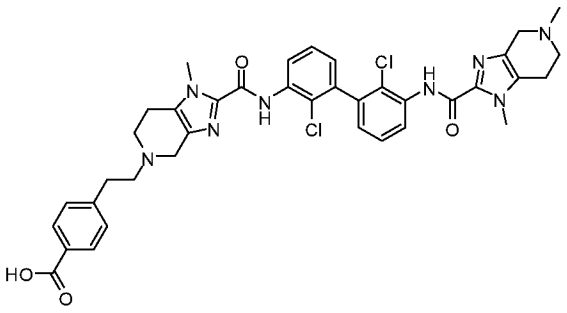
Раствор трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (Пример 60, Стадия 2: 10 мг, 0,014 ммоль) в дихлорметане (0,10 мл) и трифторуксусной кислоте (0,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,15 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (10,0 мкл, 0,058 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (12,2 мг, 0,058 ммоль) и метил 4-(2-оксоэтил)циклогексан-1-карбоксилатом (5,3 мг, 0,029 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ/MeOH/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и обрабатывали моногидратом гидроксида лития (3,0 мг, 0,072 ммоль). После перемешивания при 30 °C в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением двух желаемых

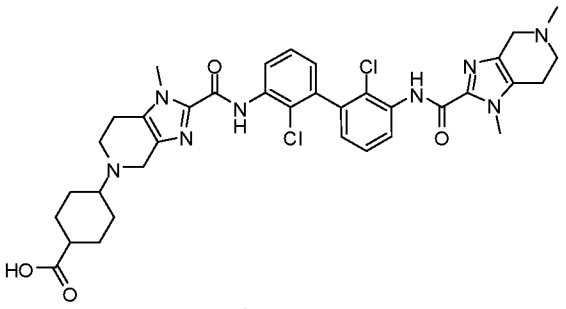
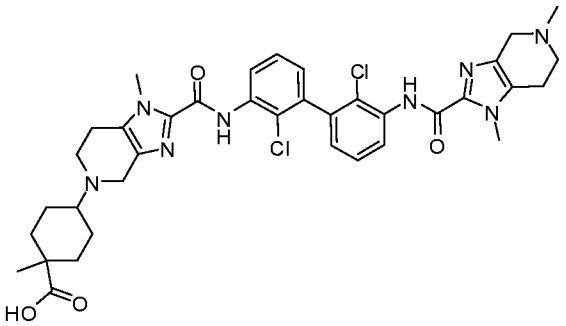
продуктов в виде соли ТФА.

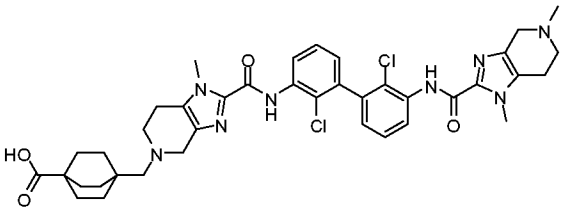
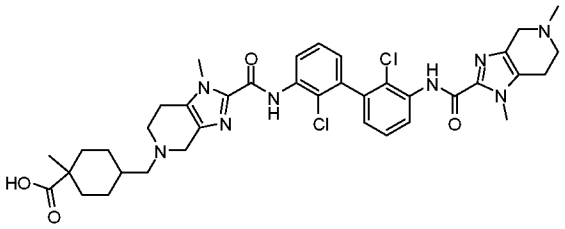
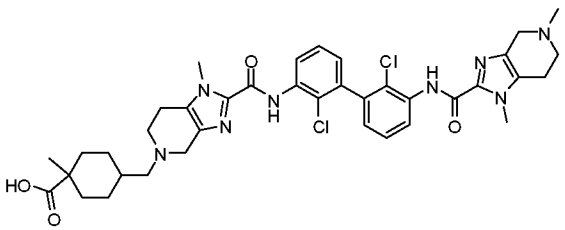
Соединение 77-1 (мажорный пик, транс-изомер): время удерживания на аналитической ЖХ-МС (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА), t_r=0,95 мин, ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{45}Cl_2N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=747,3; найдено 747,3. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ 9.95 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.30 (dd, *J*=8.3, 1.5 Гц, 1H), 8.27 (dd, *J*=8.3, 1.5 Гц, 1H), 7.62-7.44 (m, 2H), 7.20 (dd, *J*=3.0, 1.6 Гц, 1H), 7.18 (dd, *J*=3.0, 1.6 Гц, 1H), 4.45 (br, 2H), 4.21 (br, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.88-3.20 (m, 6H), 3.06-2.96 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.14 (tt, *J*=12.1, 3.6 Гц, 1H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.66 (br, 2H), 1.35-1.22 (m, 3H), 1.03-0.93 (m, 2H).

Соединение 77-2 (минорный пик, цис-изомер): время удерживания на аналитической ЖХ-МС (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА), t_r=0,98 мин, ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{45}Cl_2N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=747,3; найдено 747,3.

Таблица 9. Соединения в **Таблице 9** получали в соответствии с методиками синтеза, изложенными в **Примере 77**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример №	**Название/^{1}H ЯМР**	**Формула**	**ЖХ-МС $(M+H)^+$**
78	4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)бензойная кислота ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ 9.95 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.31 (dd, *J*=8.2, 1.5 Гц, 1H), 8.27 (dd, *J*=8.3, 1.5 Гц, 1H),		741,3

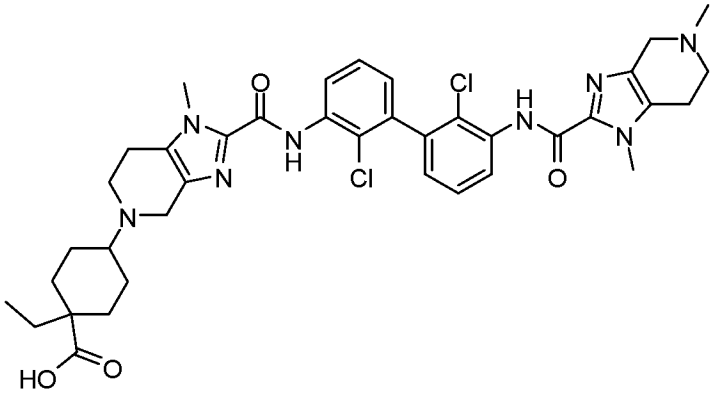
	7.93 (d, *J*=8.3 Гц, 2H), 7.53 (t, *J*=7.9, Гц, 1H), 7.51 (t, *J*=7.9 Гц, 1H), 7.45 (d, *J*=8.3 Гц, 2H), 7.19 (dd, *J*=7.6, 1.5 Гц, 1H), 7.19 (dd, *J*=7.6, 1.5 Гц, 1H), 4.72-4.10 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.17-3.42 (s, 6H), 3.21 (br, 2H), 3.13-3.00 (m, 4H), 2.96 (s, 3H).		
79	4-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	 Смесь цис/транс изомеров	719,4
80	4-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	 Смесь цис/транс изомеров	733,4

81	4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота		759,3
82 (пик 1; Соединение 82-1)	4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	 Пик 1, t_r=1,00 мин (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА)	747,4
82 (пик 2; Соединение 82-2)	4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-	 Пик 2, t_r=1,02 мин (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА)	747,4

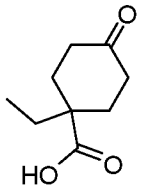
	ил)метил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота		

Пример 83

4-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-этилциклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия 1: 1-этил-4-оксоциклогексан-1-карбоновая кислота



Смесь этил 1-этил-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата (500 мг, 2,52 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (529 мг, 12,61 ммоль) в MeOH (20,0 мл) и воде (2,0 мл) перемешивали при 70 °C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли 6 H HCl в воде до pH=2. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

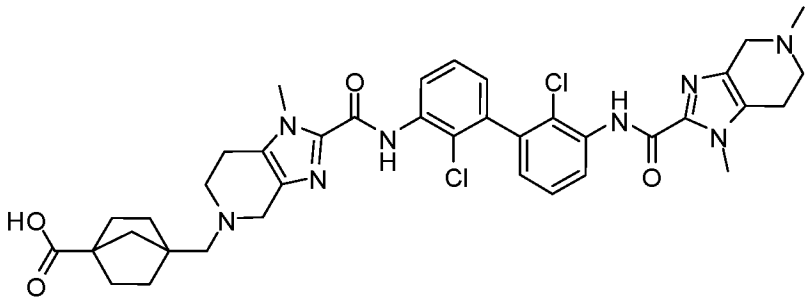
Стадия 2: 4-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-этилциклогексан-1-карбоновая кислота

Раствор трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 60, Стадия 2: 10

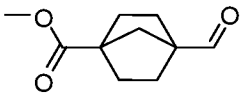
мг, 0,014 ммоль) в дихлорметане (0,10 мл) и трифторуксусной кислоте (0,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,15 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (10,0 мкл, 0,058 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (12,2 мг, 0,058 ммоль) и 1-этил-4-оксоциклогексан-1-карбоновой кислотой (Стадия 1: 7,4 мг, 0,043 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде смеси цис/транс изомеров. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{45}Cl_2N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=747,3; найдено 747,3.

Пример 84

4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота



Стадия 1: метил 4-формилбицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат



Смесь метил 4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилата (PharmaBlock, кат.№PBZ3820: 400 мг, 2,171 ммоль) и периодинана Десса-Мартина (1381 мг, 3,26 ммоль) в дихлорметане (12,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили 20% водным раствором $Na_2S_2O_3$ и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

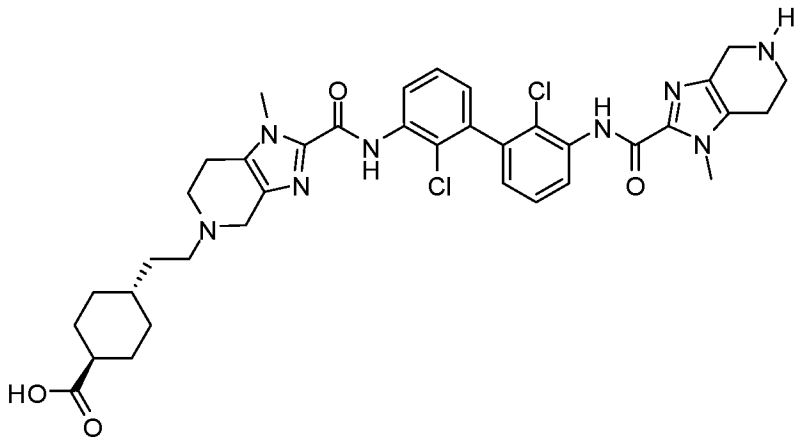
Стадия 2: 4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-

имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота

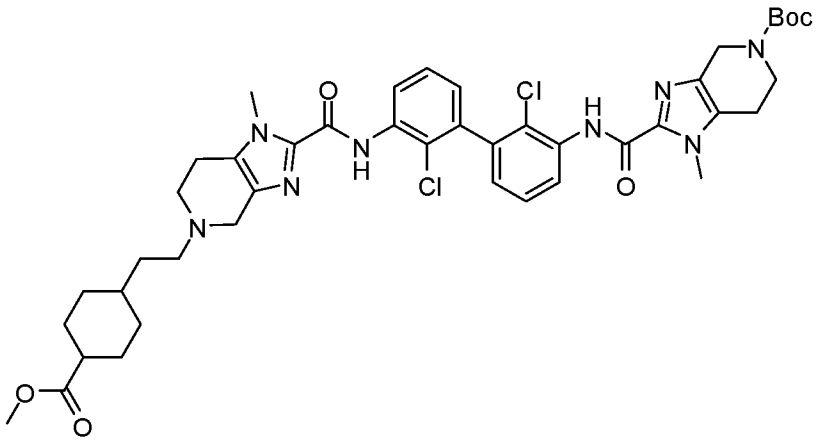
Раствор трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 60, Стадия 2: 10 мг, 0,014 ммоль) в дихлорметане (0,05 мл) и трифторуксусной кислоте (0,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,15 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (10,0 мкл, 0,058 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (12,2 мг, 0,058 ммоль) и метил 4-формилбицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилатом (Стадия 1: 5,3 мг, 0,029 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ/MeOH/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и обрабатывали моногидратом гидроксида лития (3,0 мг, 0,072 ммоль). После перемешивания при 30 °C в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{43}Cl_2N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=745,3; найдено 745,3. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ 9.96 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.31 (dd, *J*=8.3, 1.5 Гц, 1H), 8.27 (dd, *J*=8.3, 1.5 Гц, 1H), 7.52 (t, *J*=7.9 Гц, 2H), 7.19 (dd, *J*=7.5, 1.5 Гц, 1H), 7.19 (dd, *J*=7.5, 1.5 Гц, 1H), 4.55-4.44 (m, 2H), 4.36-4.15 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.58-3.36 (m, 4H), 3.12-2.99 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.80-1.55 (m, 8H).

Пример 85

транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия 1: трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(2-(4-(метоксикарбонил)циклогексил)этил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Метил 4-(2-оксоэтил)циклогексан-1-карбоксилат (61,0 мг, 0,331 ммоль) добавляли в смесь трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 60, Стадия 1: 150 мг, 0,221 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (94 мг, 0,441 ммоль) в дихлорметане (2,2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{53}Cl_2N_8O_6$ $(M+H)^+$: m/z=847,3; найдено 847,5.

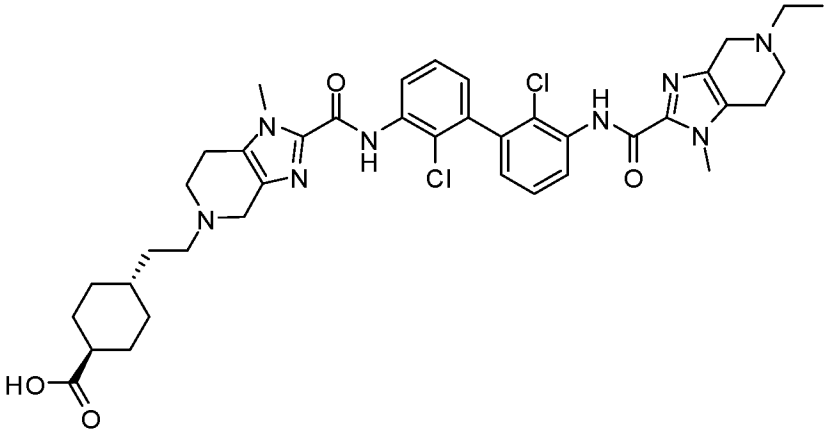
Стадия 2: транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-4,5,6,7-

тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с])пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5 ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота

Раствор трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(2-(4-(метоксикарбонил)циклогексил)этил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 1: 20 мг, 0,024 ммоль) в дихлорметане (0,05 мл) и трифторуксусной кислоте (0,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ/МеОН/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и затем обрабатывали моногидратом гидроксида лития (5,0 мг, 0,118 ммоль). После перемешивания при 30 °С в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли МеОН и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта (мажорный пик) в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{37}H_{43}Cl_2N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=733,3; найдено 733,4.

Пример 86

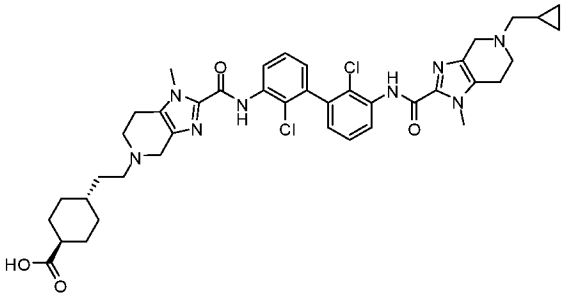
транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота

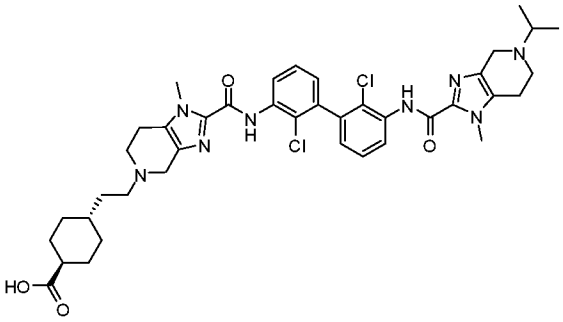
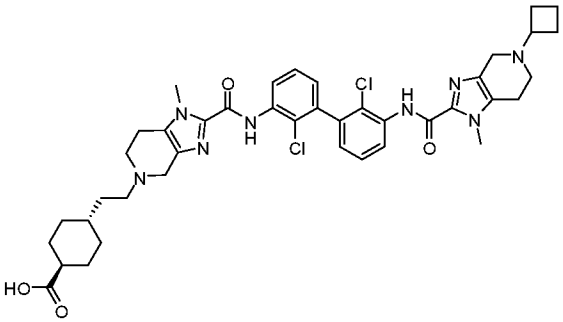
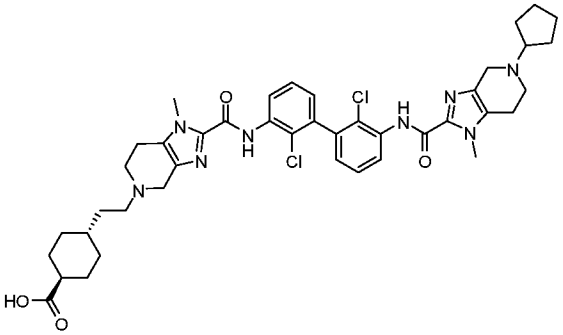


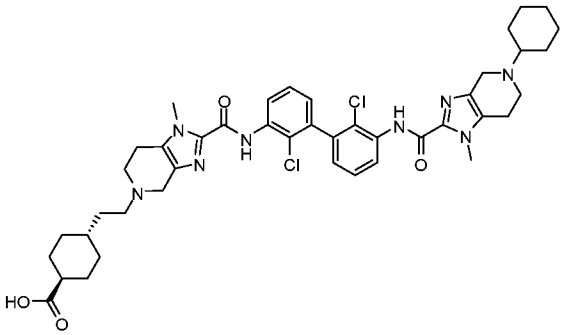
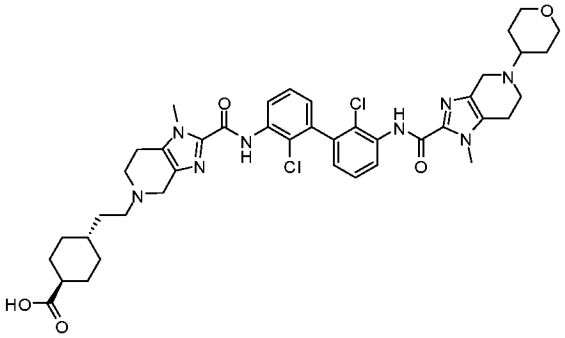
Раствор трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(2-(4-(метоксикарбонил)циклогексил)этил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (Пример 85, Стадия 1: 20 мг, 0,024 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в

дихлорметане (0,24 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (0,016 мл, 0,094 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (15,0 мг, 0,071 ммоль) и ацетальдегидом (2,7 мл, 0,047 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ/MeOH/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и обрабатывали моногидратом гидроксида лития (5,0 мг, 0,118 ммоль). После перемешивания при 30 °C в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта (мажорный пик) в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{47}Cl_2N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=761,3; найдено 761,4.

Таблица 10. Соединения в **Таблице 10** получали в соответствии с методиками синтеза, изложенными в **Примере 86**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример №	**Название**	**Формула**	**ЖХ-МС $(M+H)^+$**
87	транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(циклопропилметил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота		787,4

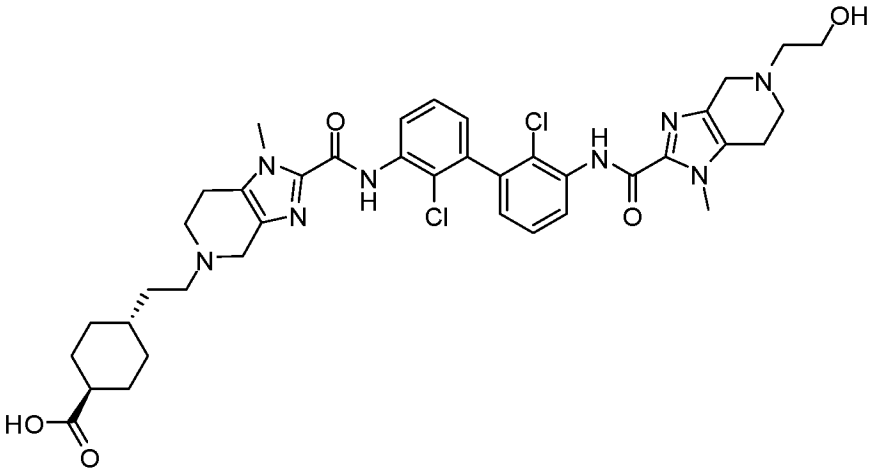
88	транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-изопропил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота		775,3
89	транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-циклобутил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота		787,4
90	транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-циклопентил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-		801,5

	[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота		
91	транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-циклогексил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота		815,5
92	транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан		817,4

	-1-карбоновая кислота		

Пример 93

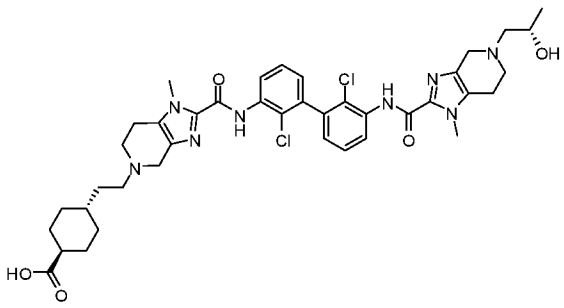
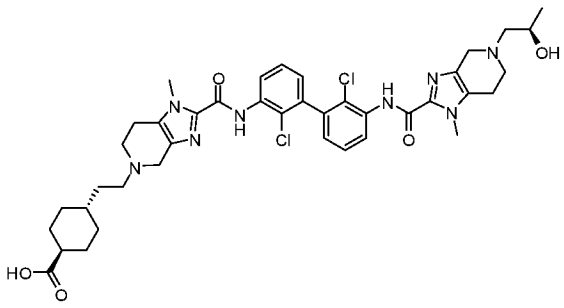
транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота



Раствор трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(2-(4-(метоксикарбонил)циклогексил)этил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 85, Стадия 1: 20 мг, 0,024 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,24 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (0,017 мл, 0,096 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (10,0 мг, 0,047 ммоль) и 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)ацетальдегидом (8,2 мг, 0,047 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали 4 H HCl в 1,4-диоксане (0,12 мл, 0,480 ммоль) при 30 °C в течение 1 часа и затем растворитель упаривали. Остаток растворяли в смеси ТГФ/MeOH/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и затем обрабатывали моногидратом гидроксида лития (10,1 мг, 0,240 ммоль). После перемешивания при 30 °C в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением

желаемого продукта (мажорный пик) в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{47}Cl_2N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=777,3; найдено 777,4.

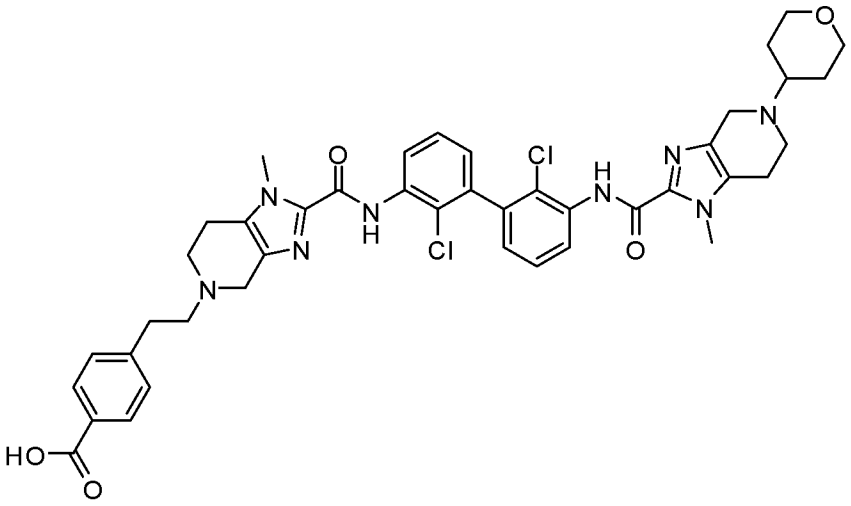
Таблица 11. Соединения в **Таблице 11** получали в соответствии с методиками синтеза, изложенными в **Примере 93**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример №	**Название**	**Формула**	**ЖХ-МС $(M+H)^+$**
94	транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((S)-2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота		791,4
95	транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((R)-2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-		791,4

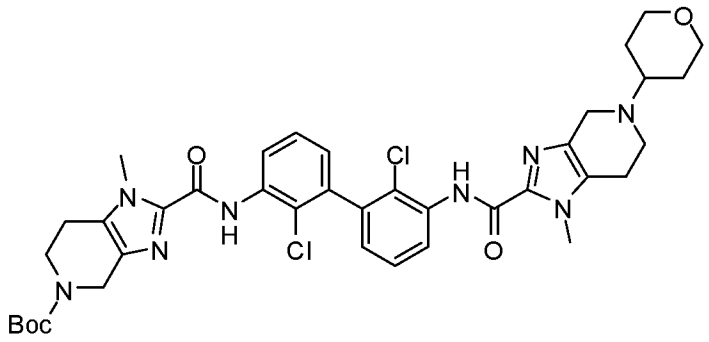
	1-карбоновая кислота		

Пример 96

4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)бензойная кислота



Стадия 1: трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Раствор трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 60, Стадия 1: 400 мг, 0,589 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0,206 мл, 1,177 ммоль) и тетрагидро-4H-пиран-4-она (0,163 мл, 1,766 ммоль) в дихлорметане (4,9 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (374 мг, 1,766 ммоль) и смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при

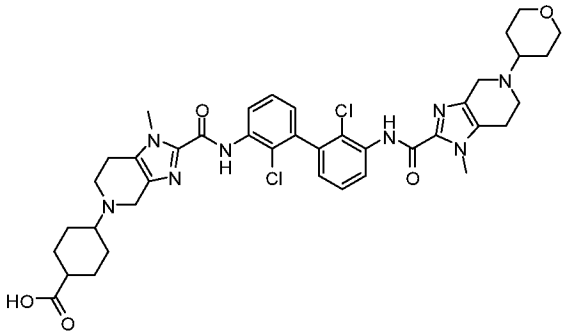
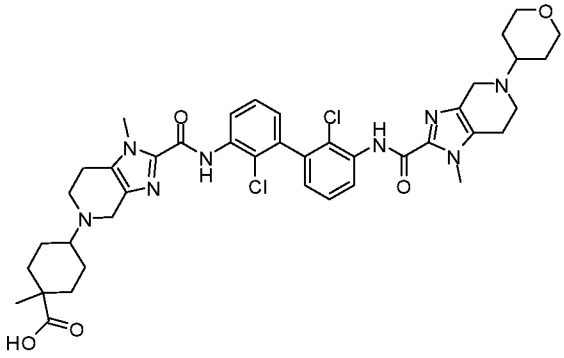
пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{45}Cl_2N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=763,3; найдено 763,3.

Стадия 2: 4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)бензойная кислота

Раствор трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 1: 10 мг, 0,013 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,12 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (9,2 мкл, 0,052 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (8,3 мг, 0,039 ммоль) и метил 4-(2-оксоэтил)бензоатом (7,0 мг, 0,039 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ/MeOH/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и обрабатывали моногидратом гидроксида лития (2,8 мг, 0,065 ммоль). После перемешивания при 30 °C в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{42}H_{45}Cl_2N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=811,3; найдено 811,4.

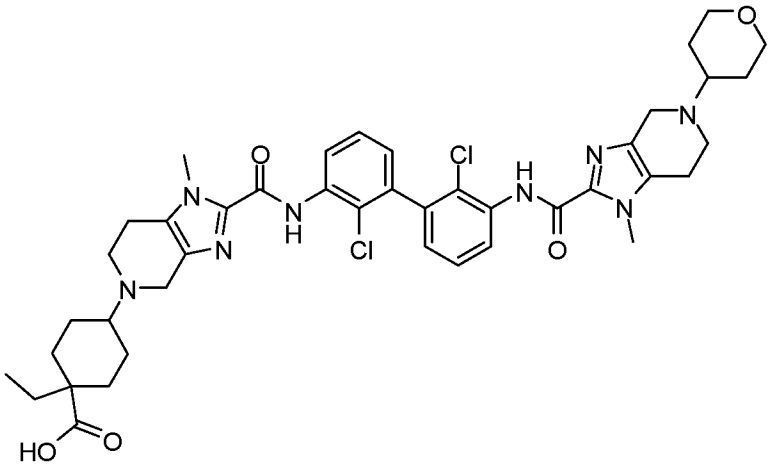
Таблица 12. Соединения в **Таблице 12** получали в соответствии с методиками синтеза, изложенными в **Примере 96**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример №	**Название**	**Формула**	**ЖХ-МС $(M+H)^+$**

97	4-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	 Смесь цис/транс изомеров	789,4
98	4-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	 Смесь цис/транс изомеров	803,4

Пример 99

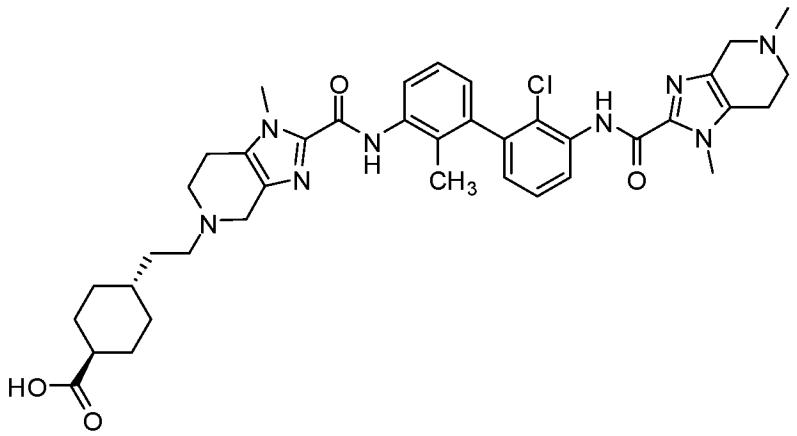
4-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-этилциклогексан-1-карбоновая кислота



Раствор трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 96, Стадия 1: 10 мг, 0,013 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,12 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (9,2 мкл, 0,052 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (8,3 мг, 0,039 ммоль) и 1-этил-4-оксоциклогексан-1-карбоновой кислотой (Пример 83, Стадия 1: 4,5 мг, 0,026 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде смеси цис/транс изомеров. ЖХ-МС рассчитано для $C_{42}H_{51}Cl_2N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=817,3; найдено 817,4.

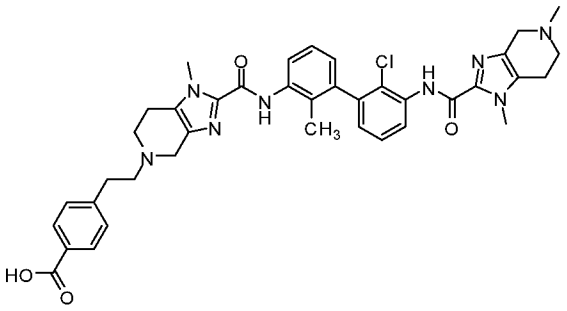
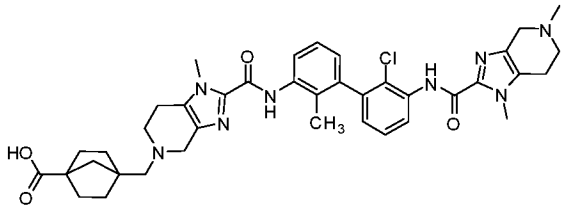
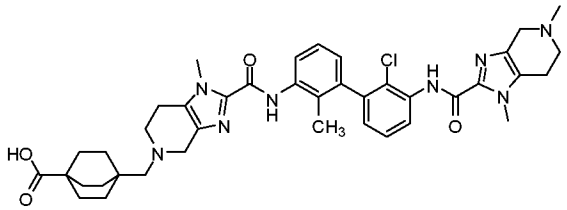
Пример 100

транс-4-(2-(2-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота



Раствор трет-бутил 2-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 24, Стадия 5: 10 мг, 0,015 ммоль) в дихлорметане (0,10 мл) и трифторуксусной кислоте (0,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,15 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (10,4 мкл, 0,059 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (9,4 мг, 0,045 ммоль) и метил 4-(2-оксоэтил)циклогексан-1-карбоксилатом (5,5 мг, 0,030 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ/MeOH/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и обрабатывали моногидратом гидроксида лития (3,2 мг, 0,074 ммоль). После перемешивания при 30 °C в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта (мажорный пик) в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{48}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=727,3; найдено 727,4. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ 9.96 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.23 (dd, *J*=8.2, 1.6 Гц, 1H), 7.65 (d, *J*=8.0 Гц, 1H), 7.49 (t, *J*=7.9 Гц, 1H), 7.33 (t, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.12 (dd, *J*=7.6, 1.6 Гц, 1H), 7.05 (d, *J*=7.3 Гц, 1H), 4.64-4.34 (m, 2H), 4.30-4.13 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.85-3.74 (m, 2H), 3.45 (br, 2H), 3.29 (br, 2H), 3.13-2.98 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.21-2.07 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 2H), 1.34-1.22 (m, 3H), 1.05-0.93 (m, 2H).

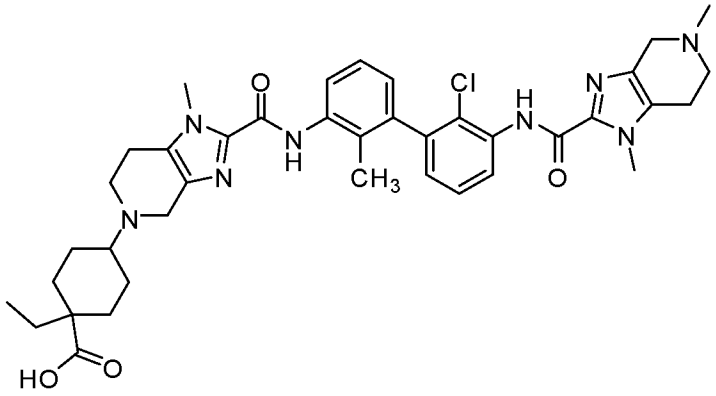
Таблица 13. Соединения в **Таблице 13** получали в соответствии с методиками синтеза, изложенными в **Примере 100**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример №	Название	Формула	ЖХ-МС (M+H)$^+$
101	4-(2-(2-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)бензойная кислота		721,3
102	4-((2-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота		725,4
103	4-((2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-		739,4

	метилбифенил-3- илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота		

Пример 104

4-(2-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-этилциклогексан-1-карбоновая кислота

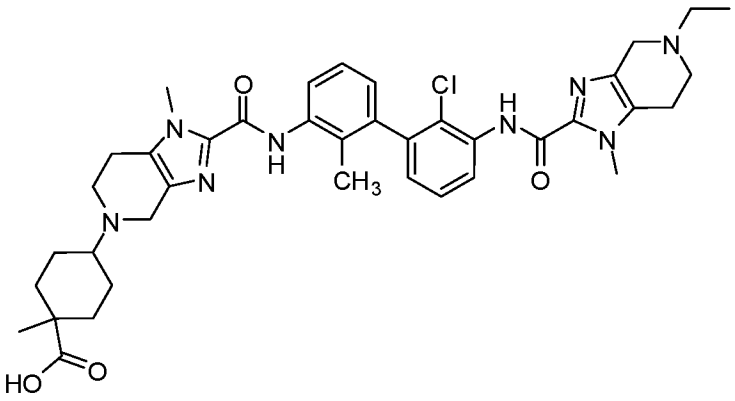


Раствор трет-бутил 2-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 24, Стадия 5: 10 мг, 0,015 ммоль) в дихлорметане (0,05 мл) и трифторуксусной кислоте (0,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,15 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (13,0 мкл, 0,074 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (9,5 мг, 0,045 ммоль) и 1-этил-4-оксоциклогексан-1-карбоновой кислотой (Пример 83, Стадия 1: 7,6 мг, 0,045 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде смеси цис/транс изомеров. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{48}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=727,3; найдено 727,4.

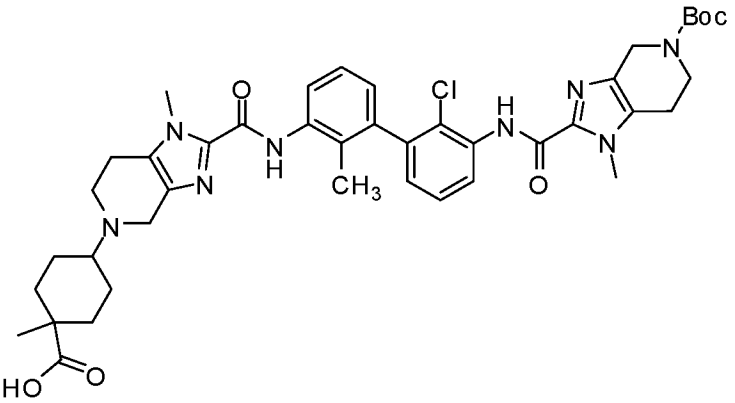
Пример 105

4-(2-((2'-хлор-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-

ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия 1: 4-(2-((3'-(5-(трет-бутоксикарбонил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-хлор-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



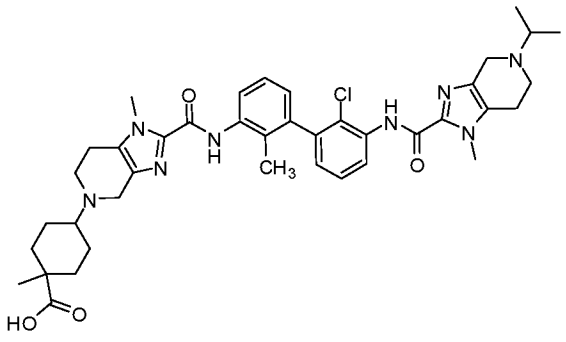
Раствор трет-бутил 2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (Пример 31, Стадия 1: 200 мг, 0,303 ммоль) и 1-метил-4-оксоциклогексан-1-карбоновой кислоты (95 мг, 0,607 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (193 мг, 0,910 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 20% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{42}H_{52}ClN_8O_6$ $(M+H)^+$: m/z=799,4; найдено 799,4.

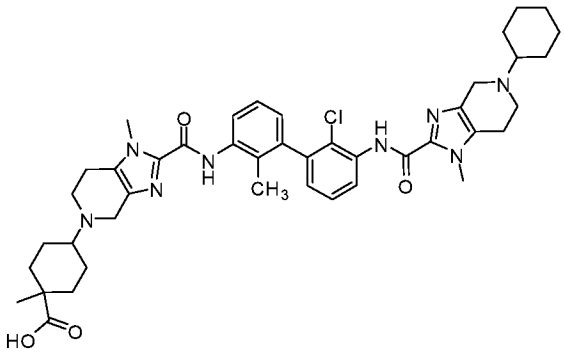
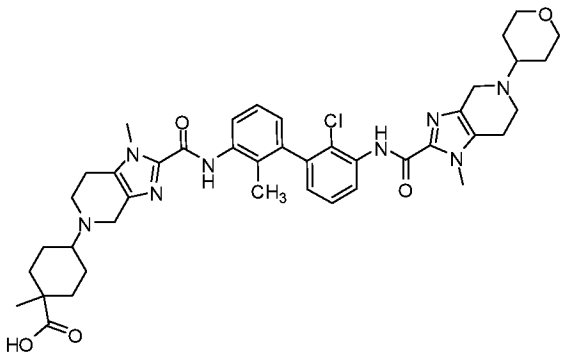
Стадия 2: 4-(2-((2'-хлор-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-

[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота

Раствор 4-(2-((3'-(5-(трет-бутоксикарбонил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-хлор-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты (Стадия 1: 10 мг, 0,013 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,12 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (10,9 мкл, 0,063 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (7,9 мг, 0,038 ммоль) и ацетальдегидом (1,7 мг, 0,038 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде смеси цис/транс изомеров. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{48}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=727,3; найдено 727,4.

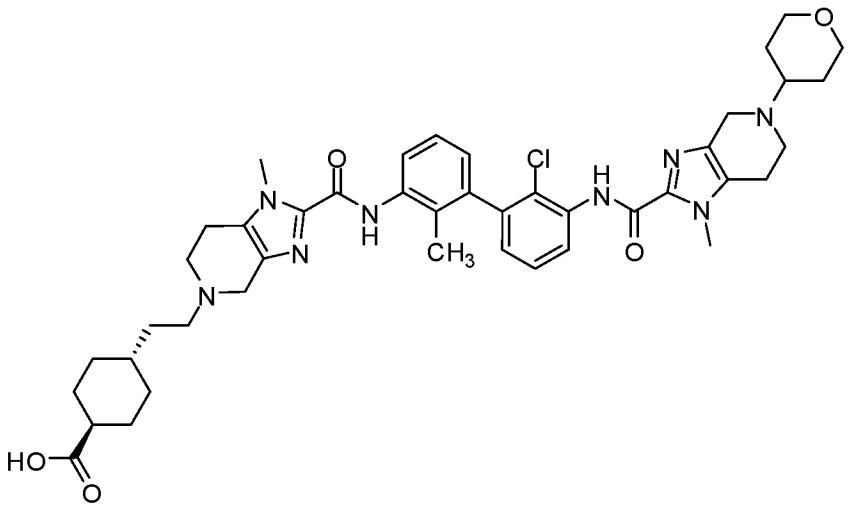
Таблица 14. Соединения в **Таблице 14** получали в соответствии с методиками синтеза, изложенными в **Примере 105**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример №	**Название**	**Формула**	**ЖХ-МС $(M+H)^+$**
106	4-(2-((2'-хлор-3'-(5-изопропил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	 Смесь цис/транс изомеров	741,4

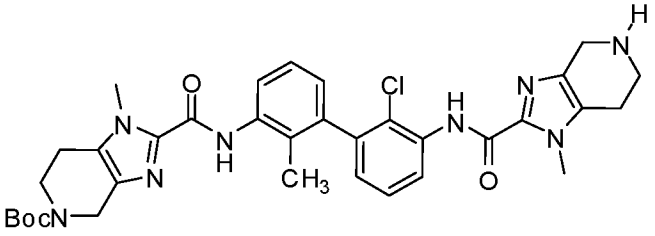
107	4-(2-((2'-хлор-3'-(5-циклогексил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	 Смесь цис/транс изомеров	781,4
108	4-(2-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	 Смесь цис/транс изомеров	783,3

Пример 109

транс-4-(2-(2-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота



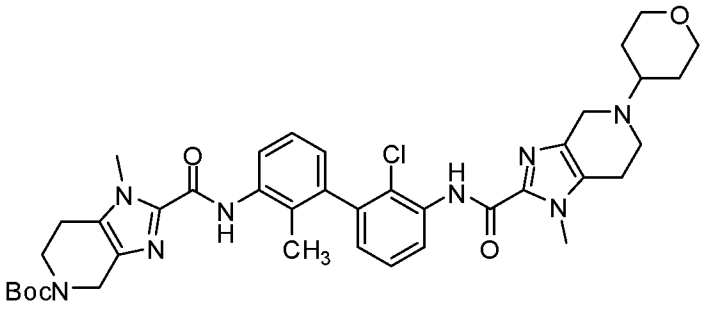
Стадия 1: трет-бутил 2-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Раствор трет-бутил 2-((3-бром-2-хлорфенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 24, Стадия 1: 1,0 г, 2,129 ммоль) в дихлорметане (1,0 мл) и трифторуксусной кислоте (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Смесь указанного выше остатка, трет-бутил 1-метил-2-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамоил)-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 24, Стадия 4: 1,162 г, 2,342 ммоль), карбоната натрия (1,023 мл, 10,64 ммоль) и [1,1-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (0,161 г, 0,213 ммоль) в 1,4-диоксане (12,0 мл) и воде (6,0 мл) продували азотом и затем перемешивали при 100 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{40}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=659,3; найдено 659,4.

Стадия 2: трет-бутил 2-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-5-

(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат



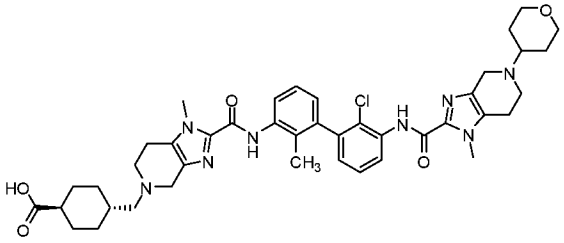
Раствор трет-бутил 2-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 1: 200 мг, 0,303 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0,106 мл, 0,607 ммоль) и тетрагидро-4H-пиран-4-она (0,084 мл, 0,910 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (193 мг, 0,910 ммоль) и смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{48}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=743,3; найдено 743,5.

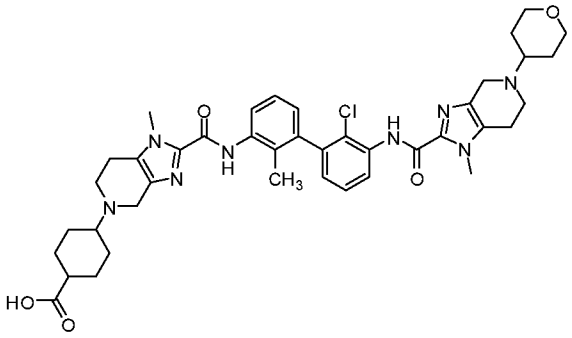
Стадия 3: транс-4-(2-(2-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота

Раствор трет-бутил 2-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 2: 20 мг, 0,027 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,24 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (23,5

мкл, 0,135 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (17,11 мг, 0,081 ммоль) и метил 4-(2-оксоэтил)циклогексан-1-карбоксилатом (9,9 мг, 0,054 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ/MeOH/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и обрабатывали моногидратом гидроксида лития (5,7 мг, 0,135 ммоль). После перемешивания при 30 °C в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта (мажорный пик) в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{54}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=797,4; найдено 797,4.

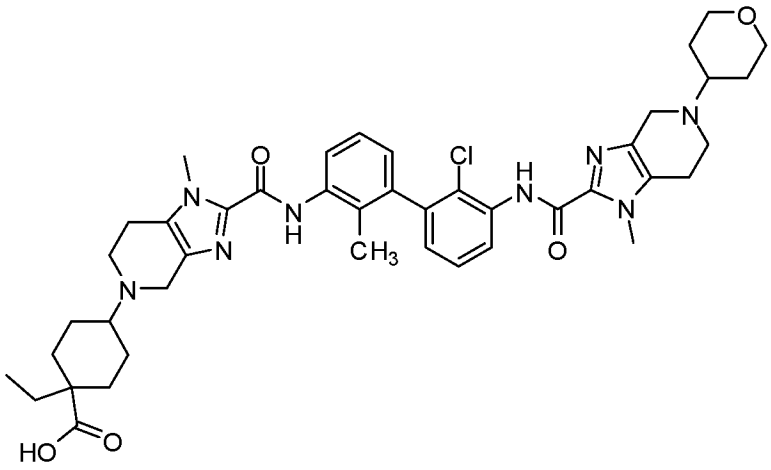
Таблица 15. Соединения в **Таблице 15** получали в соответствии с методиками синтеза, изложенными в **Примере 109**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример №	**Название**	**Формула**	**ЖХ-МС $(M+H)^+$**
110	транс-4-((2-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота		783,4

111	4-(2-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	 Смесь цис/транс изомеров	769,5

Пример 112

4-(2-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-этилциклогексан-1-карбоновая кислота

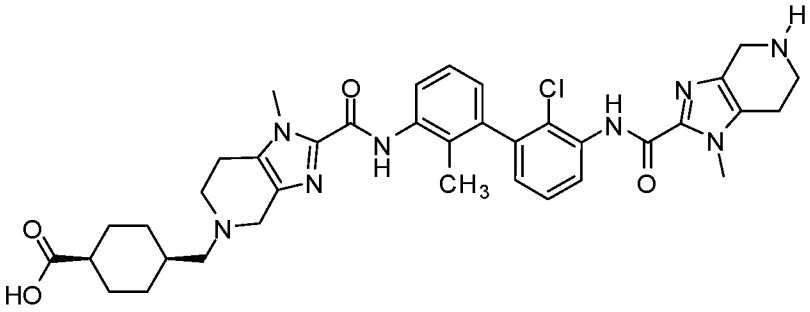


Раствор трет-бутил 2-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 109, Стадия 2: 20 мг, 0,027 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,24 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (23,5

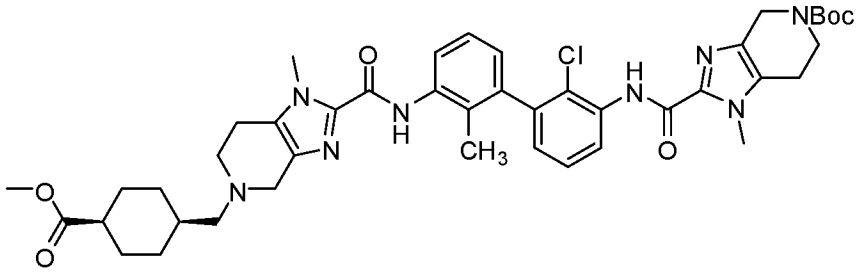
мкл, 0,135 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (17,1 мг, 0,081 ммоль) и 1-этил-4-оксоциклогексан-1-карбоновой кислотой (Пример 83, Стадия 1: 9,2 мг, 0,054 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{54}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=797,4; найдено 797,4.

Пример 113

цис-4-((2-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота



Step 1: трет-бутил 2-((2-хлор-3'-(5-((цис-4-(метоксикарбонил)циклогексил)метил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Раствор трет-бутил 2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 31, Стадия 1: 50 мг, 0,076 ммоль), метил цис-4-(((метилсульфонил)окси)метил)циклогексан-1-карбоксилата (Пример 68, Стадия 1: 57,0 мг, 0,228 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0,053 мл, 0,303 ммоль), бензилтриэтиламмония хлорид (1,7 мг, 7,59 мкмоль) и калия йодида (1,3 мг, 7,59 мкмоль) в ДМФА (0,30

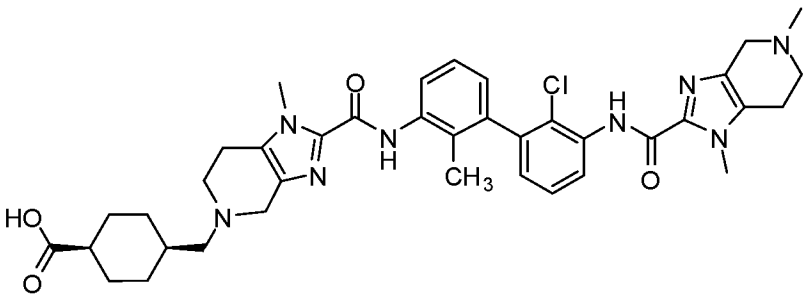
мл) перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{54}ClN_8O_6$ $(M+H)^+$: m/z=813,4; найдено 813,4.

Стадия 2: цис-4-((2-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота

Раствор трет-бутил 2-((2-хлор-3'-(5-((цис-4-(метоксикарбонил)циклогексил)метил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 1: 10 мг, 0,012 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ/MeOH/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и затем обрабатывали моногидратом гидроксида лития (5,0 мг, 0,120 ммоль). После перемешивания при 30 °C в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{37}H_{44}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=699,3; найдено 699,3.

Пример 114

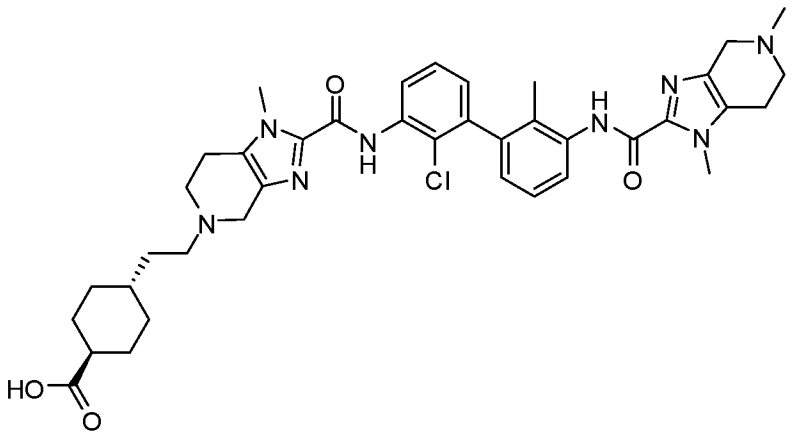
цис-4-((2-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота



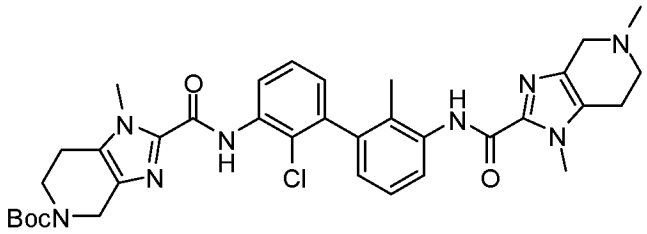
Раствор трет-бутил 2-((2-хлор-3'-(5-((цис-4-(метоксикарбонил)циклогексил)метил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 113, Стадия 1: 20 мг, 0,025 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,24 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (0,017 мл, 0,098 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (10,4 мг, 0,049 ммоль) и 37% мас. формальдегида в воде (9,2 мкл, 0,123 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ/MeOH/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и обрабатывали моногидратом гидроксида лития (10,3 мг, 0,246 ммоль). После перемешивания при 30 °C в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{46}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=713,3; найдено 713,4. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ 9.96 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.23 (dd, *J*=8.3, 1.6 Гц, 1H), 7.66 (dd, *J*=8.1, 1.3 Гц, 1H), 7.49 (t, *J*=7.9 Гц, 1H), 7.33 (t, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.12 (dd, *J*=7.6, 1.6 Гц, 1H), 7.05 (dd, *J*=7.7, 1.3 Гц, 1H), 4.52-4.20 (m, 2H), 4.28-4.15 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.85-3.69 (m, 2H), 3.54-3.38 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 2H), 3.09-2.98 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.51-2.47 (m, 1H), 2.02 (br, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.73-1.48 (m, 4H), 1.34-1.22 (m, 2H).

Пример 115

транс-4-(2-(2-((2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия 1: трет-бутил 2-((2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



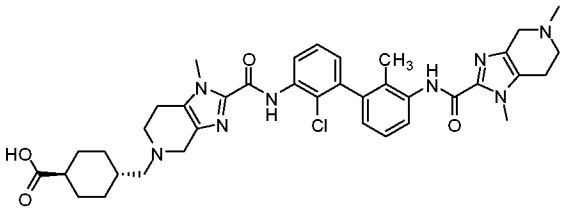
Раствор трет-бутил 2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 31, Стадия 1: 150 мг, 0,228 ммоль), 37 мас. % формальдегида в воде (141 мкл, 1,896 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (79 мкл, 0,455 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (145 мг, 0,683 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{42}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=673,3; найдено 673,3.

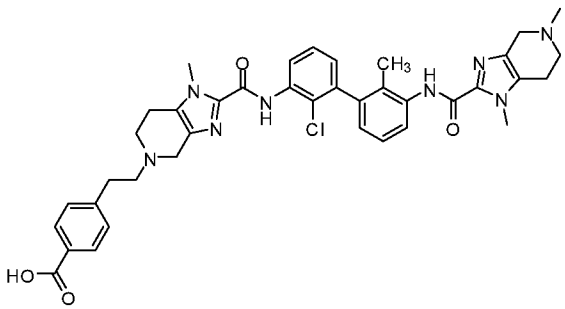
Стадия 2: транс-4-(2-(2-((2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота

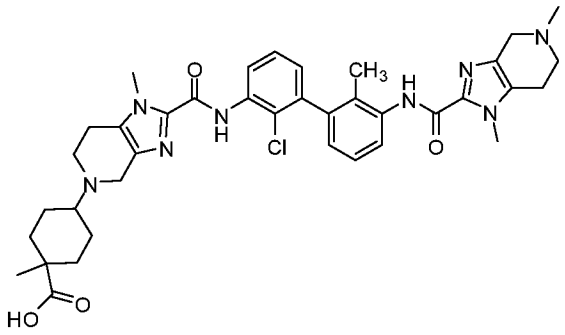
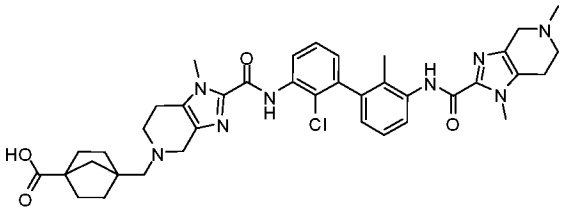
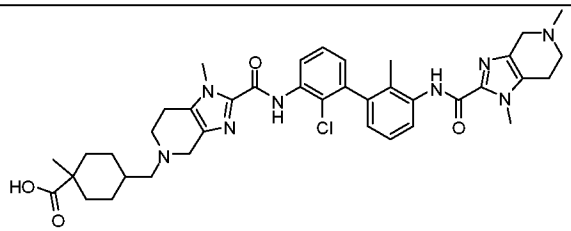
Раствор трет-бутил 2-((2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-

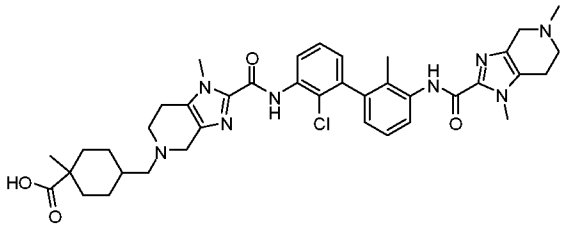
тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 1: 10 мг, 0,015 ммоль) в дихлорметане (0,10 мл) и трифторуксусной кислоте (0,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,15 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (10,4 мкл, 0,059 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (9,4 мг, 0,045 ммоль) и метил 4-(2-оксоэтил)циклогексан-1-карбоксилатом (5,5 мг, 0,030 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ/MeOH/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и обрабатывали моногидратом гидроксида лития (3,2 мг, 0,074 ммоль). После перемешивания при 30 °C в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта (мажорный пик) в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{48}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=727,3; найдено 727,4.

Таблица 16. Соединения в **Таблице 16** получали в соответствии с методиками синтеза, изложенными в **Примере 115**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример №	**Название/^{1}H ЯМР**	**Формула**	**ЖХ-МС $(M+H)^+$**
116	транс-4-((2-((2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогекс	 очищали с помощью преп. ВЭЖХ. (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH)	713,4

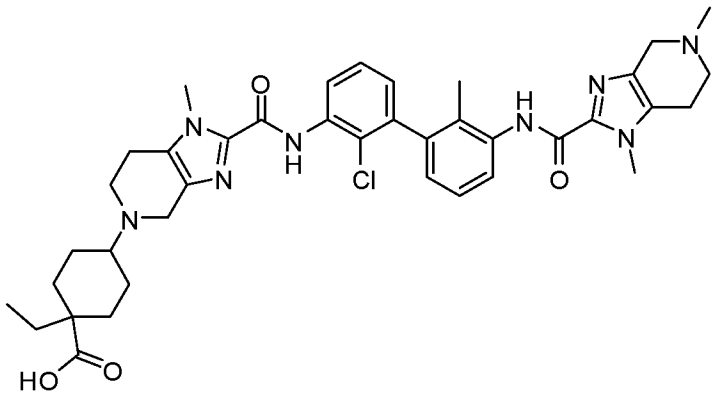
	ан-1-карбоновая кислота ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6): δ 9.90 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.34 (dd, *J*=8.2, 1.6 Гц, 1H), 7.71 (d, *J*=8.0 Гц, 1H), 7.46 (t, *J*=7.9 Гц, 1H), 7.30 (t, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.07 (dd, *J*=7.6, 1.6 Гц, 1H), 7.01 (d, *J*=7.4 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.38 (br, 4H), 2.77-2.62 (m, 8H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (d, *J*=7.1 Гц, 2H), 2.07 (tt, *J*=12.2, 3.7 Гц, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.36-1.23 (m, 2H), 0.93-0.81 (m, 2H).		
117	4-(2-(2-((2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)бензойная		721,4

	кислота		
118	4-(2-((2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	 Смесь цис/транс изомеров	713,3
119	4-((2-((2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота		725,4
120 (пик 1; Соединение 120-1)	4-((2-((2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-	 Пик 1, t_r=0,93 мин (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА)	727,4

	метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота		
120 (пик 2; Соединение 120-2)	4-((2-((2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	 Пик 2, t_r=0,95 мин (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА)	727,4

Пример 121

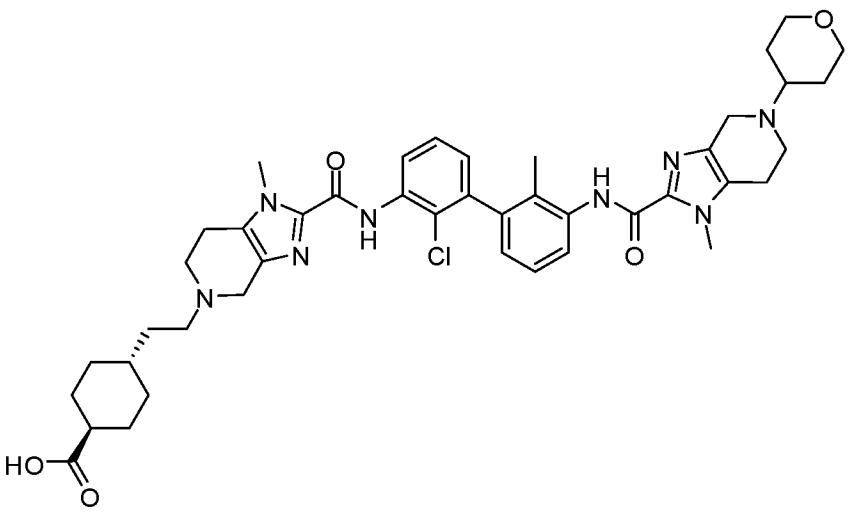
4-(2-((2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-этилциклогексан-1-карбоновая кислота



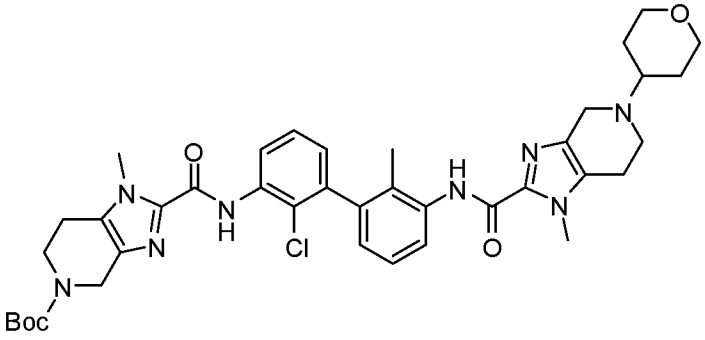
Раствор трет-бутил 2-((2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 115, Стадия 1: 10 мг, 0,015 ммоль) в дихлорметане (0,05 мл) и трифторуксусной кислоте (0,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,15 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (13,0 мкл, 0,074 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (9,4 мг, 0,045 ммоль) и 1-этил-4-оксоциклогексан-1-карбоновой кислотой (Пример 83, Стадия 1: 7,6 мг, 0,045 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде смеси цис/транс изомеров. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{48}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=727,3; найдено 727,4.

Пример 122

транс-4-(2-(2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия 1: трет-бутил 2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



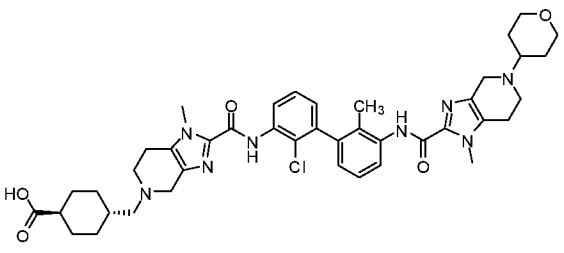
Раствор трет-бутил 2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 31, Стадия 1: 200 мг, 0,303 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0,106 мл, 0,607 ммоль) и тетрагидро-4H-пиран-4-она (0,084 мл, 0,910 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (193 мг, 0,910 ммоль) и смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{48}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=743,3; найдено 743,5.

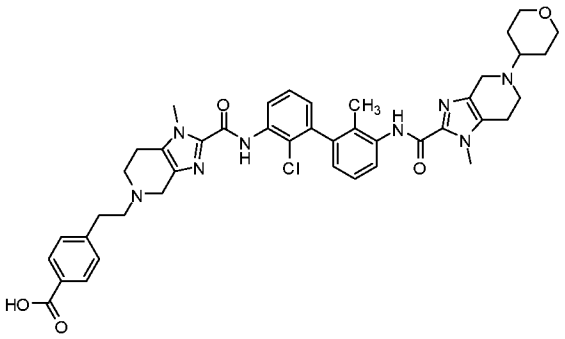
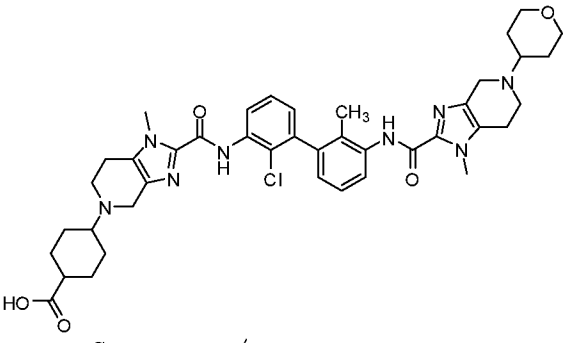
Стадия 2: транс-4-(2-(2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-

с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота

Раствор трет-бутил 2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 1: 20 мг, 0,027 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,24 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (23,5 мкл, 0,135 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (17,1 мг, 0,081 ммоль) и метил 4-(2-оксоэтил)циклогексан-1-карбоксилатом (9,9 мг, 0,054 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ/MeOH/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и обрабатывали моногидратом гидроксида лития (5,7 мг, 0,135 ммоль). После перемешивания при 30 °C в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта (мажорный пик) в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{54}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=797,4; найдено 797,4.

Таблица 17. Соединения в **Таблице 17** получали в соответствии с методиками синтеза, изложенными в **Примере 122**, с использованием соответствующих исходных материалов.

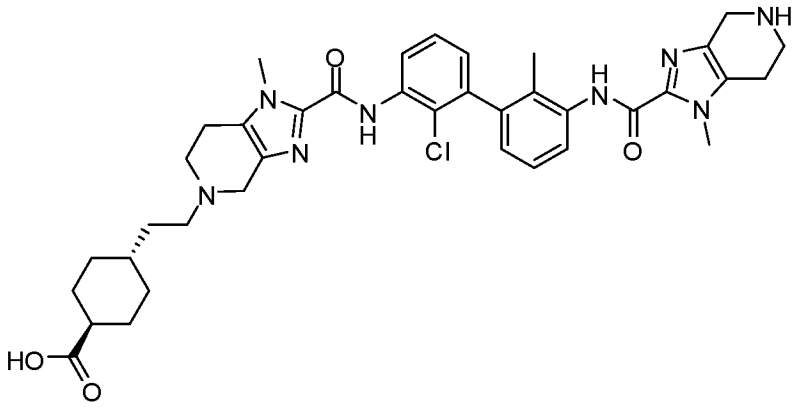
Пример №	**Название**	**Формула**	**ЖХ-МС $(M+H)^+$**
123	транс-4-((2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-		783,4

	тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота		
124	4-(2-(2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бензойная кислота		791,4
125	4-(2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота	 Смесь цис/транс изомеров	769,4

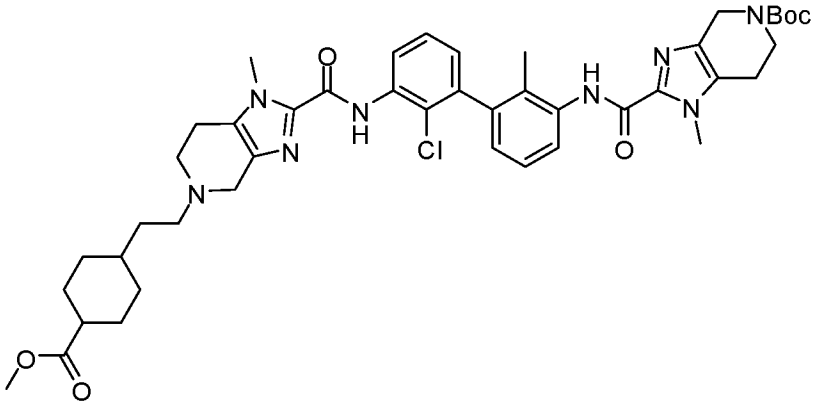
Пример 126

транс-4-(2-(2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-

имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия 1: трет-бутил 2-((2'-хлор-3'-(5-(2-(4-(метоксикарбонил)циклогексил)этил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Метил 4-(2-оксоэтил)циклогексан-1-карбоксилат (61,0 мг, 0,331 ммоль) добавляли в смесь трет-бутил 2-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат (Пример 109, Стадия 1: 150 мг, 0,221 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (94 мг, 0,441 ммоль) в дихлорметане (2,2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{44}H_{56}ClN_8O_6$ $(M+H)^+$: m/z=827,4; найдено 827,5.

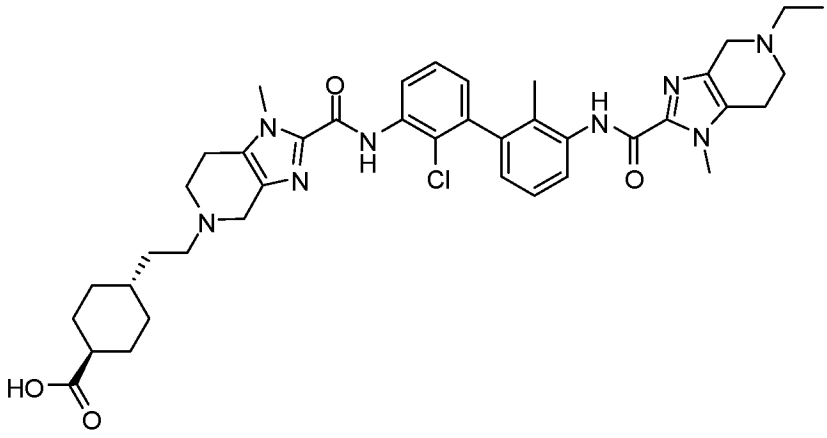
Стадия 2: транс-4-(2-(2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-

[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота

Раствор трет-бутил 2-((2'-хлор-3'-(5-(2-(4-(метоксикарбонил)циклогексил)этил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 1: 20 мг, 0,024 ммоль) в дихлорметане (0,05 мл) и трифторуксусной кислоте (0,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ/МеОН/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и затем обрабатывали моногидратом гидроксида лития (5,0 мг, 0,118 ммоль). После перемешивания при 30 °С в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли МеОН и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта (мажорный пик) в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{46}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=713,3; найдено 713,4.

Пример 127

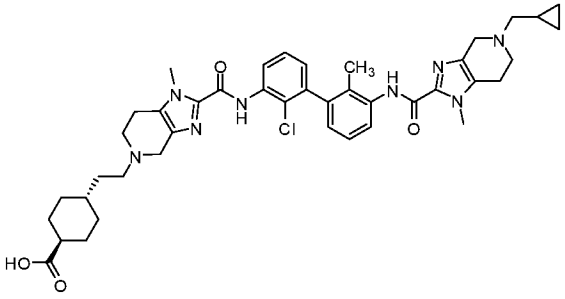
транс-4-(2-(2-((2-хлор-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота

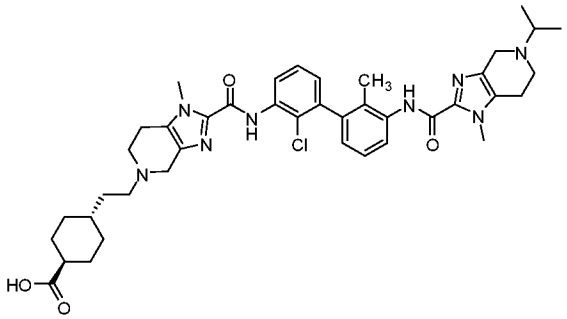
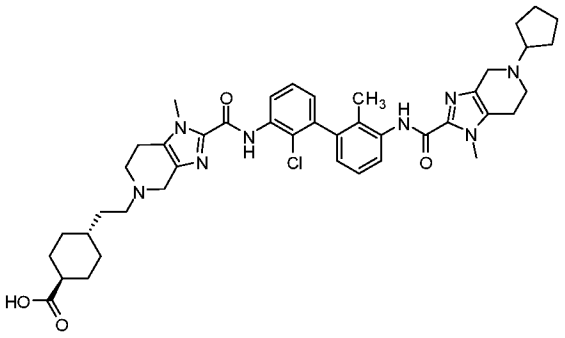
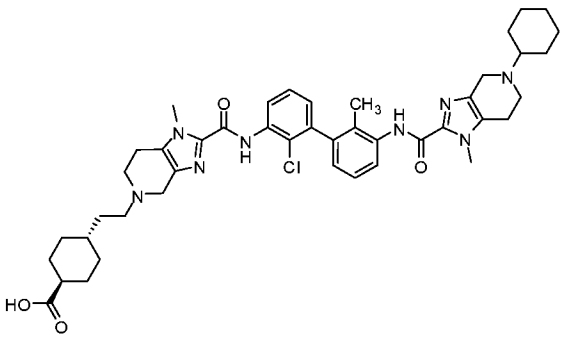


Раствор трет-бутил 2-((2'-хлор-3'-(5-(2-(4-(метоксикарбонил)циклогексил)этил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1"-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (Пример 126, Стадия 1: 20 мг, 0,024 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,24 мл) и последовательно обрабатывали N,N-

диизопропилэтиламином (0,017 мл, 0,097 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (15,37 мг, 0,073 ммоль) и ацетальдегидом (2,130 мг, 0,048 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ/MeOH/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и обрабатывали моногидратом гидроксида лития (5,1 мг, 0,121 ммоль). После перемешивания при 30 °C в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта (мажорный пик) в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{50}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=741,4; найдено 741,5.

Таблица 18. Соединения в **Таблице 18** получали в соответствии с методиками синтеза, изложенными в **Примере 127**, с использованием соответствующих исходных материалов.

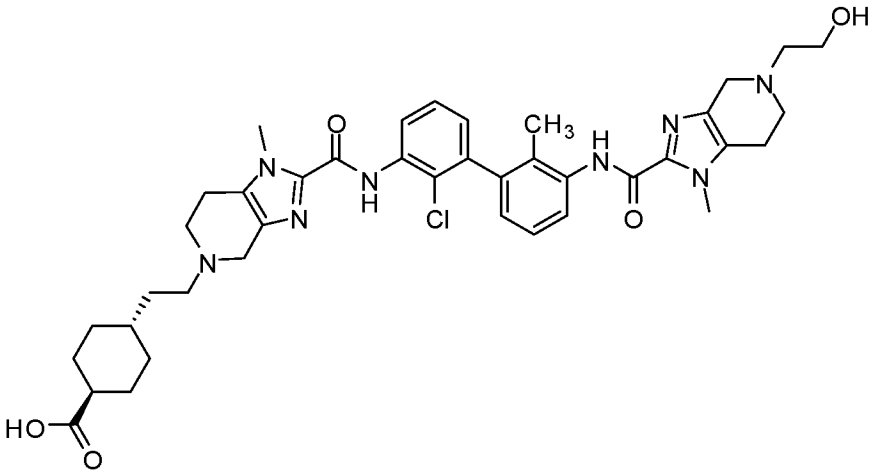
Пример №	**Название**	**Формула**	**ЖХ-МС $(M+H)^+$**
128	транс-4-(2-(2-((2-хлор-3'-(5-(циклопропилметил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота		767,5

129	транс-4-(2-(2-((2-хлор-3'-(5-изопропил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота		755,5
130	транс-4-(2-(2-((2-хлор-3'-(5-циклопентил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота		781,4
131	транс-4-(2-(2-((2-хлор-3'-(5-циклогексил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-		795,5

	метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота		

Пример 132

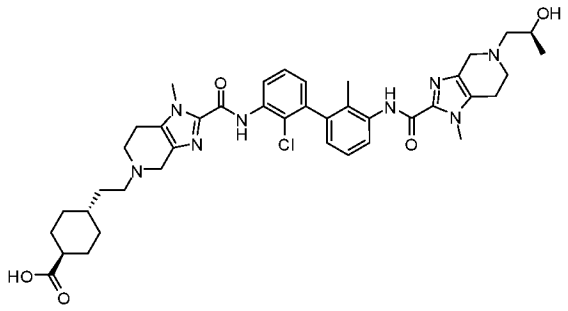
транс-4-(2-(2-((2-хлор-3'-(5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота



Раствор трет-бутил 2-((2'-хлор-3'-(5-(2-(4-(метоксикарбонил)циклогексил)этил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 126, Стадия 1: 20 мг, 0,024 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,24 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (0,017 мл, 0,097 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (15,4 мг, 0,073 ммоль) и 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)ацетальдегидом (8,4 мг, 0,048 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали 4 H HCl в 1,4-диоксане (0,12 мл, 0,480 ммоль) при 30 °C в течение 1 часа и затем растворитель

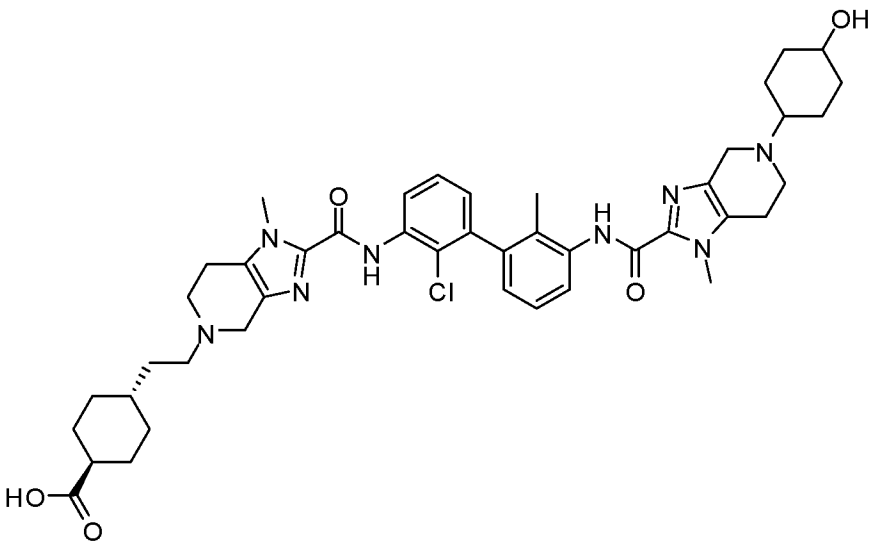
упаривали. Остаток растворяли в смеси ТГФ/MeOH/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и обрабатывали моногидратом гидроксида лития (5,1 мг, 0,121 ммоль). После перемешивания при 30 °C в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта (мажорный пик) в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{50}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=757,4; найдено 757,5.

Таблица 19. Соединение в **Таблице 19** получали в соответствии с методиками синтеза, изложенными в **Примере 132**, с использованием соответствующих исходных материалов.

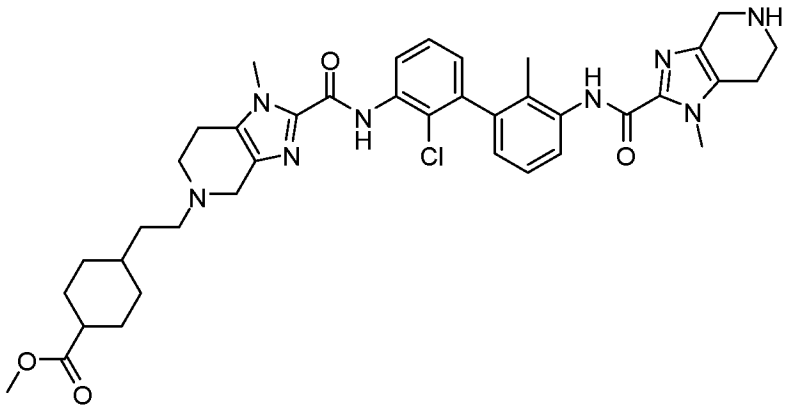
Пример №	**Название**	**Формула**	**ЖХ-МС $(M+H)^+$**
133	транс-4-(2-(2-(2-хлор-3'-(5-((S)-2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота		771,4

Пример 134

Транс-4-(2-(2-(2-хлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота

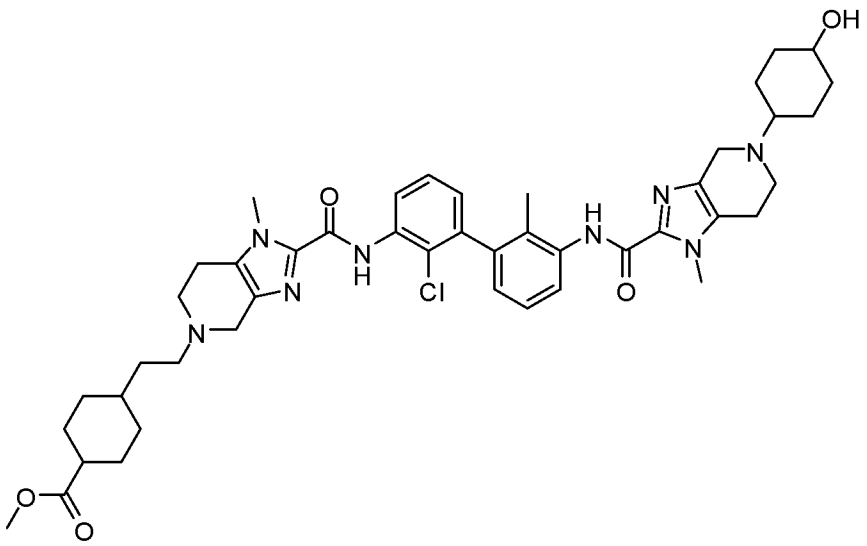


Стадия 1: метил 4-(2-(2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил 2-((2'-хлор-3'-(5-(2-(4-(метоксикарбонил)циклогексил)этил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 126, Стадия 1: 260 мг, 0,314 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл) обрабатывали 4 Н соляной кислотой в 1,4-диоксане (3 мл, 12,00 ммоль) при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь выпаривали досуха с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{48}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=727,3; найдено 727,2.

Стадия 2: метил 4-(2-(2-((2'-хлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоксилат



Смесь метил 4-(2-(2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоксилата (Стадия 1: 22 мг, 0,030 ммоль) и 4-гидроксициклогексан-1-она (6,9 мг, 0,060 ммоль) в дихлорметане (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (19,2 мг, 0,091 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, упаривали и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH), получая два желаемых продукта (цис/транс-изомеры):

Пик 1: время удерживания на аналитической ЖХ-МС (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH), t_r=3,25 мин, ЖХ-МС рассчитано для $C_{45}H_{58}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=825,4; найдено 825,4.

Пик 2: время удерживания на аналитической ЖХ-МС (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH), t_r=3,30 мин, ЖХ-МС рассчитано для $C_{45}H_{58}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=825,4; найдено 825,4.

Стадия 3: транс-4-(2-(2-((2-хлор-3'-(5-(4-оксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота

Метил 4-(2-(2-((2-хлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоксилат (5 мг, 6,06 мкмоль) со Стадии

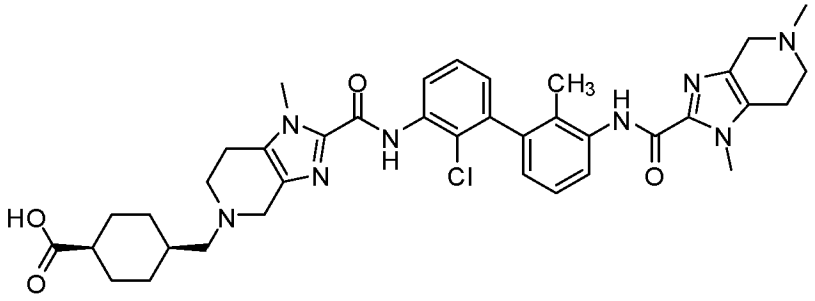
2, пик 1 и пик 2 обрабатывали соответственно гидроксидом лития (3,3 мг, 0,139 ммоль) в MeOH/ТГФ/воде (0,5 мл/0,5 мл/0,25 мл) при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционные смеси очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемых продуктов в виде соли ТФА.

Соединение 134-1 (из Стадии 2, пик 1): ЖХ-МС рассчитано для $C_{44}H_{56}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=811,4; найдено: 811,2.

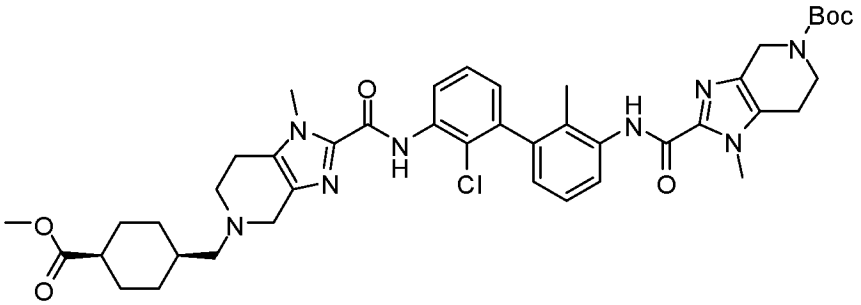
Соединение 134-2 (из Стадии 2, пик 2): ЖХ-МС рассчитано для $C_{44}H_{56}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=811,4; найдено: 811,2.

Пример 135

цис-4-((2-((2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия 1: трет-бутил 2-((2'-хлор-3'-(5-((цис-4-(метоксикарбонил)циклогексил)метил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Раствор трет-бутил 2-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1‴-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 109, Стадия 1: 400 мг, 0,607 ммоль), метил цис-4-(((метилсульфонил)окси)метил)циклогексан-1-карбоксилата (Пример 68, Стадия 1: 456 мг, 1,820 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0,530 мл, 3,03 ммоль), бензилтриэтиламмоний хлорида (13,8 мг,

0,061 ммоль) и иодида калия (10,1 мг, 0,061 ммоль) в ДМФА (5,9 мл) перемешивали при 80 °C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{54}ClN_8O_6$ $(M+H)^+$: m/z=813,4; найдено: 813,2.

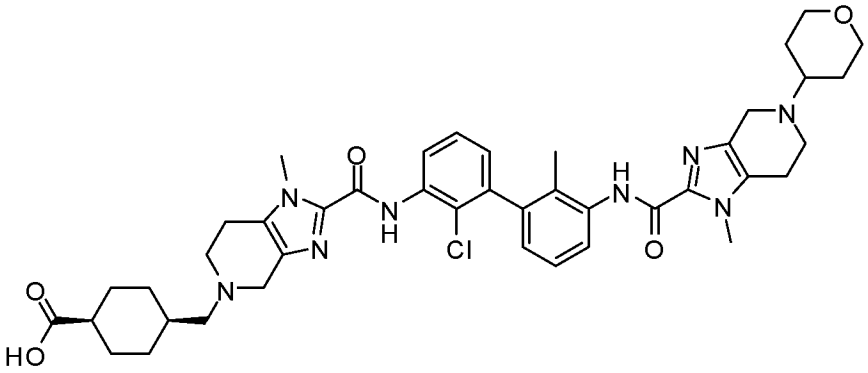
Стадия 2: цис-4-((2-((2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота

Раствор трет-бутил 2-((2'-хлор-3'-(5-((цис-4-(метоксикарбонил)циклогексил)метил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 1: 20 мг, 0,025 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,24 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (0,017 мл, 0,098 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (10,4 мг, 0,049 ммоль) и 37% мас. формальдегида в воде (9,2 мкл, 0,123 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ/MeOH/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и обрабатывали моногидратом гидроксида лития (10,3 мг, 0,246 ммоль). После перемешивания при 30 °C в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{46}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=713,3; найдено 713,4. ^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6): δ 9.95 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.28 (d, *J*=8.1 Гц, 1H), 7.61 (d, *J*=8.0 Гц, 1H), 7.49 (t, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.32 (t, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.11 (d, *J*=7.5 Гц, 1H), 7.05 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 4.56-4.37 (m, 2H), 4.29-4.15 (m,

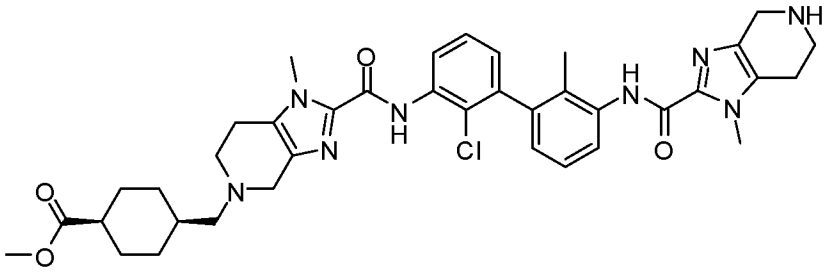
2H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.86-3.69 (m, 2H), 3.46 (br, 2H), 3.24-3.09 (m, 2H), 3.11-3.00 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.51 (br, 1H), 2.02 (br, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.61-1.48 (m, 2H), 1.34-1.21 (m, 2H).

Пример 136

цис-4-((2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота



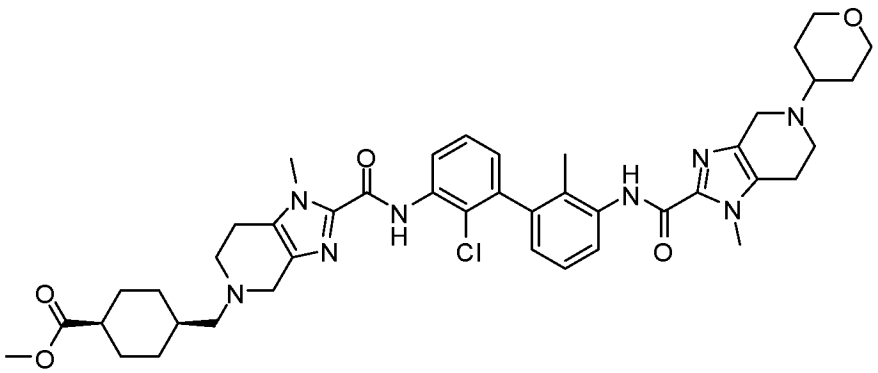
Стадия 1: метил цис-4-((2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоксилат



трет-Бутил 2-((2'-хлор-3'-(5-((цис-4-(метоксикарбонил)циклогексил)метил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат (Пример 135, Стадия 1: 540 мг, 0,664 ммоль) обрабатывали 4 H соляной кислотой в 1,4-диоксане (3 мл, 12,00 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь выпаривали досуха с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{46}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=713,3; найдено: 713,2.

Стадия 2: метил цис-4-((2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-

с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоксилат

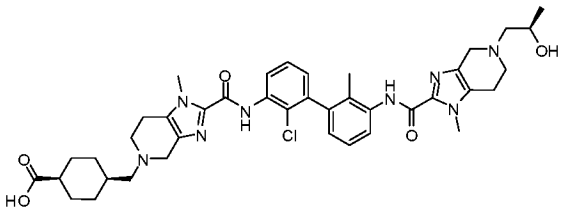


Смесь метил цис-4-((2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'--бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоксилата (стадия 1: 100 мг, 0,140 ммоль) и тетрагидро-4Н-пиран-4-она (28,1 мг, 0,280 ммоль) в дихлорметане (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (59,4 мг, 0,280 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь промывали водой, сушили над $MgSO_4$ и упаривали с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{54}ClN_8O_5$ (M+H) +: m/z=797,4; найдено: 797,2.

Стадия 3: цис-4-((2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота

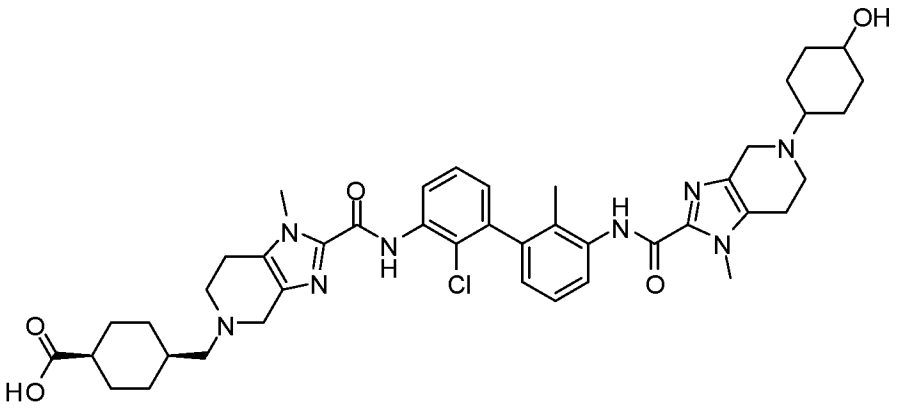
Метил цис-4-((2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоксилат (Стадия 2: 100 мг, 0,130 ммоль) обрабатывали водным 1 Н раствором гидроксида натрия (0,42 мл, 0,421 ммоль) в МеОН (3,0 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{42}H_{52}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=783,4; найдено: 783,2.

Таблица 20. Соединение в **Таблице 20** получали в соответствии с методиками синтеза, изложенными в **Примере 136**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример №	**Название**	**Формула**	**ЖХ-МС (M+H)$^+$**
137	цис-4-((2-((2-хлор-3'-(5-((R)-2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота		757,3

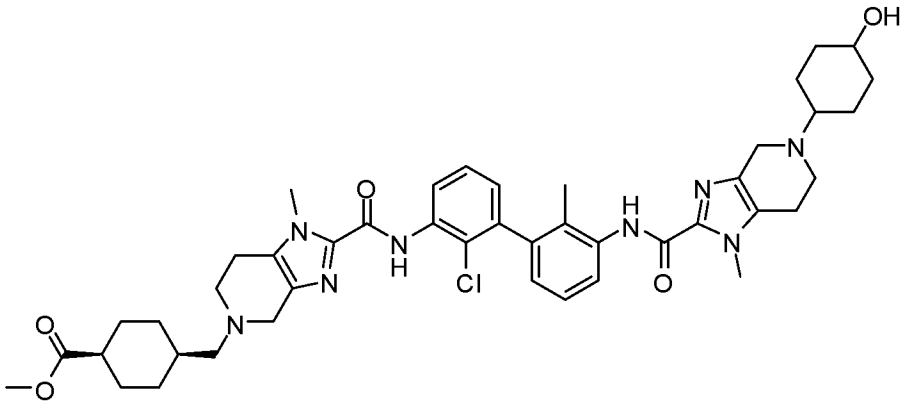
Пример 138

цис-4-((2-((2-хлор-3'-(5-(4-гидоксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия 1: метил цис-4-((2-((2-хлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-

ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоксилат



Смесь метил цис-4-((2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоксилата (Пример 136, Стадия 1: 20 мг, 0,028 ммоль) и 4-гидроксициклогексан-1-она (3,2 мг, 0,028 ммоль) в дихлорметане (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (11,89 мг, 0,056 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывали водой, упаривали и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH), получая два желаемых продукта (цис/транс-изомеры):

Пик 1: время удерживания на аналитической ЖХ-МС (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH), t_r=3,29 мин, ЖХ-МС рассчитано для $C_{44}H_{56}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=811,4; найдено: 811,2;

Пик 2: время удерживания на аналитической ЖХ-МС (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH), t_r=3,36 мин, ЖХ-МС рассчитано для $C_{44}H_{56}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=811,4; найдено: 811,2.

Стадия 2: цис-4-((2-((2-хлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота

Метил цис-4-((2-((2-хлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоксилат (5 мг, 6,16 мкмоль) со Стадии 1, пик 1 и пик 2 обрабатывали соответственно гидроксидом натрия

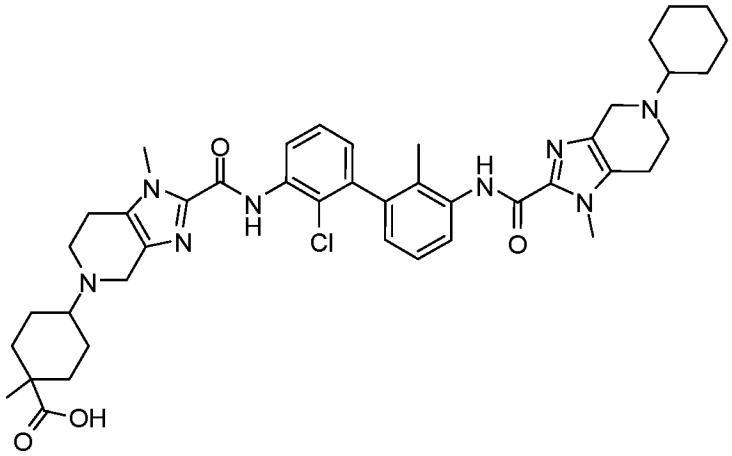
(3,3 мг, 0,083 ммоль) в MeOH/ТГФ/воде (0,5 мл/0,5 мл/0,25 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционные смеси очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемых продуктов в виде соли ТФА.

Соединение 138-1 (из Стадии 1, пик 1): ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{54}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=797,4; найдено: 797,2.

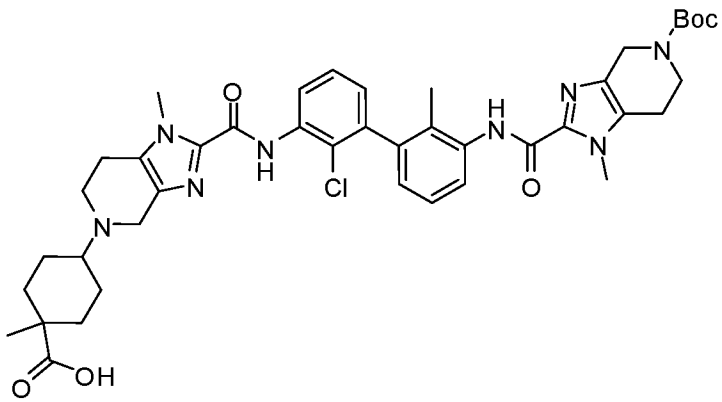
Соединение 138-2 (из Стадии 1, пик 2): ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{54}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=797,4; найдено: 797,2.

Пример 139

4-(2-((2-хлор-3'-(5-циклогексил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



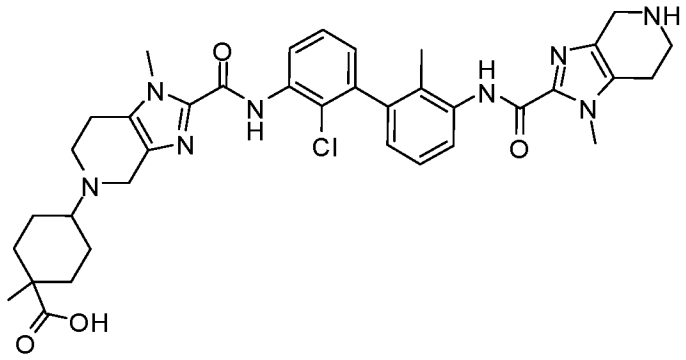
Стадия 1: 4-(2-((3'-(5-(трет-бутоксикарбонил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-хлор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



Смесь трет-бутил 2-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-

бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (Пример 109, Стадия 1: 170 мг, 0,258 ммоль) и 1-метил-4-оксоциклогексан-1-карбоновой кислоты (81 мг, 0,516 ммоль) в дихлорметане (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (137 мг, 0,645 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 20% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{42}H_{52}ClN_8O_6$ $(M+H)^+$: m/z=799,4; найдено: 799,2.

Стадия 2: 4-(2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



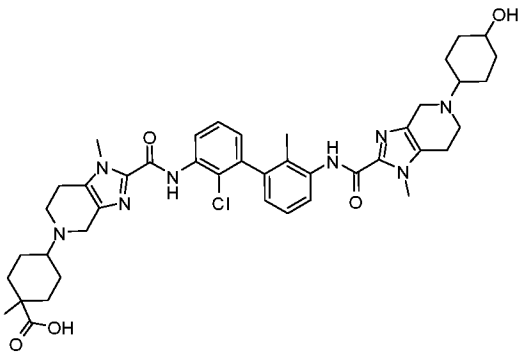
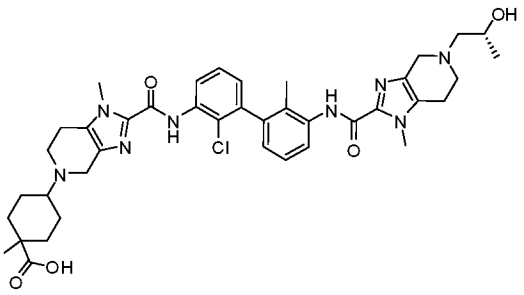
4-(2-((3'-(5-(трет-Бутоксикарбонил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-хлор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислоту (Стадия 1: 160 мг, 0,200 ммоль) обрабатывали 4 Н соляной кислотой в 1,4-диоксане (3 мл, 12,00 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь выпаривали досуха с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{37}H_{44}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=699,3; найдено: 699,1.

Стадия 3: 4-(2-((2-хлор-3'-(5-циклогексил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота

Смесь 4-(2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-

бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты (Стадия 2: 10 мг, 0,014 ммоль) и циклогексанона (2,8 мг, 0,029 ммоль) в дихлорметане (0,3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6,1 мг, 0,029 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде смеси цис/транс изомеров. ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{54}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=781,4; найдено: 781,2.

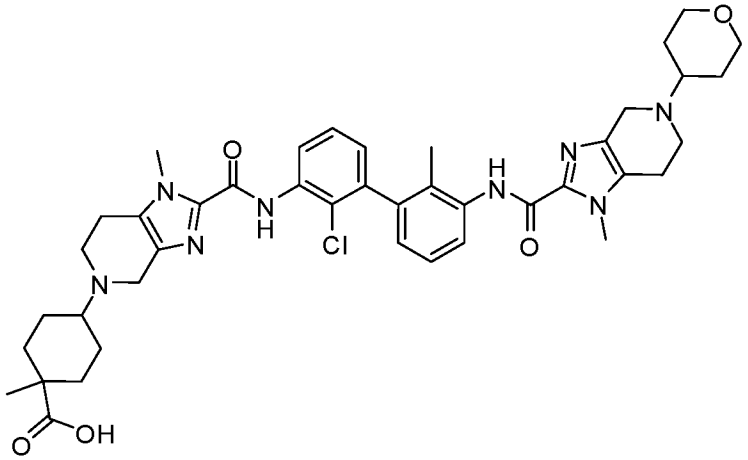
Таблица 21. Соединения в **Таблице 21** получали в соответствии с методиками синтеза, изложенными в **Примере 139**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример №	**Название**	**Формула**	**ЖХ-МС $(M+H)^+$**
140	4-(2-((2-хлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	 смесь цис/транс изомеров	797,2
141	(R)-4-(2-((2-хлор-3'-(5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-	 смесь цис/транс изомеров	757,2

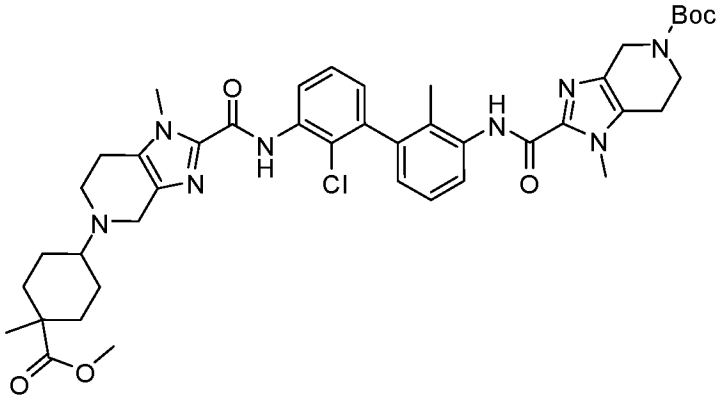
	метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота		

Пример 142

4-(2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



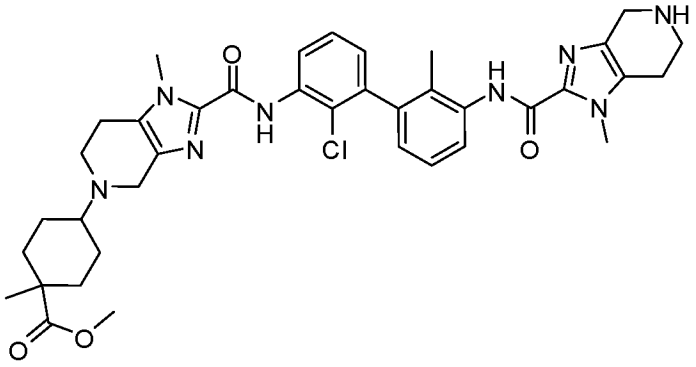
Стадия 1: трет-бутил 2-((2'-хлор-3'-(5-(4-(метоксикарбонил)-4-метилциклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Смесь трет-бутил 2-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-

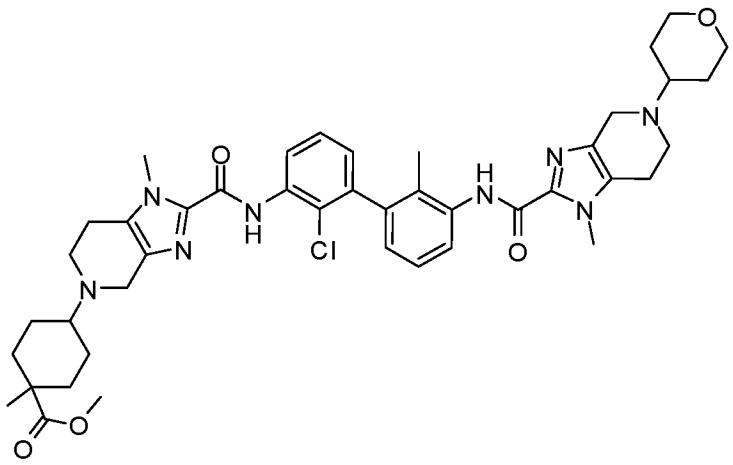
бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (Пример 109, Стадия 1: 440 мг, 0,667 ммоль) и метил 1-метил-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата (261 мг, 1,535 ммоль) в дихлорметане (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (424 мг, 2,002 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение выходных. Смесь очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 20% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{54}ClN_8O_6$ $(M+H)^+$: m/z=813,4; найдено: 813,2.

Стадия 2: метил 4-(2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилат



трет-Бутил 2-((2'-хлор-3'-(5-(4-(метоксикарбонил)-4-метилциклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат (Стадия 1: 480 мг, 0,590 ммоль) обрабатывали 4 Н соляной кислотой в 1,4-диоксане (3 мл, 12,00 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь выпаривали досуха с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{46}ClN_8O_4$ (M+H)+: m/z=713,3; найдено: 713,2.

Стадия 3: метил 4-(2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилат



Смесь метил 4-(2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (Стадия 2: 220 мг, 0,308 ммоль) и тетрагидро-4H-пиран-4-она (77 мг, 0,771 ммоль) в дихлорметане (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (261 мг, 1,234 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением двух желаемых продуктов (цис/транс изомеры):

Пик 1: время удерживания на аналитической ЖХ-МС (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА), t_r=1,85 мин, ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{54}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=797,4; найдено: 797,2;

Пик 2: время удерживания на аналитической ЖХ-МС (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА), t_r=1,90 мин, ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{54}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=797,4; найдено: 797,2.

Стадия 4: 4-(2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота

Метил 4-(2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилат (8 мг, 10,03 мкмоль) со Стадии 3, пик 1 и пик 2 обрабатывали соответственно гидроксидом лития (3,2 мг, 0,130 ммоль) в MeOH/ТГФ/воде (0,5 мл/0,5 мл/0,25 мл) при 35 °C в

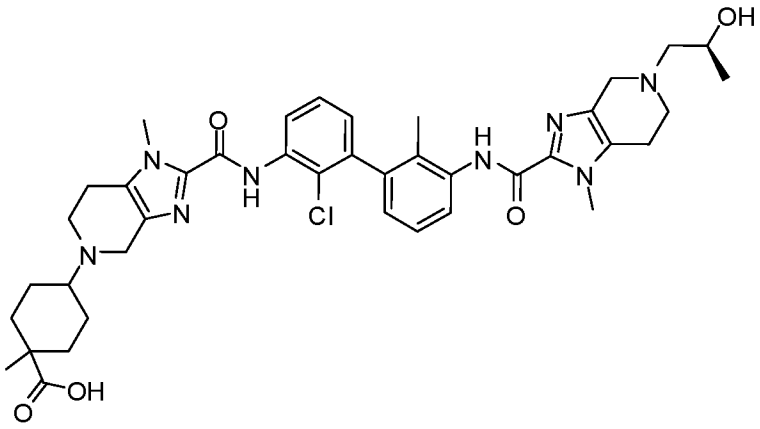
течение ночи. Реакционные смеси очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемых продуктов в виде соли ТФА.

Соединение 142-1 (из Стадии 3, пик 1): ЖХ-МС рассчитано для $C_{42}H_{52}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=783,4; найдено: 783,2.

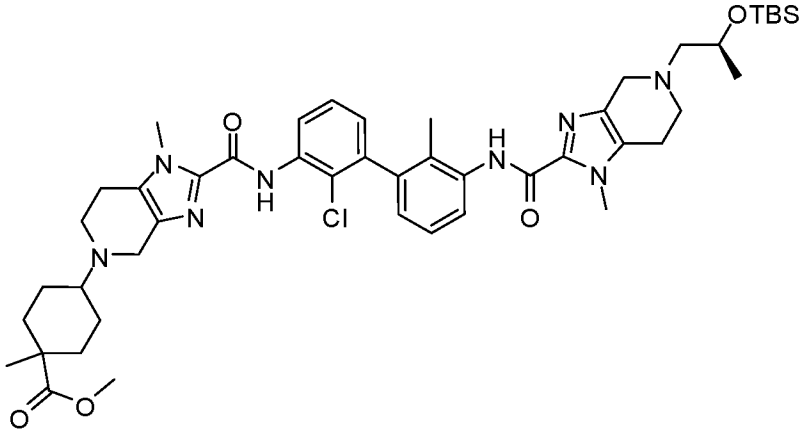
Соединение 142-2 (из Стадии 3, пик 2): ЖХ-МС рассчитано для $C_{42}H_{52}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=783,4; найдено: 783,2.

Пример 143

(S)-4-(2-((2-хлор-3'-(5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



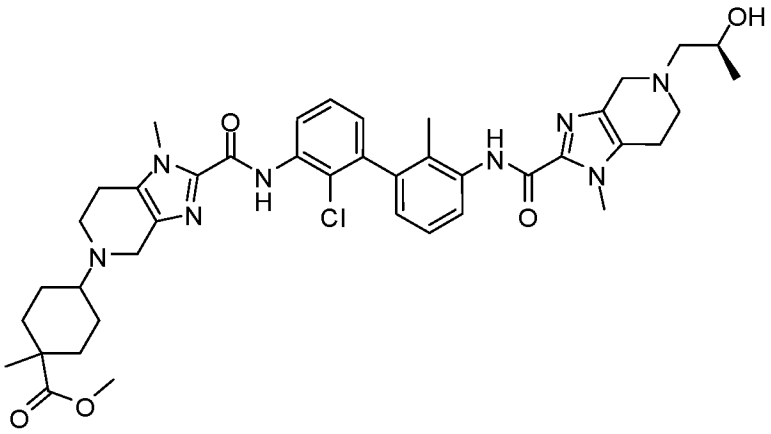
Стадия 1: метил (S)-4-(2-((3'-(5-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-хлор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилат



Смесь метил 4-(2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-

имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (Пример 142, Стадия 2: 24 мг, 0,034 ммоль) и (S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаналя (12,7 мг, 0,067 ммоль) в дихлорметане (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (14,3 мг, 0,067 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушили над $MgSO_4$ и упаривали с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{47}H_{66}ClN_8O_5Si$ $(M+H)^+$: m/z=885,5; найдено: 885,2.

Стадия 2: метил (S)-4-(2-((2-хлор-3'-(5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилат



Раствор метил (S)-4-(2-((3'-(5-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-хлор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (Стадия 1: 20 мг, 0,023 ммоль) в ТГФ (1 мл) обрабатывали водн. 4 Н HCl (56,5 мкл, 0,34 ммоль) при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением двух желаемых продуктов (цис/транс изомеры):

Пик 1: время удерживания на аналитической ЖХ-МС (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА), t_r=1,82 мин, ЖХ-МС рассчитано для $C_{41}H_{52}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=771,4; найдено: 771,2;

Пик 2: время удерживания на аналитической ЖХ-МС (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА), t_r=1,88 мин, ЖХ-МС рассчитано для $C_{41}H_{52}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=771,4; найдено: 771,2.

Стадия 3: (S)-4-(2-((2-хлор-3'-(5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота

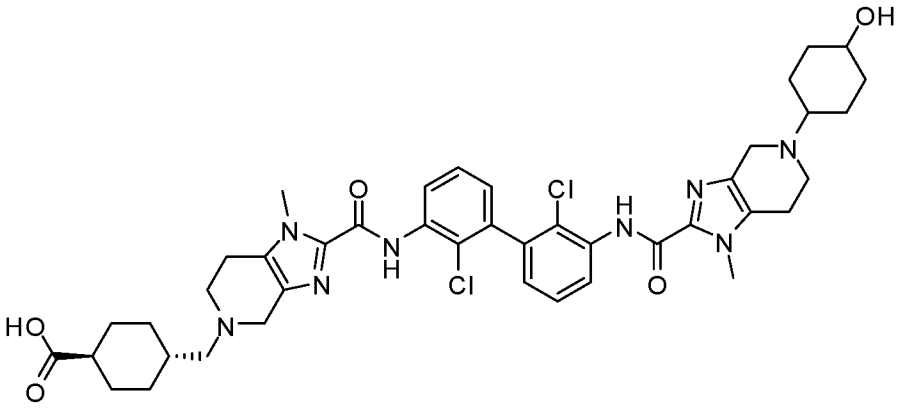
Метил (S)-4-(2-((2-хлор-3'-(5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилат (5 мг, 6,48 мкмоль) со Стадии 2, пик 1 и пик 2 соответственно обрабатывали 1 Н водн. раствором гидроксида натрия (1 мл, 1000 ммоль) в MeOH (1 мл)/ТГФ (1 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционные смеси очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемых продуктов в виде соли ТФА.

Соединение 143-1 (из Стадии 2, пик 1): ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{50}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=757,4; найдено: 757,2.

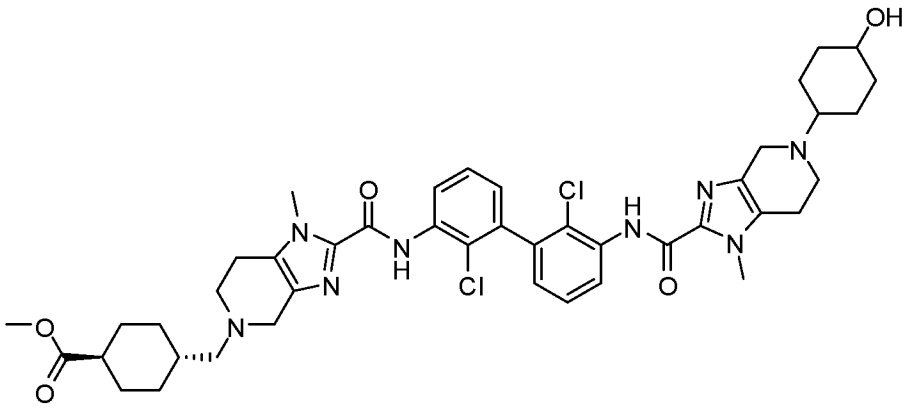
Соединение 143-2 (из Стадии 2, пик 2): ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{50}ClN_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=757,4; найдено: 757,2.

Пример 144

транс-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия 1: метил транс-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил транс-2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((4-(метоксикарбонил)циклогексил)метил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 61, Стадия 1: 20 мг, 0,024 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,24 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (0,017 мл, 0,096 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (10,2 мг, 0,048 ммоль) и 4-гидроксициклогексан-1-оном (5,5 мг, 0,048 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением двух желаемых продуктов (цис/транс изомеры):

Пик 1: время удерживания на аналитической ЖХ-МС (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH), t_r=1,71 мин, ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{53}Cl_2N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=831,4; найдено: 831,4;

Пик 2: время удерживания на аналитической ЖХ-МС (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH), t_r=1,73 мин, ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{53}Cl_2N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=831,4; найдено: 831,4.

Стадия 2: транс-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота

Метил транс-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-

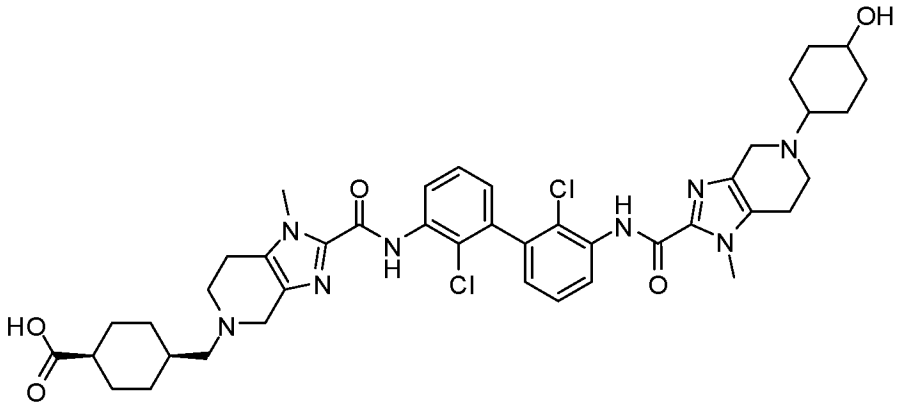
ил)метил)циклогексан-1-карбоксилат (Стадия 1: 5 мг, 6,01 мкмоль) со Стадии 1, пик 1 и пик 2 соответственно обрабатывали гидроксидом лития, моногидратом (1,3 мг, 0,030 ммоль) в ТГФ/MeOH/воде (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) при 30 °C в течение 3 часов. Реакционные смеси очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемых продуктов в виде соли ТФА.

Соединение 144-1 (из Стадии 1, пик 1): ЖХ-МС рассчитано для $C_{42}H_{51}Cl_2N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=817,3; найдено: 817,4.

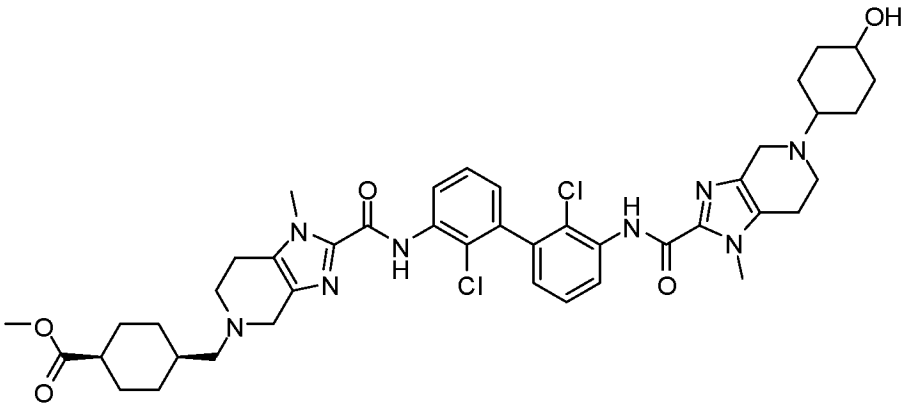
Соединение 144-2 (из Стадии 1, пик 2): ЖХ-МС рассчитано для $C_{42}H_{51}Cl_2N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=817,3; найдено: 817,4.

Пример 145

цис-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия 1: метил цис-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил цис-2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((4-(метоксикарбонил)циклогексил)метил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 68, Стадия 2: 20 мг, 0,024 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,24 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (0,017 мл, 0,096 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (10,2 мг, 0,048 ммоль) и 4-гидроксициклогексан-1-оном (5,5 мг, 0,048 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением двух желаемых продуктов (цис/транс изомеры):

Пик 1: время удерживания на аналитической ЖХ-МС (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH), t_r=1,73 мин, ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{53}Cl_2N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=831,4; найдено: 831,4;

Пик 2: время удерживания на аналитической ЖХ-МС (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH), t_r=1,75 мин, ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{53}Cl_2N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=831,4; найдено: 831,4.

Стадия 2: цис-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота

Метил цис-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоксилат (5 мг, 6,01 мкмоль) со Стадии 1, пик 1 и пик 2 соответственно обрабатывали гидроксидом лития, моногидратом (1,3 мг, 0,030 ммоль) в ТГФ/MeOH/воде (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) при 30 °C в течение 3 часов. Реакционные смеси очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемых продуктов в виде соли ТФА.

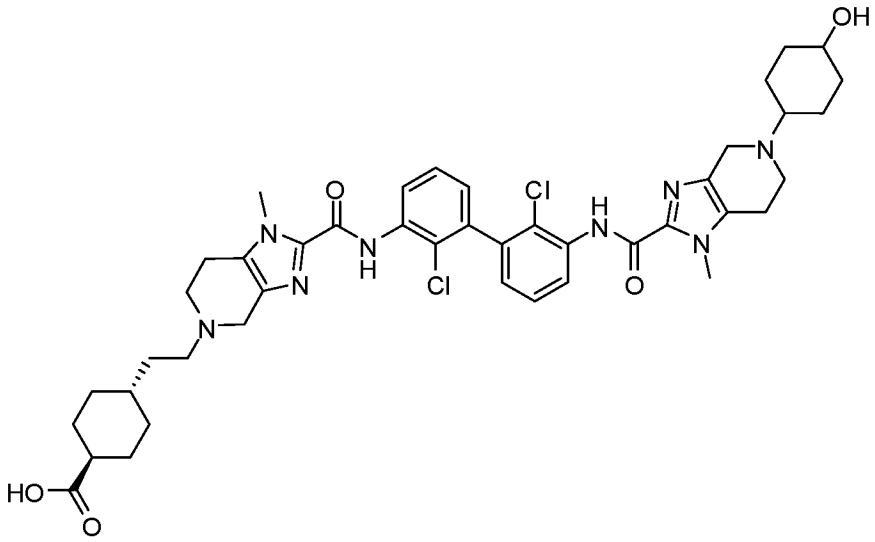
Соединение 145-1 (из Стадии 1, пик 1): ЖХ-МС рассчитано для $C_{42}H_{51}Cl_2N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=817,3; найдено: 817,4.

Соединение 145-2 (из Стадии 1, пик 2): ЖХ-МС рассчитано для

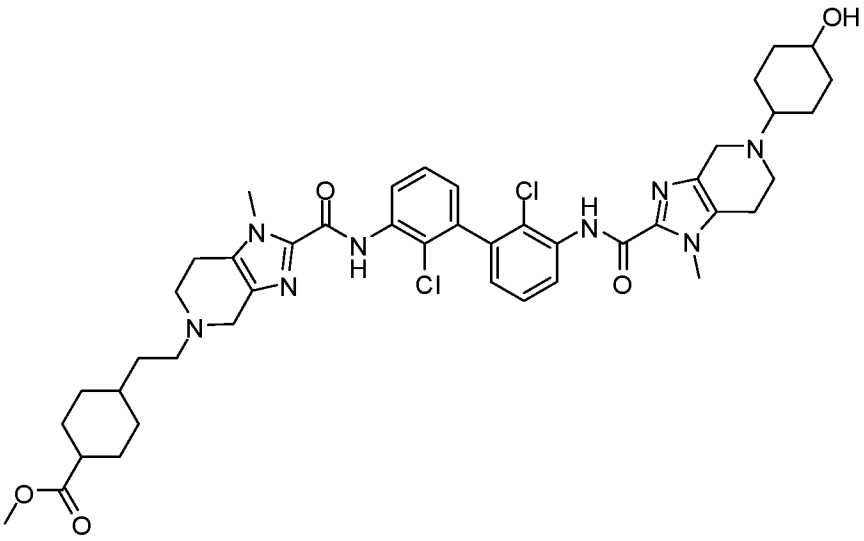
$C_{42}H_{51}Cl_2N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=817,3; найдено: 817,4.

Пример 146

транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия 1: Метил 4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(2-(4-(метоксикарбонил)циклогексил)этил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (Пример 85, Стадия 1: 20 мг, 0,024

ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,24 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (0,016 мл, 0,094 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (15,00 мг, 0,071 ммоль) и 4-гидроксициклогексан-1-оном (5,4 мг, 0,047 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением двух желаемых продуктов (цис/транс изомеры):

Пик 1: время удерживания на аналитической ЖХ-МС (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH), t_r=1,77 мин, ЖХ-МС рассчитано для $C_{44}H_{55}Cl_2N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=845,4; найдено: 845,4;

Пик 2: время удерживания на аналитической ЖХ-МС (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH), t_r=1,79 мин, ЖХ-МС рассчитано для $C_{44}H_{55}Cl_2N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=845,4; найдено: 845,4.

Стадия 2: транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота

Метил 4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоксилат (Стадия 1: 5,0 мг, 6,0 мкмоль) со Стадии 1, пик 1 и пик 2 соответственно обрабатывали гидроксидом лития, моногидратом (1,3 мг, 0,030 ммоль) в ТГФ/MeOH/воде (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) при 30 °C в течение 3 часов. Реакционные смеси очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемых продуктов (основной пик) в виде соли ТФА.

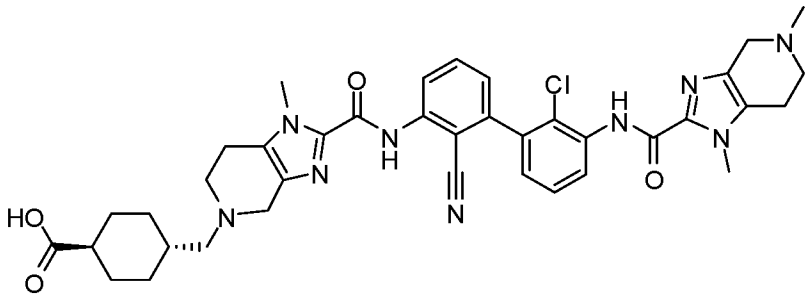
Соединение 146-1 (из Стадии 1, пик 1): ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{53}Cl_2N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=831,4; найдено: 831,4.

Соединение 146-2 (из Стадии 1, пик 2): ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{53}Cl_2N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=831,4; найдено: 831,4.

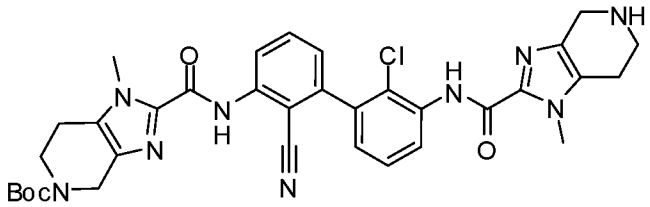
Пример 147

транс-4-((2-((2'-хлор-2-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-

имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота



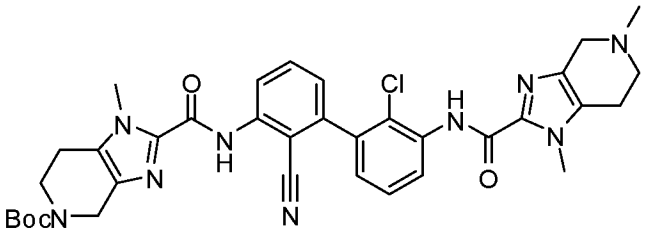
Стадия 1: трет-бутил 2-((2'-хлор-2-циано-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Смесь трет-бутил 2-((2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 54, Стадия 3: 1078 мг, 2,085 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2,0 мл) и дихлорметане (4,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Смесь данного остатка, трет-бутил 2-((3-бром-2-цианофенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 13, Стадия 3: 800 мг, 1,738 ммоль), карбоната натрия (921 мг, 8,69 ммоль) и [1,1-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен] дихлорпалладия (II) (132 мг, 0,174 ммоль)) в 1,4-диоксане (12,0 мл) и воде (6,0 мл) продували азотом и затем перемешивали при 110 °C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{37}ClN_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z=670,3; найдено 670,4.

Стадия 2: трет-бутил 2-((2'-хлор-2-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-

имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Раствор трет-бутил 2-((2'-хлор-2-циано-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 1 100 мг, 0,149 ммоль), 37% мас. формальдегида в воде (55,5 мкл, 0,745 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (52,1 мкл, 0,298 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (95 мг, 0,448 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{39}ClN_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z=684,3; найдено 684,3.

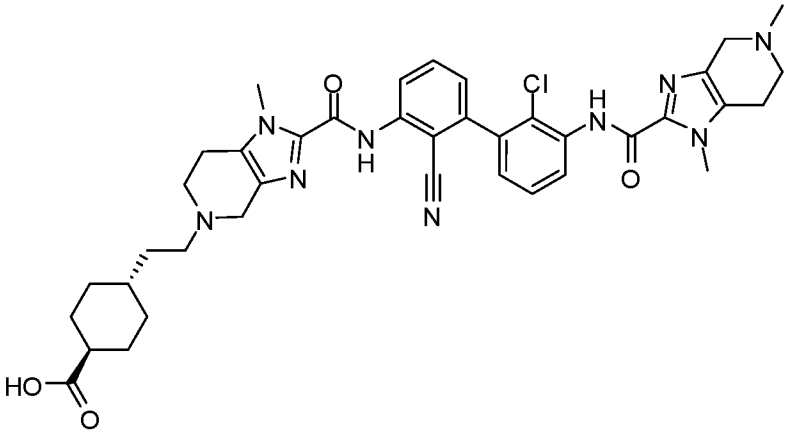
Стадия 3: транс-4-((2-((2'-хлор-2-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота

Раствор трет-бутил 2-((2'-хлор-2-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 2: 20 мг, 0,029 ммоль) в дихлорметане (0,10 мл) и трифторуксусной кислоте (0,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,29 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (0,020 мл, 0,117 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (12,2 мг, 0,058 ммоль) и метил транс-4-формилциклогексанкарбоксилатом (9,9 мг, 0,058 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и

экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ/MeOH/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и обрабатывали моногидратом гидроксида лития (6,1 мг, 0,146 ммоль). После перемешивания при 30 °C в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{43}ClN_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z=724,3; найдено 724,4.

Пример 148

транс-4-(2-(2-((2'-хлор-2-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота

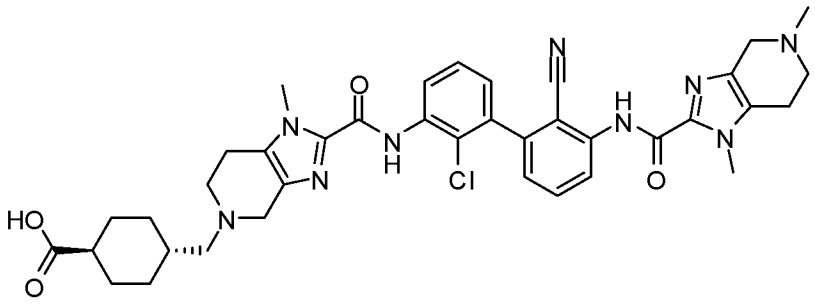


Раствор трет-бутил 2-((2'-хлор-2-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 147, Стадия 2: 20 мг, 0,029 ммоль) в дихлорметане (0,10 мл) и трифторуксусной кислоте (0,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,29 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (0,020 мл, 0,117 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (12,2 мг, 0,058 ммоль) и метил 4-(2-оксоэтил)циклогексан-1-карбоксилатом (10,1 мг, 0,058 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ/MeOH/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и обрабатывали моногидратом гидроксида лития (6,1 мг,

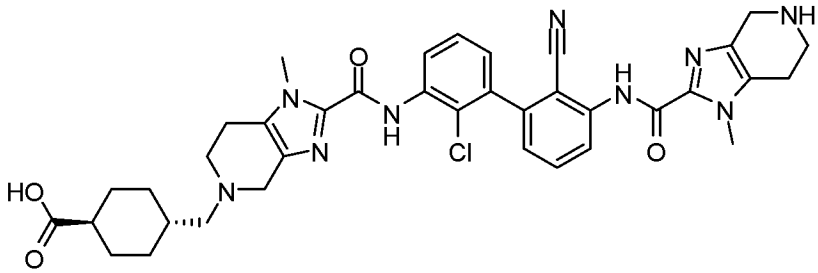
0,146 ммоль). После перемешивания при 30 °C в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта (мажорный пик) в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{45}ClN_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z=738,3; найдено 738,4.

Пример 149

транс-4-((2-((2-хлор-2'-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия 1: транс-4-((2-((2-хлор-2'-циано-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота



Раствор трет-бутил 2-((2'-хлор-2-циано-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 147, Стадия 1: 75 мг, 0,112 ммоль), метил транс-4-формилциклогексан-1-карбоксилата (57,1 мг, 0,336 ммоль) и уксусной кислоты (0,019 мл, 0,336 ммоль) в дихлорметане (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (83 мг, 0,392 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали

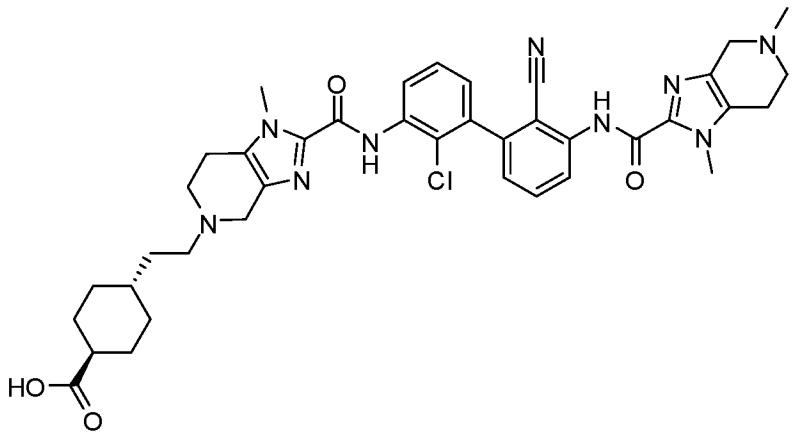
дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали дихлорметаном (1,0 мл) и ТФА (1,0 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали КОН (100 мг, 1,78 ммоль) в ТГФ/MeOH/воде (1 мл/1 мл/0,5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{37}H_{41}ClN_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z=710,3; найдено 710,2.

Стадия 2: транс-4-((2-((2-хлор-2'-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота

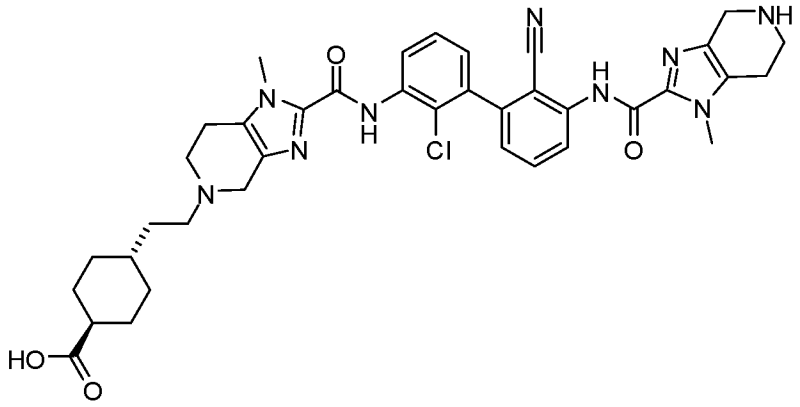
К раствору транс-4-((2-((2-хлор-2'-циано-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (Стадия 1: 6,0 мг, 5,14 мкмоль) добавляли 37% мас. формальдегида в воде (10,0 мкл, 0,134 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут добавляли триацетоксиборгидрид натрия (5,5 мг, 0,026 ммоль). После дополнительного перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{43}ClN_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z=724,3; найдено 724,2.

Пример 150

транс-4-(2-(2-(2-хлор-2'-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия 1: транс-4-(2-(2-((2-хлор-2'-циано-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота



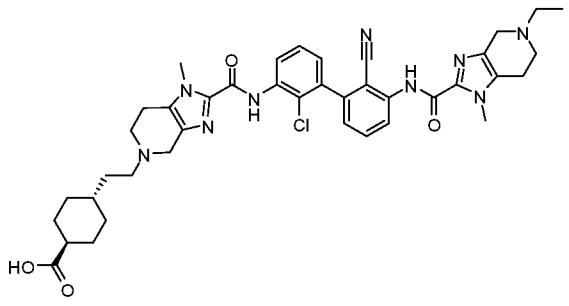
К раствору трет-бутил 2-((2'-хлор-2-циано-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 147, Стадия 1: 95 мг, 0,142 ммоль) в дихлорметане (2 мл) последовательно добавляли метил 4-(2-оксоэтил)циклогексан-1-карбоксилат (39,2 мг, 0,213 ммоль), уксусную кислоту (0,012 мл, 0,213 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (75 мг, 0,354 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали дихлорметаном (2 мл) и ТФА (2 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали КОН (199 мг, 3,56 ммоль) в ТГФ/MeOH/воде (2 мл/2 мл/1 мл) при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением

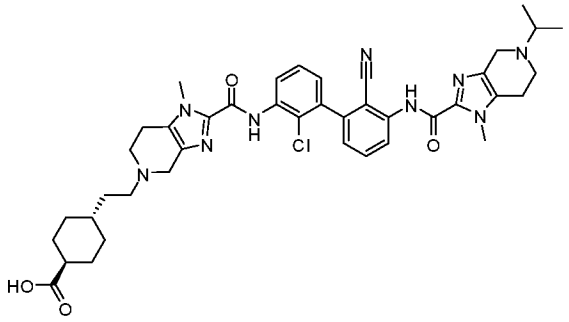
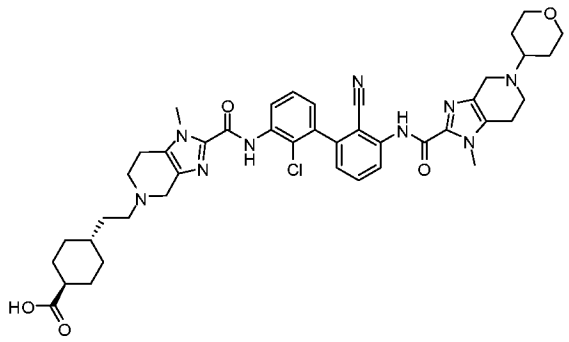
желаемого продукта (мажорный пик) в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{43}ClN_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z=724,3; найдено 724,2.

Стадия 2: транс-4-(2-(2-(2-хлор-2'-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота

К раствору транс-4-(2-(2-((2-хлор-2'-циано-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (6,0 мг, 5,08 мкмоль) в ДМФА (0,3 мл) добавляли 37% мас. формальдегида в воде (10,0 мкл, 0,134 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут добавляли триацетоксиборгидрид натрия (10 мг, 0,047 ммоль). После дополнительного перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{45}ClN_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z=738,3; найдено 738,2.

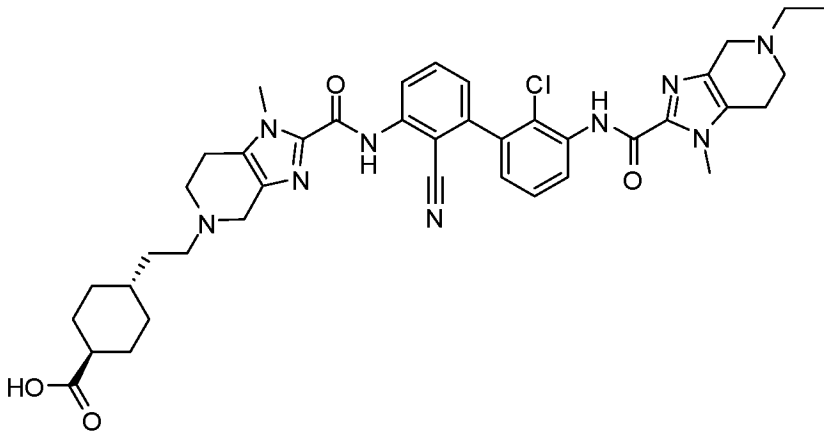
Таблица 22. Соединения в **Таблице 22** получали в соответствии с методиками синтеза, изложенными в **Примере 150**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример №	**Название**	**Формула**	**ЖХ-МС $(M+H)^+$**
151	транс-4-(2-(2-((2-хлор-2'-циано-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота		752,3

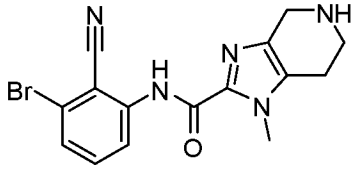
152	транс-4-(2-(2-((2-хлор-2'-циано-3'-(5-изопропил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота		766,3
153	транс-4-(2-(2-((2-хлор-2'-циано-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота		808,3

Пример 154

транс-4-(2-(2-((2'-хлор-2-циано-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота

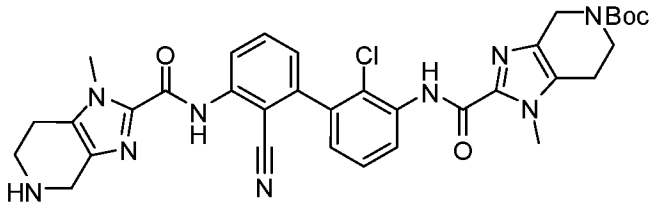


Стадия 1: N-(3-бром-2-цианофенил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



Раствор трет-бутил 2-((3-бром-2-цианофенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 13, Стадия 3: 0,50 г, 1,086 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл) и ТФА (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь упаривали при пониженном давлении с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{15}H_{15}BrN_5O$ $(M+H)^+$: m/z=360,0; найдено 360,0.

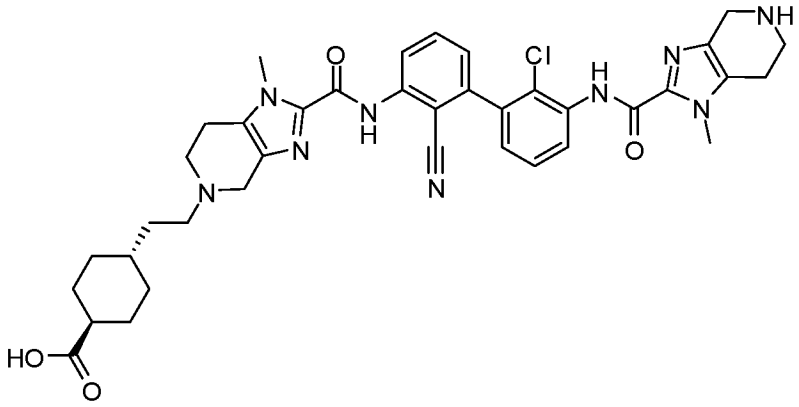
Стадия 2: трет-бутил 2-((2-хлор-2'-циано-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Смесь трет-бутил 2-((2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 54, Стадия 3: 232 мг, 0,450 ммоль), N-(3-бром-2-цианофенил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамида (Стадия 1: 135 мг, 0,375 ммоль), [1,1-бис(ди-циклогексилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (28,4 мг, 0,037 ммоль), и карбоната натрия (82,4 мг, 2,061 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1,0 мл) продували азотом и затем перемешивали при

120°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{37}ClN_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z=670,3; найдено 670,2.

Стадия 3: транс-4-(2-(2-((2'-хлор-2-циано-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота



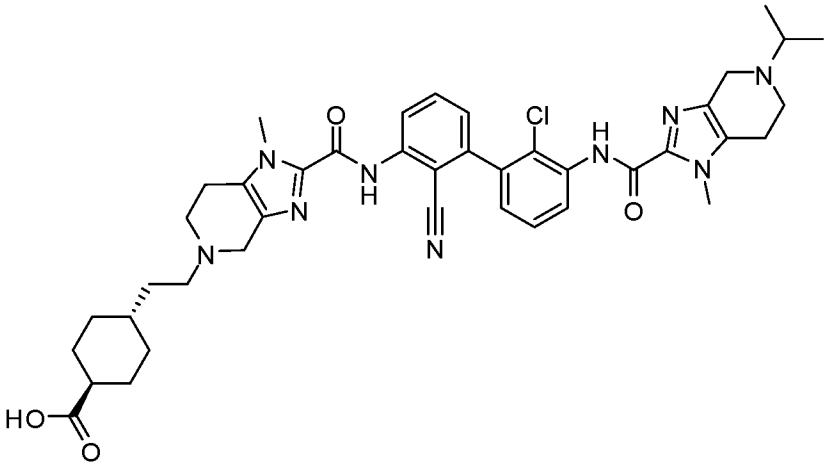
К раствору трет-бутил 2-((2-хлор-2'-циано-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 2: 78 мг, 0,116 ммоль) в дихлорметане (2 мл) последовательно добавляли метил транс-4-(2-оксоэтил)циклогексан-1-карбоксилат (32,2 мг, 0,175 ммоль), уксусную кислоту (9,99 мкл, 0,175 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (61,7 мг, 0,291 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали дихлорметаном (2 мл) и ТФА (2,0 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали КОН (199 мг, 3,56 ммоль) в ТГФ/MeOH/воде (2 мл/2 мл/1 мл) при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта (мажорный пик) в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{43}ClN_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z=724,3; найдено 724,2.

Стадия 4: транс-4-(2-(2-((2'-хлор-2-циано-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота

К раствору транс-4-(2-(2-((2'-хлор-2-циано-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (Стадия 3: 6,6 мг, 5,59 мкмоль) в ДМФА (0,3 мл) добавляли 1,3 М раствор ацетальдегида в ДХЭ (60 мкл, 0,078 ммоль), с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (12,5 мг, 0,059 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{47}ClN_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z=752,3; найдено 752,2.

Пример 155

транс-4-(2-(2-((2'-хлор-2-циано-3'-(5-изопропил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота

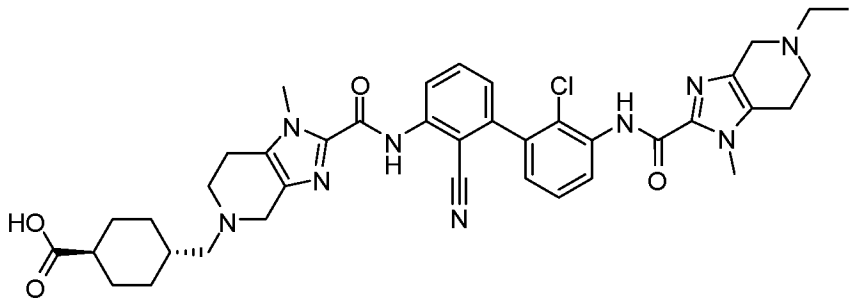


Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 154, с заменой ацетальдегида на ацетон на Стадии 4. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{41}H_{49}ClN_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z=766,4; найдено 766,3.

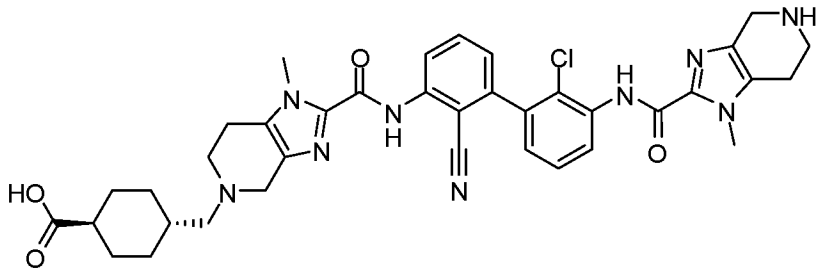
Пример 156

транс-4-((2-((2'-хлор-2-циано-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-

тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия 1: транс-4-((2-((2'-хлор-2-циано-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота



К раствору трет-бутил 2-((2-хлор-2'-циано-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 154, Стадия 2: 40 мг, 0,060 ммоль) в дихлорметане (1 мл) последовательно добавляли метил транс-4-формил)циклогексан-1-карбоксилат (16 мг, 0,094 ммоль), уксусную кислоту (5,1 мкл, 0,090 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (31,6 мг, 0,149 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали дихлорметаном (2,0 мл) и ТФА (2,0 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали КОН (99 мг, 1,78 ммоль) в ТГФ/MeOH/воде (1 мл/1 мл/1 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с

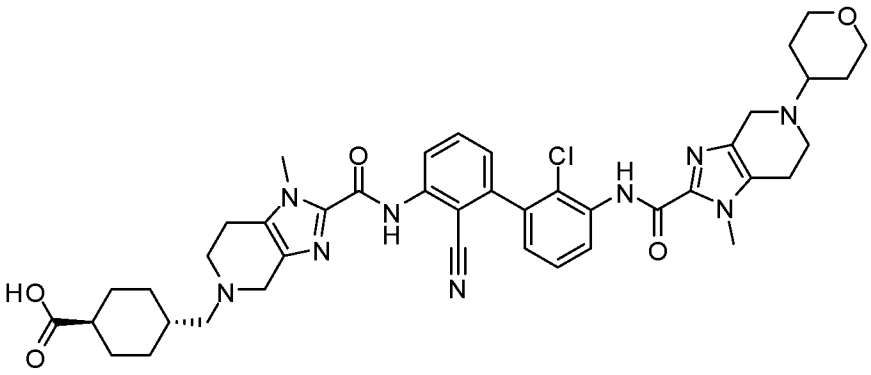
получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{37}H_{41}ClN_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z=710,3; найдено 710,2.

Стадия 2: транс-4-((2-((2'-хлор-2-циано-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота

К раствору транс-4-((2-хлор-2'-циано-2-циано-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (Стадия 1: 6,0 мг, 5,14 мкмоль) в ДМФА (0,3 мл) добавляли 1,3 М раствор ацетальдегида в ДХЭ (80 мкл, 0,104 ммоль), с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (12,5 мг, 0,059 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{45}ClN_9O_4$ $(M+H)^+$: m/z=738,3; найдено 738,2.

Пример 157

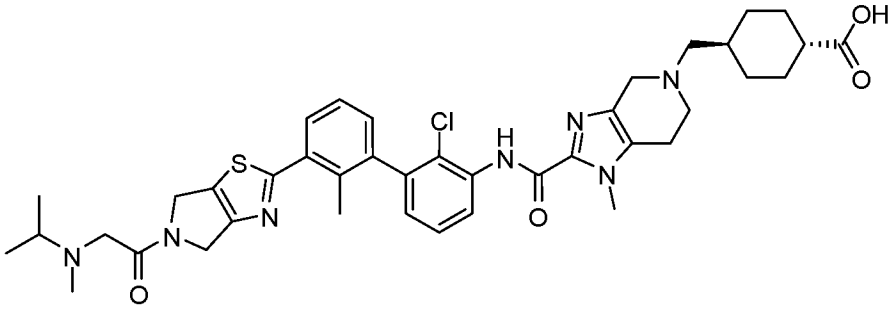
транс-4-((2-((2'-хлор-2-циано-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота



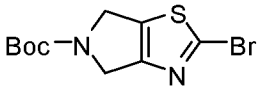
Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 156, с заменой ацетальдегида на тетрагидро-4Н-пиран-4-он на Стадии 2. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{42}H_{49}ClN_9O_5$ $(M+H)^+$: m/z=794,4; найдено 794,3.

Пример 158

транс-4-((2-(2-хлор-3'-(5-(2-(изопропил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота

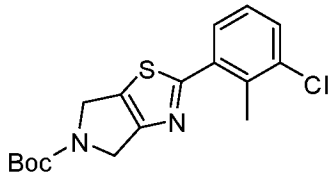


Стадия 1: трет-бутил 2-бром-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-5(6H)-карбоксилат



К перемешиваемому раствору HBr соли 2-бром-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазола, (Aurum Pharm, кат.# *MR22320*: 220,0 мг, 0,769 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,269 мл, 1,539 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл) добавляли Boc-ангидрид (201 мг, 0,923 ммоль) при комнатной температуре. Через 1 час реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой (3 × 15 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат упаривали с получением неочищенного продукта (220 мг, 0,724 ммоль, 93,6% выход), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{10}H_{14}BrN_2O_2S$ $(M+H)^+$: m/z=305,0/307,0; найдено 305,0/307,0.

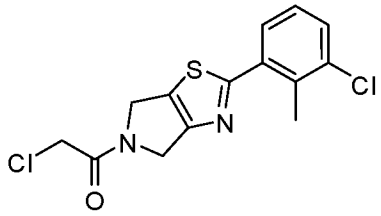
Стадия 2: трет-бутил 2-(3-хлор-2-метилфенил)-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-5(6H)-карбоксилат



Смесь (3-хлор-2-метилфенил)борной кислоты (335 мг, 1,966 ммоль), трет-бутил 2-бром-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]тиазол-5-карбоксилата (Стадия 1: 600 мг, 1,966 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (114 мг, 0,098 ммоль) и карбоната натрия (521 мг, 4,91 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) продували азотом и герметизировали. Перемешивали при 100 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры

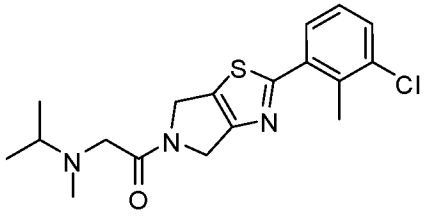
реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-40% EtOAc/гексан, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{20}ClN_2O_2S$ $(M+H)^+$: m/z=351,1; найдено 351,1.

Стадия 3: 2-хлор-1-(2-(3-хлор-2-метилфенил)-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-5(6H)-ил)этанон



К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-(3-хлор-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]тиазол-5-карбоксилата (Стадия 2: 408 мг, 1,163 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при комнатной температуре добавляли ТФА (2 мл). Через 1 час летучие вещества удаляли и остаток растворяли в дихлорметане (3 мл). Затем последовательно добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,406 мл, 2,326 ммоль) и 2-хлорацетил хлорид (0,102 мл, 1,279 ммоль) при комнатной температуре. Еще через 1 час реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-30% EtOAc/гексан, с получением желаемого продукта (362 мг). ЖХ-МС рассчитано для $C_{14}H_{13}Cl_2N_2OS$ $(M+H)^+$: m/z=327,0; найдено 327,0.

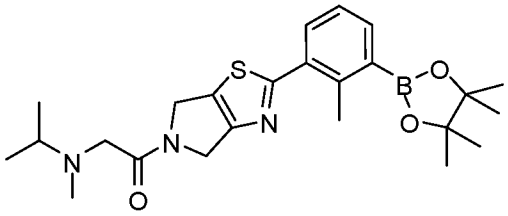
Стадия 4: 1-(2-(3-хлор-2-метилфенил)-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-5(6H)-ил)-2-(изопропил(метил)амино)этанон



К перемешиваемому раствору 2-хлор-1-(2-(3-хлор-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]тиазол-5-ил)этан-1-она (Стадия 3: 200 мг, 0,611 ммоль) в ацетонитриле (3,0 мл) были добавлены N-метилпропан-2-амин (44,7 мг, 0,611 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (107 мкл, 0,611 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали при 60 °C. Через 2 часа

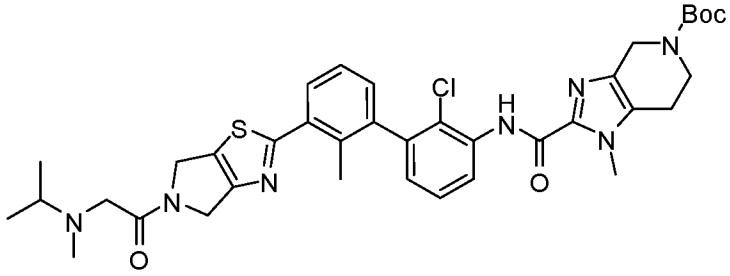
реакционную смесь гасили насыщенным водн. $NaHCO_3$, экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-5% MeOH/ДХМ, с получением желаемого продукта (203 мг). ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{23}ClN_3OS$ $(M+H)^+$: m/z=364,1; найдено 364,1.

Стадия 5: 2-(изопропил(метил)амино)-1-(2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-5(6H)-ил)этанон



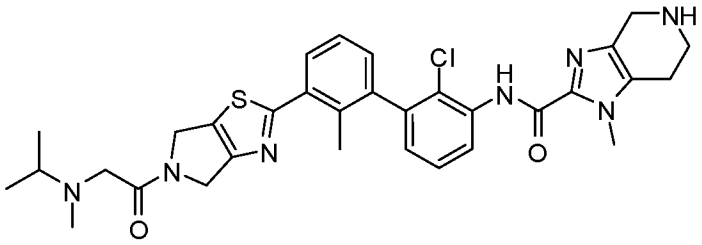
Смесь 1-2-(3-хлор-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]тиазол-5-ил)-2-(изопропил(метил)амино)этан-1-она (Стадия 4: 200,0 мг, 0,550 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (209 мг, 0,824 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (40,3 мг, 0,044 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (41,9 мг, 0,088 ммоль) и ацетата калия (108 мг, 1,099 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) продували азотом и перемешивали при 100 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl, и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-10% MeOH/ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{35}BN_3O_3S$ $(M+H)^+$: m/z=456,2; найдено 456,3.

Стадия 6: трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(5-(2-(изопропил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-карбоксилат



Дегазированную смесь трет-бутил 2-((3-бром-2-хлорфенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 24, Стадия 1: 50 мг, 0,106 ммоль), 2-(изопропил(метил)амино)-1-(2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]тиазол-5-ил)этан-1-она (Стадия 5: 50 мг, 0,110 ммоль), карбоната натрия (22,56 мг, 0,213 ммоль), и [1,1-бис(дициклогексилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (8,07 мг, 10,64 мкмоль) в *t*-BuOH (2 мл)/вода (2 мл) нагревали при 90 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-5% MeOH/ДХМ, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{37}H_{45}ClN_7O_4S$ $(M+H)^+$: m/z=718,3; найдено 718,4.

Стадия 7: N-(2-хлор-3'-(5-(2-(изопропил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид

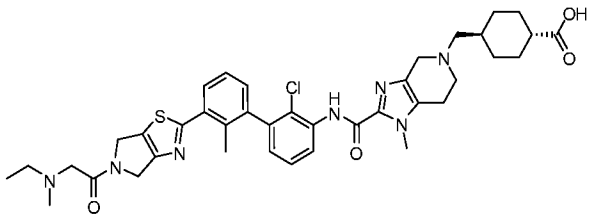


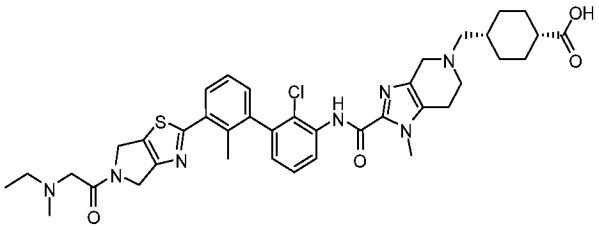
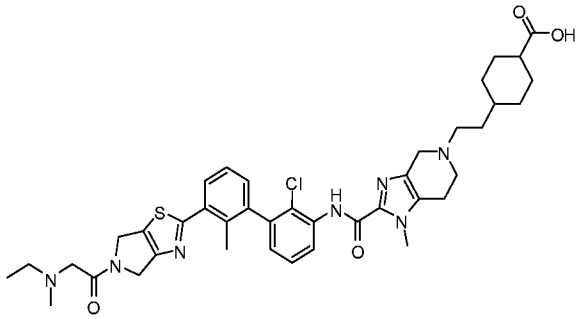
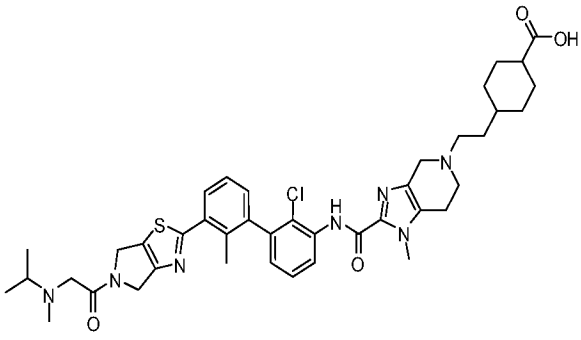
К перемешиваемому раствору трет-бутил 2-(2-хлор-3'-(5-(2-(изопропил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-карбоксилата (Стадия 6: 50 мг, 0,070 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли ТФА (1 мл) при комнатной температуре. Через 1 час летучие вещества удаляли при пониженном давлении, получая желаемый продукт, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{32}H_{37}ClN_7O_2S$ $(M+H)^+$: m/z=618,2; найдено 618,2.

Стадия 8: транс-4-((2-(2-хлор-3'-(5-(2-(изопропил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота

Смесь N-(2-хлор-3'-(5-(N-изопропил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамида (Стадия 7: 6 мг, 9,71 мкмоль), метил транс-4-формилциклогексан-1-карбоксилата (2,478 мг, 0,015 ммоль), и N,N-диизопропилэтиламина (5,09 мкл, 0,029 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 30 минут добавляли цианоборогидрид натрия (2,4 мг, 0,038 ммоль). Еще через 2 часа реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ТГФ (1,0 мл)/воде (0,2 мл) с последующим добавлением гидроксида лития (0,697 мг, 0,029 ммоль). Полученную смесь нагревали при 60 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{49}ClN_7O_4S$ $(M+H)^+$: m/z=758,3; найдено 758,2.

Таблица 23. Соединения в **Таблице 23** получали в соответствии с методиками синтеза, изложенными в **Примере 158**, с использованием соответствующих исходных материалов.

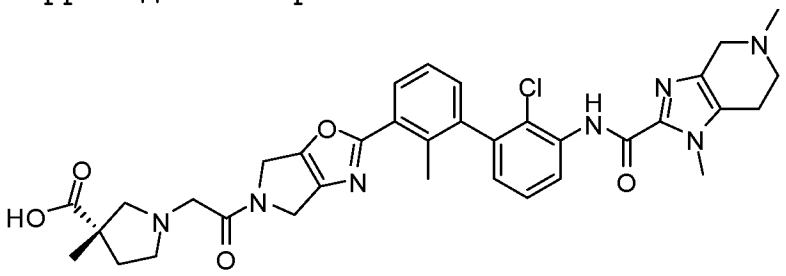
Пример №	**Название**	**Формула**	**ЖХ-МС $(M+H)^+$**
159	транс-4-((2-(2-хлор-3'-(5-(2-(этил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота		744,3

160	цис-4-((2-(2-хлор-3'-(5-(2-(этил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4Н)-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота		744,3
161	4-(2-(2-(2-хлор-3'-(5-(2-(этил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4Н)-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота		758,3
162	4-(2-(2-(2-хлор-3'-(5-(2-(изопропил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4Н)-		772,3

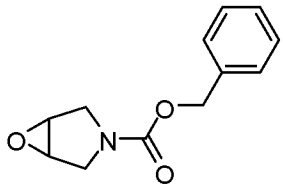
	ил)этил)циклогекса н-1-карбоновая кислота		

Пример 163

(S)-1-(2-(2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-оксоэтил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота

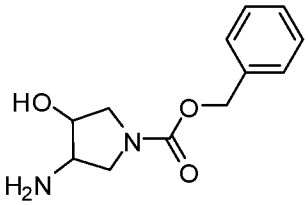


Стадия 1: Бензил 6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат



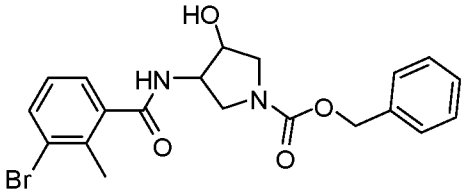
К раствору бензил 2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата (12,4 г, 61,0 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли m-CPBA (16,20 г, 61,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакцию гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$, органический слой отделяли, и водный слой один раз экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (элюирование 0-50% этилацетатом в гексане) с получением желаемого продукта в виде прозрачного масла (13 г, 97%).ЖХ-МС рассчитано для $C_{12}H_{14}NO_3$ $(M+H)^+$: m/z=220,1; найдено 220,1.

Стадия 2: Бензил 3-амино--4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат



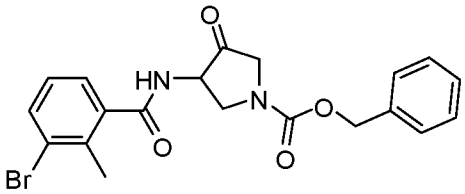
В колбу помещали бензил 6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (Стадия 1: 13,0 г, 59,3 ммоль) и гидроксид аммония (115 мл, 2,96 моль). Реакционную смесь нагревали при 90 °C в течение ночи. Растворитель удаляли. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{12}H_{17}N_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z=237,1; найдено 237,1.

Стадия 3: Бензил 3-(3-бром-2-метилбензамидо)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат



К раствору 3-бром-2-метилбензойной кислоты (9,70 г, 45,1 ммоль) в N,N-диметилформамиде (226 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (18,87 г, 49,6 ммоль). После перемешивания в течение 5 минут добавляли бензил 3-амино-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (Стадия 2: 10,66 г, 45,1 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (23,57 мл, 135 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, и водный слой один раз экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (элюирование 0-60% этилацетатом в гексане) с получением желаемого продукта (11,5 г, 59%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{22}BrN_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z=433,1/435,1; найдено 433,1/435,1.

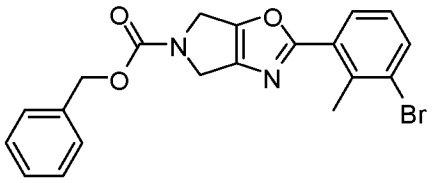
Стадия 4: бензил 3-(3-бром-2-метилбензамидо)-4-оксопирролидин-1-карбоксилат



К раствору бензил 3-(3-бром-2-метилбензамидо)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (Стадия 3: 16,50 г, 38,1

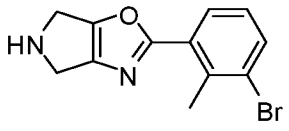
ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (19,38 г, 45,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли Et_2O и 1 М раствором NaOH. После перемешивания в течение 1 часа органический слой отделяли и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (элюирование 0-50% этилацетатом в гексане) с получением желаемого продукта (9,2 г, 56%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{20}BrN_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z=431,1/433,1; найдено 431,1/433,1.

Стадия 5: бензил 2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-карбоксилат



К раствору бензил 3-(3-бром-2-метилбензамидо)-4-оксопирролидин-1-карбоксилата (Стадия 4: 9,23 г, 21,40 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли $POCl_3$ (1,995 мл, 21,40 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 110 °C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и этилацетатом. Водный слой экстрагировали этилацетатом один раз. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Осадок собирали фильтрованием и промывали этилацетатом и гексаном, получая желаемый продукт в виде почти белого твердого вещества (4,85 г, 55%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{18}BrN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z=413,0/415,0; найдено 413,0/415,0.

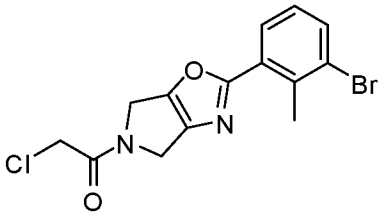
Стадия 6: 2-(3-Бром-2-метилфенил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол



К раствору бензил 2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-карбоксилата (Стадия 5: 3,70 г, 8,95 ммоль) в дихлорметане (60 мл) добавляли 1 М раствор BBr_3 в дихлорметане (17,9 мл, 17,91 ммоль) при 0 °C. После перемешивания при той же температуре в течение 1 часа реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Полученный осадок собирали фильтрованием и

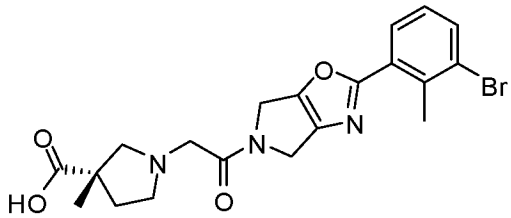
сушили в вакууме, получая желаемый продукт в виде белого твердого вещества (2,0 г, 80%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{12}H_{12}BrN_2O$ $(M+H)^+$: m/z=279,0/281,0; найдено 279,0/281,0.

Стадия 7: 1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-хлорэтан-1-он



К раствору 2-(3-бром-2-метилфенил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазола (Стадия 6: 1,04 г, 3,73 ммоль) в дихлорметане (18 мл) добавляли 2-хлорацетил хлорид (0,421 г, 3,73 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (1,947 мл, 11,18 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, и водный слой один раз экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (элюирование 0-60% этилацетатом в гексане) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (0,65 г, 49%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{14}H_{13}BrClN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z=355,0/357,0; найдено 355,0/357,0.

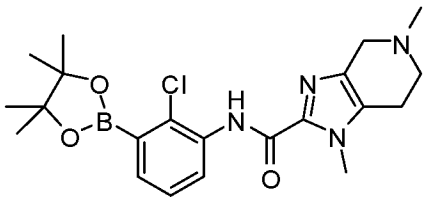
Стадия 8: (S)-1-(2-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-оксоэтил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота



Смесь 1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-хлорэтан-1-она (Стадия 7: 85 мг, 0,239 ммоль), (S)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты (46,3 мг, 0,359 ммоль), ТЭА (0,100 мл, 0,717 ммоль) и N,N-диметилформамида (1,0 мл) нагревали при 60 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1 H HCl, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта (52 мг, 48%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{23}BrN_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z=448,1/450,1; найдено 448,1/450,1.

Стадия 9: N-(2-Хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)фенил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



Смесь *N*-(3-бром-2-хлорфенил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамида (Пример 24, Стадия 2: 615 мг, 1,603 ммоль), бис(пинаколато)дибора (488 мг, 1,924 ммоль), аддукта дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) с дихлорметаном (131 мг, 0,160 ммоль) и ацетата калия (346 мг, 3,53 ммоль) продували азотом и перемешивали при 100 °C в течение 12 часов. Неочищенный продукт разбавляли ДХМ и затем фильтровали через Целит. Фильтрат упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (0-20% метанол в дихлорметане) с получением желаемого продукта (0,35 г, 50%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{29}BClN_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z=431,2; найдено 431,2.

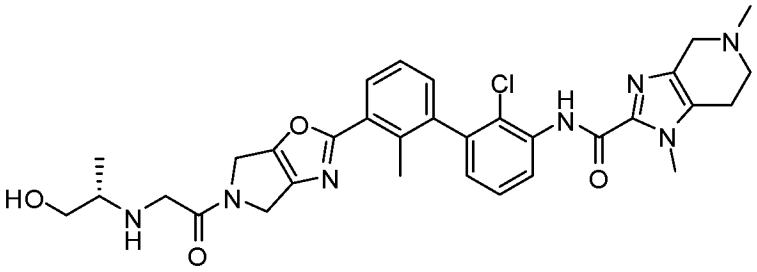
Стадия 10: (S)-1-(2-(2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-оксоэтил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота

(1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен)-дихлорпалладий (II) (1,632 мг, 2,231 мкмоль) добавляли к смеси (S)-1-(2-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-оксоэтил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты (Стадия 8: 10 мг, 0,022 ммоль), N-(2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамида (Стадия 9: 9,6 мг, 0,022 ммоль), карбоната натрия (5,9 мг, 0,056 ммоль) в 1,4-диоксане (1,0 мл) и воде (0,2 мл). Смесь продували N_2 и нагревали при 90 °C в течение 2 часов. Смесь разбавляли метанолом и 1 Н HCl (0,5 мл), фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА), получая желаемый продукт в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{39}ClN_7O_5$ $(M+H)^+$: m/z=672,3; найдено 672,3. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9.97 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.1 Гц, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.45 (d, *J*=9.6 Гц, 2H), 4.42-4.14 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.84-3.29 (m, 4H),

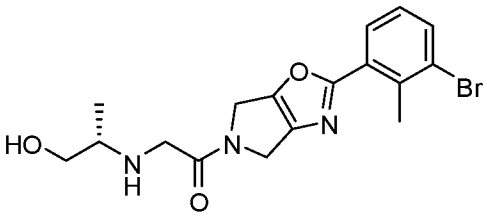
3.04 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.40 (s, 3H).

Пример 164

(S)-N-(2-хлор-3'-(5-((S)-(1-гидроксипропан-2-ил)глицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



Стадия 1: (S)-1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)этан-1-он



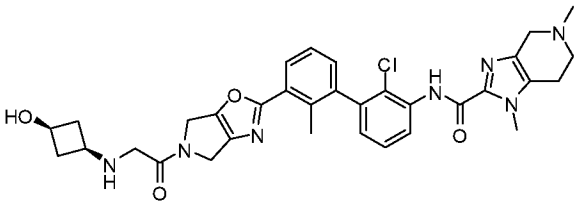
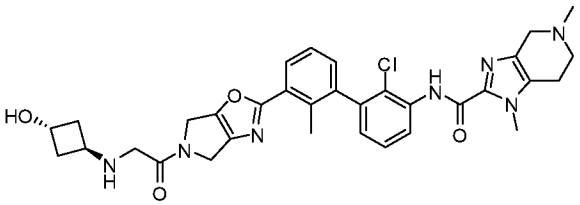
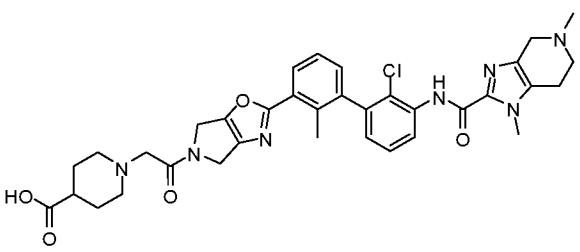
Смесь 1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-хлорэтан-1-она (Пример 163, Стадия 7: 16 мг, 0,045 ммоль), (S)-2-аминопропан-1-ола (3,38 мг, 0,045 ммоль), ТЭА (0,019 мл, 0,135 ммоль) и N,N-диметилформамида (1,0 мл) нагревали при 60 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1 H HCl, и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта (16 мг, 90%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{17}H_{21}BrN_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z=394,1/396,1; найдено 394,1/396,1.

Стадия 2: (S)-N-(2-хлор-3'-(5-((S)-(1-гидроксипропан-2-ил)глицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид

Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 163, с заменой (S)-1-(2-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-оксоэтил)-3-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты на (S)-1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)этан-1-он (Стадия 1) на Стадии 10.

Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{32}H_{37}ClN_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z=618,3; найдено 618,3.

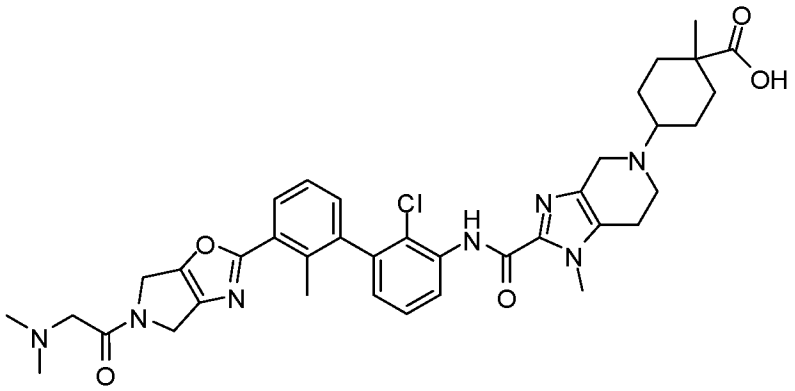
Таблица 24. Соединения в **Таблице 24** получали в соответствии с методиками синтеза, изложенными в **Примере 164**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример №	**Название**	**Формула**	**ЖХ-МС $(M+H)^+$**
165	N-(2-хлор-3'-(5-((цис-3-гидроксициклобутил)глицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид		630,3
166	N-(2-хлор-3'-(5-((транс-3-гидроксициклобутил)глицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид		630,3
167	1-(2-(2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-		672,2

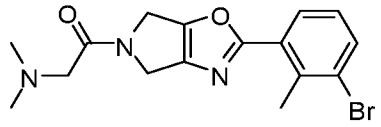
	бифенил]-3-ил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-карбоновая кислота		

Пример 168

4-(2-((2-хлор-3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



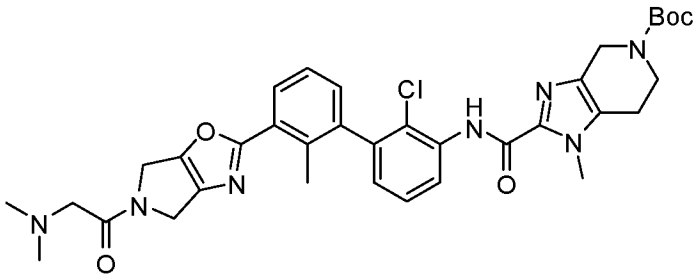
Стадия 1: 1-(2-(3-Бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он



К раствору диметилглицина (20,5 мг, 0,199 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли *N,N,N',N'*-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (104 мг, 0,274 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин, добавляли 2-(3-бром-2-метилфенил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол (Пример 163, Стадия 6: 55,5 мг, 0,199 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (104 мкл, 0,596 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и водный слой один раз экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (элюируя 0-30% MeOH в ДХМ) с получением желаемого продукта (35 мг, 49%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{16}H_{19}BrN_3O_2$ $(M+H)^+$: m/z=364,1/366,1; найдено 364,1/366,1.

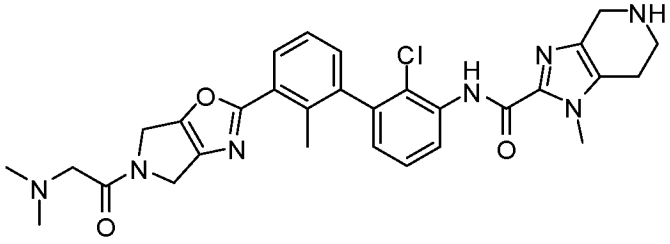
Стадия 2: трет-бутил 2-((2-хлор-3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-

3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат



(1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен)-дихлорпалладий (II) (69,3 мг, 0,095 ммоль) добавляли к смеси 1-(2-(3-бром-2-метилфенил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (Стадия 1: 345 мг, 0,947 ммоль), трет-бутил 2-((2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (Пример 54, Стадия 3: 538 мг, 1,042 ммоль), карбоната натрия (251 мг, 2,368 ммоль) в 1,4-диоксане (5,0 мл) и воде (1,0 мл). Смесь продували N_2 и нагревали при 100 °С в течение 3 часов. Смесь разбавляли метанолом и 1 Н HCl (0,5 мл), фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА), получая желаемый продукт (0,59 г, 92%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{41}ClN_7O_5$ $(M+H)^+$: m/z=674,3; найдено 674,2.

Стадия 3: N-(2-хлор-3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид



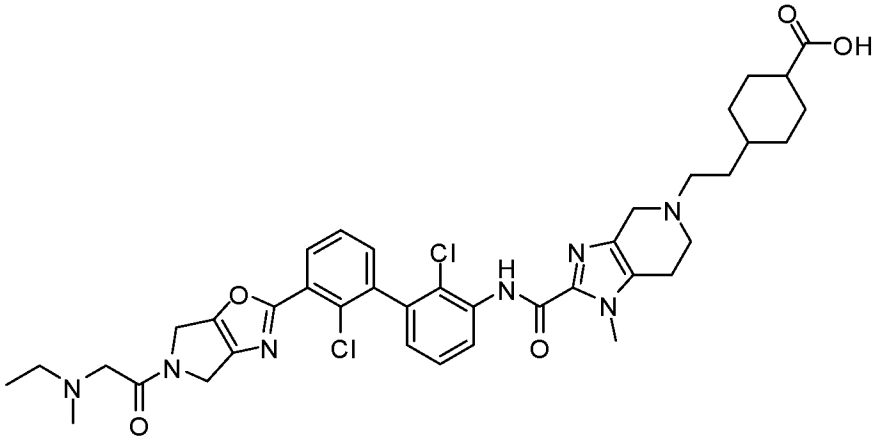
К раствору трет-бутил 2-((2-хлор-3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 2: 590 мг, 0,875 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (1,3 мл, 5,25 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки.ЖХ-МС рассчитано для $C_{30}H_{33}ClN_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=574,2; найдено 574,2.

Стадия 4: 4-(2-((2-хлор-3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота

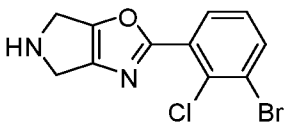
К смеси 1-метил-4-оксоциклогексан-1-карбоновой кислоты (4,08 мг, 0,026 ммоль), *N*-(2-хлор-3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамида (Стадия 3: 10 мг, 0,017 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли DIEA (6,08 мкл, 0,035 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,5 часов добавляли триацетоксиборгидрид натрия (7,38 мг, 0,035 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в метаноле и воде и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде смеси цис/транс изомеров. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{45}ClN_7O_5$ $(M+H)^+$: m/z=714,3; найдено 714,2.

Пример 169

4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота



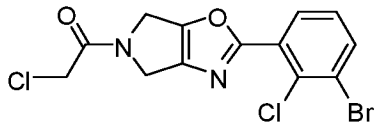
Стадия 1: 2-(3-бром-2-хлорфенил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол



Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 163, Стадия 1-6, с заменой 3-бром-2-метилбензойной кислоты на 3-бром-2-хлорбензойную кислоту

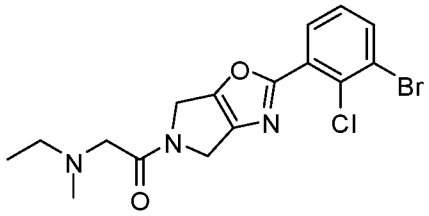
на Стадии 3. ЖХ-МС рассчитано для $C_{11}H_9BrClN_2O$ $(M+H)^+$: m/z=299,0/301,0; найдено 299,0/301,0.

Стадия 2: 1-(2-(3-бром-2-хлорфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-хлорэтан-1-он



Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 163, с заменой 2-(3-бром-2-метилфенил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазола на 2-(3-бром-2-хлорфенил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол (Стадия 1) на Стадии 7. ЖХ-МС рассчитано для $C_{13}H_{10}BrCl_2N_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z=374,9/376,9; найдено 374,9/376,9.

Стадия 3: 1-(2-(3-бром-2-хлорфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(этил(метил)амино)этан-1-он

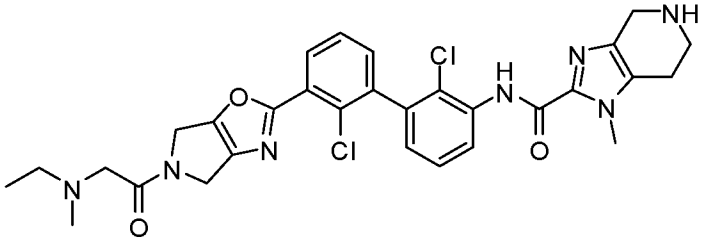


Смесь 1-(2-(3-бром-2-хлорфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-хлорэтан-1-она (Стадия 2: 15 мг, 0,040 ммоль), N-метилэтанамина (2,358 мг, 0,040 ммоль), ТЭА (0,017 мл, 0,120 ммоль) и N,N-диметилформамида (1,0 мл) нагревали при 60 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1 H HCl, и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта (14 мг, 88%).ЖХ-МС рассчитано для $C_{16}H_{18}BrClN_3O_2$ $(M+H)^+$: m/z=398,0/400,0; найдено 398,0/400,0.

Стадия 4: трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат

Во флакон для микроволнового реактора помещали 1-(2-(3-бром-2-хлорфенил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-(этил(метил)амино)этан-1-он (Стадия 3: 58 мг, 0,145 ммоль), трет-бутил 2-((2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат (Пример 54, Стадия 3: 83 мг, 0,160 ммоль), (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)-дихлорпалладий (II) (10,64 мг, 0,015 ммоль), карбонат натрия (38,5 мг, 0,364 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) и воде (0,400 мл). Смесь продували N_2 и нагревали при 100 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта (85 мг, 82%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{40}Cl_2N_7O_5$ $(M+H)^+$: m/z=708,2; найдено 708,2.

Стадия 5: N-(2,2'-дихлор-3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



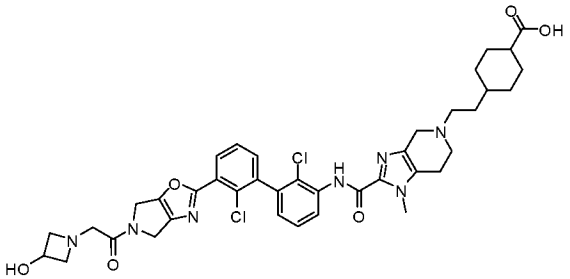
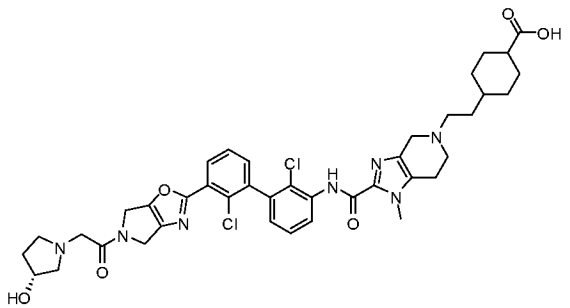
К раствору трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 4: 59 мг, 0,083 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (125 мкл, 0,500 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{30}H_{32}Cl_2N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=608,2; найдено 608,2.

Стадия 6: 4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота

К смеси метил 4-(2-оксоэтил)циклогексан-1-карбоксилата (4,5 мг, 0,025 ммоль), N-(2,2'-дихлор-3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамида (Стадия 5: 10 мг, 0,016 ммоль) в ДХМ (1 мл)

добавляли DIEA (5,8 мкл, 0,033 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,5 часов добавляли триацетоксиборгидрид натрия (7,0 мг, 0,033 ммоль) и перемешивали в течение ночи. После удаления растворителя под вакуумом остаток растворяли в метаноле (0,5 мл) и 1 Н водном растворе NaOH (0,1 мл, 0,100 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа, реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукт в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{46}Cl_2N_7O_5$ $(M+H)^+$: m/z=762,3; найдено 762,3.

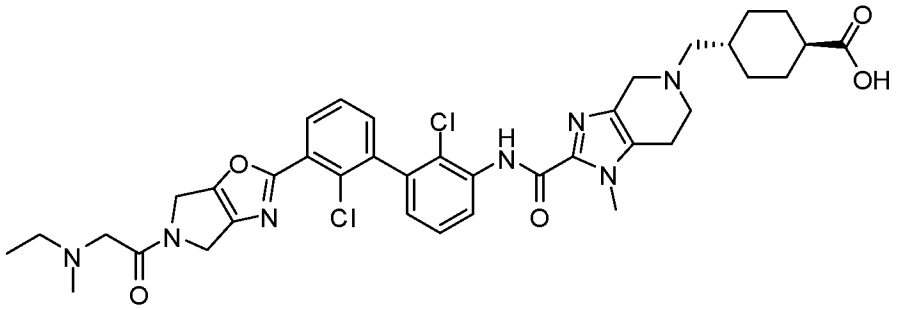
Таблица 25. Соединения в **Таблице 25** получали в соответствии с методиками синтеза, изложенными в **Примере 169**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример №	**Название**	**Формула**	**ЖХ-МС $(M+H)^+$**
170	4-(2-(2-(2,2'-дихлор-3'-(5-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4Н)-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота		776,5
171	(R)-4-(2-(2-(2,2'-дихлор-3'-(5-(2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-		790,5

	c]пиридин-5(4H)-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота		

Пример 172

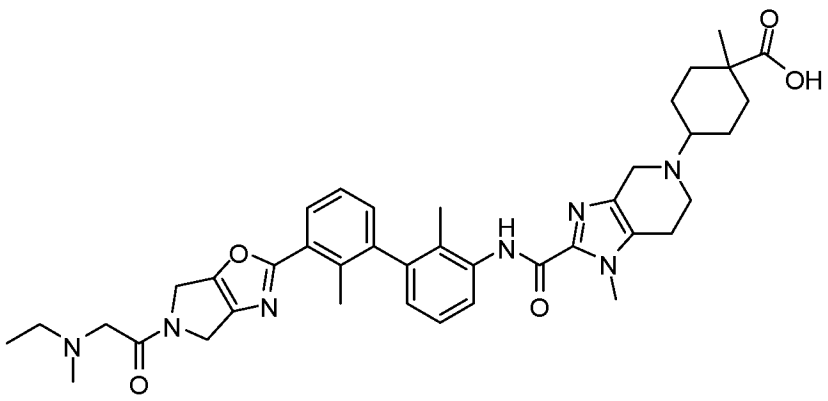
транс-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота



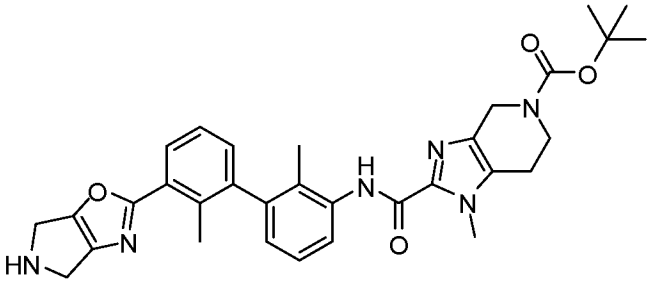
Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 169, с заменой метил 4-(2-оксоэтил)циклогексан-1-карбоксилата на метил транс-4-формилциклогексан-1-карбоксилат на Стадии 6. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{38}H_{44}Cl_2N_7O_5$ $(M+H)^+$: m/z=748,3; найдено 748,3.

Пример 173

4-(2-((3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота

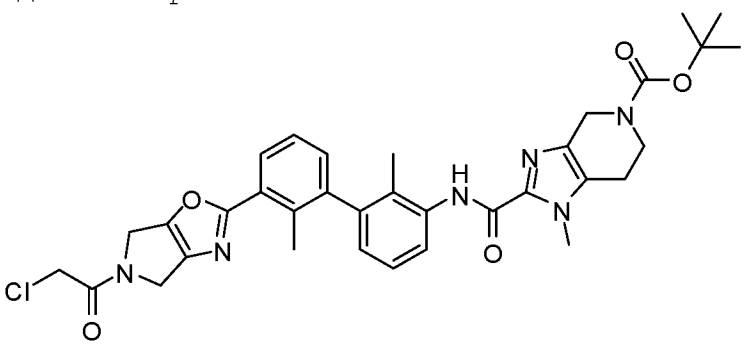


Стадия 1: трет-бутил 2-((3'-(5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Смесь 2-(3-бром-2-метилфенил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазола (Пример 163, Стадия 6: 135 мг, 0,484 ммоль), трет-бутил 1-метил-2-((2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамоил)-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 24, Стадия 4: 240 мг, 0,484 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин-(2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладия (1:1) (38,1 мг, 0,048 ммоль) и трикалия фосфата гидрата (245 мг, 1,064 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 80 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и водой, и водный слой один раз экстрагировали ДХМ. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{32}H_{37}N_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z=569,3; найдено 569,3.

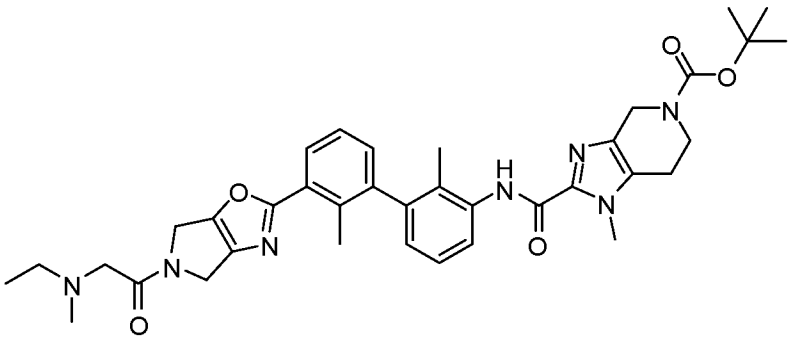
Стадия 2: трет-бутил 2-((3'-(5-(2-хлорацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



К раствору трет-бутил 2-((3'-(5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 1: 125 мг, 0,220 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли 2-

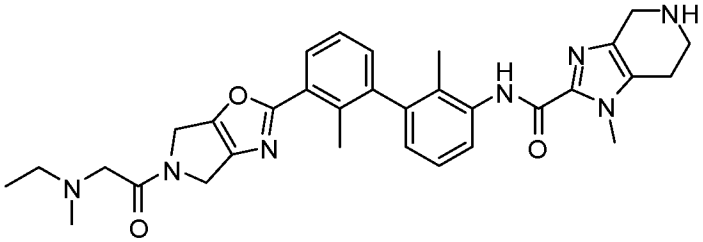
хлорацетилхлорид (21 мкл, 0,264 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (115 мкл, 0,659 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, и водный слой один раз экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (элюирование 50% этилацетатом в гексане) с получением желаемого продукта (135 мг, 95%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{38}ClN_6O_5$ $(M+H)^+$: m/z=645,3; найдено 645,3.

Стадия 3: трет-бутил 2-((3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Смесь трет-бутил 2-((3'-(5-(2-хлорацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 2 20,0 мг, 0,031 ммоль), N-метилэтанамин (2,75 мг, 0,047 ммоль), ТЭА (0,013 мл, 0,093 ммоль) и ДМФА (1,0 мл) нагревали при 60 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1 Н HCl (1 мл), и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА), получая желаемый продукт в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{37}H_{46}N_7O_5$ $(M+H)^+$: m/z=668,4; найдено 668,5.

Стадия 4: N-(3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



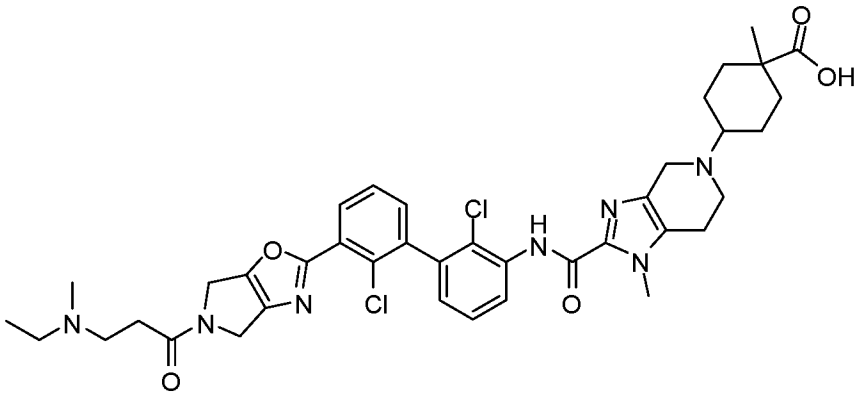
К раствору трет-бутил 2-((3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 3: 18 мг, 0,027 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (40,4 мкл, 0,162 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли и неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{32}H_{38}N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=568,3; найдено 568,3.

Стадия 5: 4-(2-((3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-дифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота

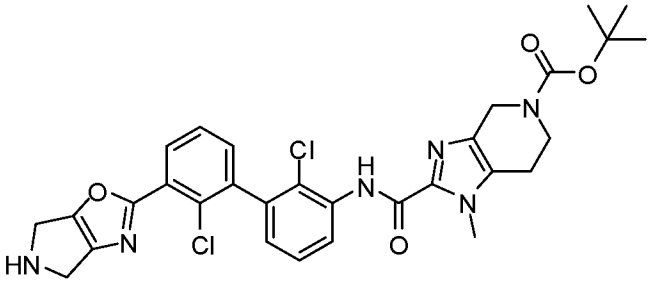
К смеси 1-метил-4-оксоциклогексан-1-карбоновой кислоты (4,13 мг, 0,026 ммоль), N-(3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамида (Стадия 4: 10 мг, 0,018 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли DIEA (6,15 мкл, 0,035 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,5 часов добавляли триацетоксиборгидрид натрия (7,5 мг, 0,035 ммоль) и перемешивали в течение ночи. После того, как растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в метаноле и 1 Н HCl и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде смеси цис/транс изомеров. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{50}N_7O_5$ $(M+H)^+$: m/z=708,4; найдено 708,4.

Пример 174

4-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(3-(этил(метил)амино)пропаноил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота

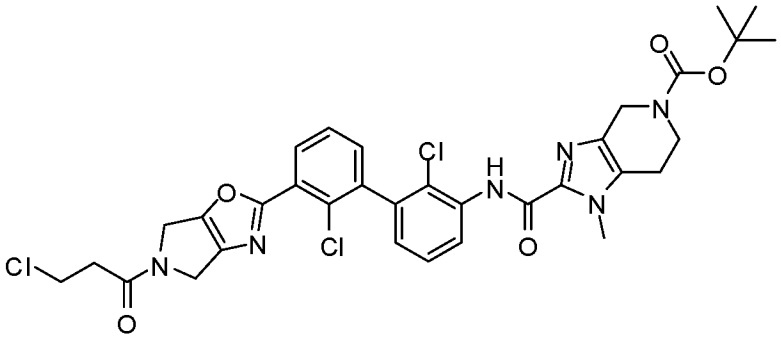


Стадия 1: трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Смесь 2-(3-бром-2-хлорфенил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазола (Пример 169, Стадия 1: 235 мг, 0,785 ммоль), трет-бутил 2-((2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 54, Стадия 3: 405 мг, 0,785 ммоль), аддукта дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) с дихлорметаном (64,1 мг, 0,078 ммоль) и карбоната натрия (166 мг, 1,569 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 105 °C в атмосфере азота в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и водой, водный слой один раз экстрагировали ДХМ. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{30}H_{31}Cl_2N_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z=609,2; найдено 609,2.

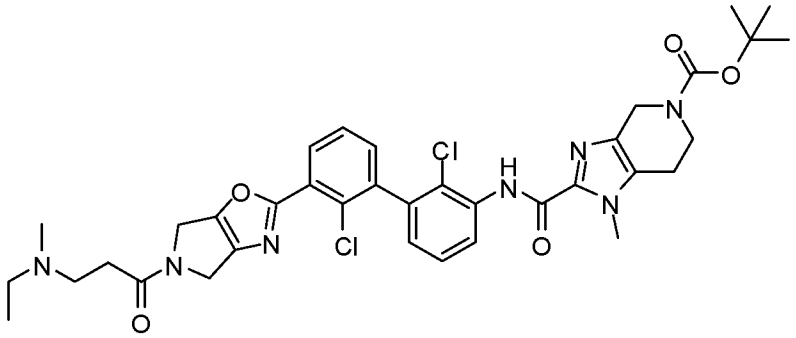
Стадия 2: трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(3-хлорпропаноил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Раствор трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 1: 245 мг, 0,402 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 3-

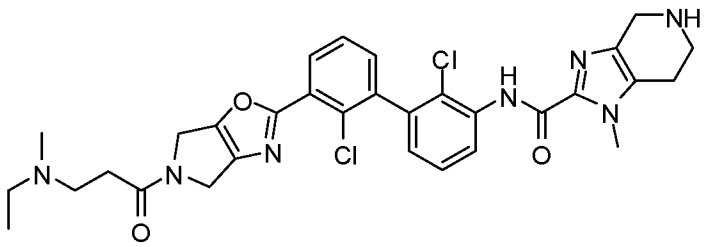
хлорпропаноилхлорид (61,2 мг, 0,482 ммоль) и DIEA (210 мкл, 1,206 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и водный слой один раз экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (элюирование 70% этилацетатом в гексане) с получением желаемого продукта (105 мг, 37%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{33}H_{34}Cl_3N_6O_5$ $(M+H)^+$: m/z=699,2; найдено 699,2.

Стадия 3: трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(3-(этил(метил)амино)пропаноил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



Смесь трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(3-хлорпропаноил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 2: 50,0 мг, 0,071 ммоль), N-метилэтанамина (6,33 мг, 0,107 ммоль), ТЭА (0,030 мл, 0,214 ммоль) в ДМФА (1,0 мл) нагревали при 60 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли метанолом и 1 Н HCl, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{42}Cl_2N_7O_5$ $(M+H)^+$: m/z=722,3; найдено 722,3.

Стадия 4: N-(2,2'-дихлор-3'-(5-(3-(этил(метил)амино)пропаноил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



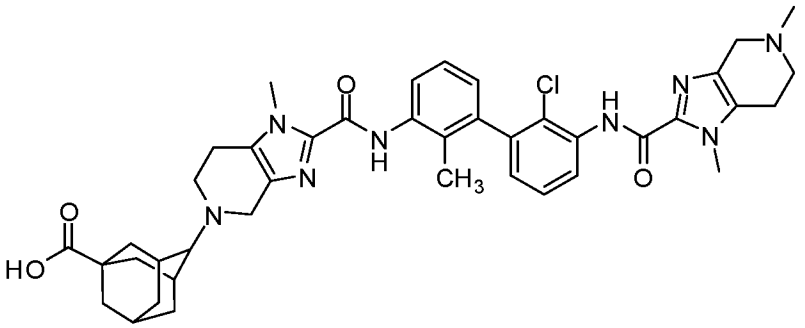
К раствору трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(3-(этил(метил)амино)пропаноил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 3: 20 мг, 0,028 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,021 мл, 0,277 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{34}Cl_2N_7O_3$ $(M+H)^+$: m/z=622,2; найдено 622,2.

Стадия 5: 4-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(3-(этил(метил)амино)пропаноил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота

К смеси 1-метил-4-оксоциклогексан-1-карбоновой кислоты (3,8 мг, 0,024 ммоль), N-(2,2'-дихлор-3'-(5-(3-(этил(метил)амино)пропаноил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамида (Стадия 4: 10 мг, 0,016 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли DIEA (5,6 мкл, 0,032 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2,5 часов добавляли триацетоксиборгидрид натрия (7,0 мг, 0,032 ммоль) и перемешивали в течение ночи. После того, как растворитель удаляли под вакуумом, остаток растворяли в метаноле и 1 Н HCl и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде смеси цис/транс изомеров. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{46}Cl_2N_7O_5$ $(M+H)^+$: m/z=762,3; найдено 762,3.

Пример 175

4-(2-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)адамантан-1-карбоновая кислота



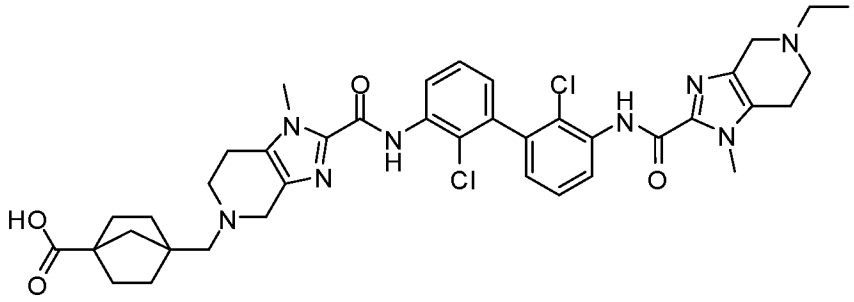
Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 104, с заменой 1-этил-4-оксоциклогексан-1-карбоновой кислоты на 4-оксоадамантан-1-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением двух желаемых продуктов в виде соли ТФА.

Соединение 175-1: время удерживания на аналитической ЖХ-МС (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА), t_r=0,93 мин, ЖХ-МС рассчитано для $C_{41}H_{48}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=751,3; найдено: 751,3;

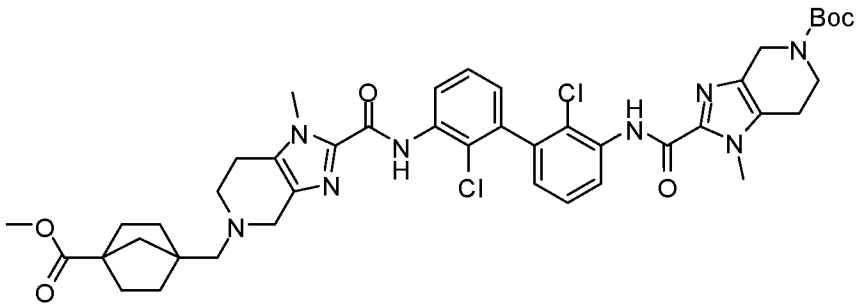
Соединение 175-2: время удерживания на аналитической ЖХ-МС (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА), t_r=0,98 мин, ЖХ-МС рассчитано для $C_{41}H_{48}ClN_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=751,3; найдено: 751,3;

Пример 176

4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота



Стадия 1: трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



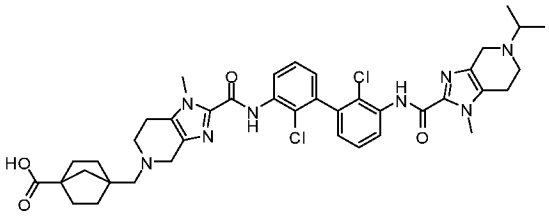
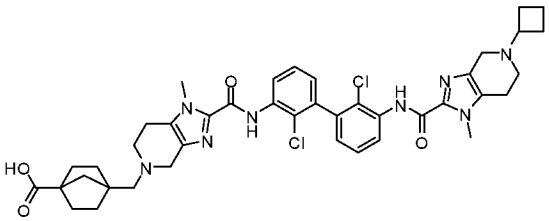
Метил 4-формилбицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (Пример 84, Стадия 1: 53,6 мг, 0,294 ммоль) добавляли в смесь трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 60, Стадия 1: 100 мг, 0,147 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (94 мг, 0,441 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{51}Cl_2N_8O_6$ $(M+H)^+$: m/z=845,3; найдено 845,4.

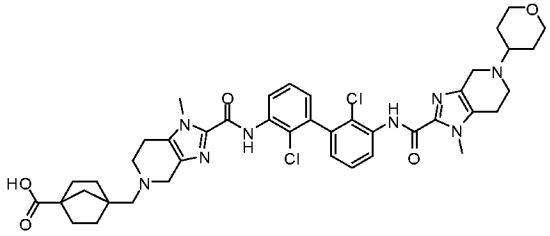
Стадия 2: 4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота

Раствор трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Стадия 1: 20 мг, 0,024 ммоль) в трифторуксусной кислоте (0,05 мл) и дихлорметане (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,24 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (16,5 мкл, 0,095 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (15,0 мг, 0,071 ммоль) и ацетальдегидом (2,1 мг, 0,047 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали

дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ/MeOH/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и обрабатывали моногидратом гидроксида лития (5,0 мг, 0,118 ммоль). После перемешивания при 30 °C в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{45}Cl_2N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=759,3; найдено 759,4.

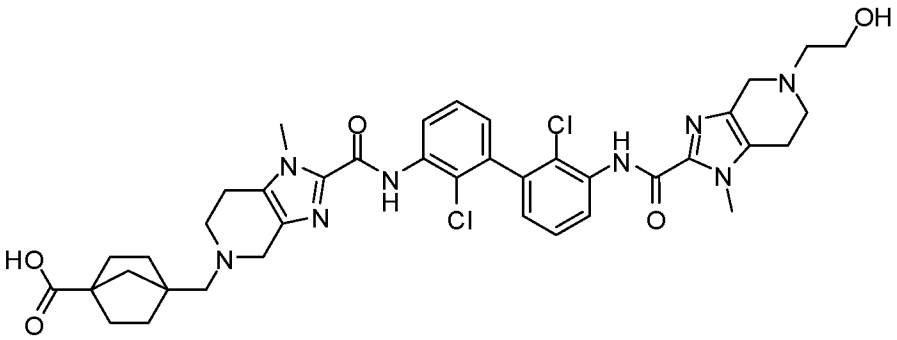
Таблица 26. Соединения в **Таблице 26** получали в соответствии с методиками синтеза, изложенными в **Примере 176**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример №	**Название**	**Формула**	**ЖХ-МС $(M+H)^+$**
177	4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(5-изопропил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота		773,4
178	4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(5-циклобутил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота		785,4

179	4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота		815,3

Пример 180

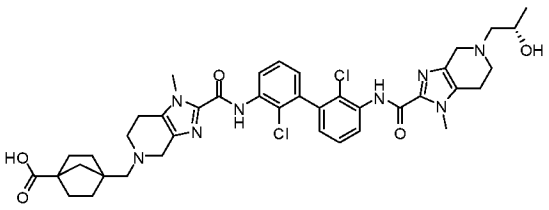
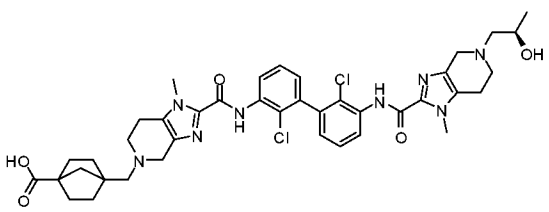
4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота



Раствор трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилата (Пример 176, Стадия 1: 20 мг, 0,024 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,24 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (0,017 мл, 0,095 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (15,0 мг, 0,071 ммоль) и 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)ацетальдегидом (8,2 мг, 0,047 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов

реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали 4 Н HCl в 1,4-диоксане (0,177 мл, 0,709 ммоль) при 30 °С в течение 1 часа и затем растворитель упаривали. Остаток растворяли в смеси ТГФ/МеОН/вода (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) и затем обрабатывали моногидратом гидроксида лития (9,9 мг, 0,236 ммоль). После перемешивания при 30 °С в течение 3 часов реакционную смесь разбавляли МеОН и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{45}Cl_2N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=775,3; найдено 775,4.

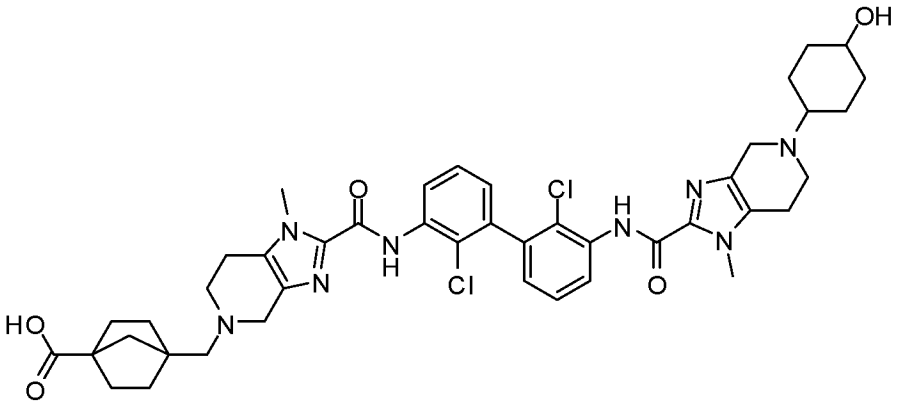
Таблица 27. Соединения в **Таблице 27** получали в соответствии с методиками синтеза, изложенными в **Примере 180**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример №	**Название**	**Формула**	**ЖХ-МС $(M+H)^+$**
181	(S)-4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота		789,4
182	(R)-4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-		789,4

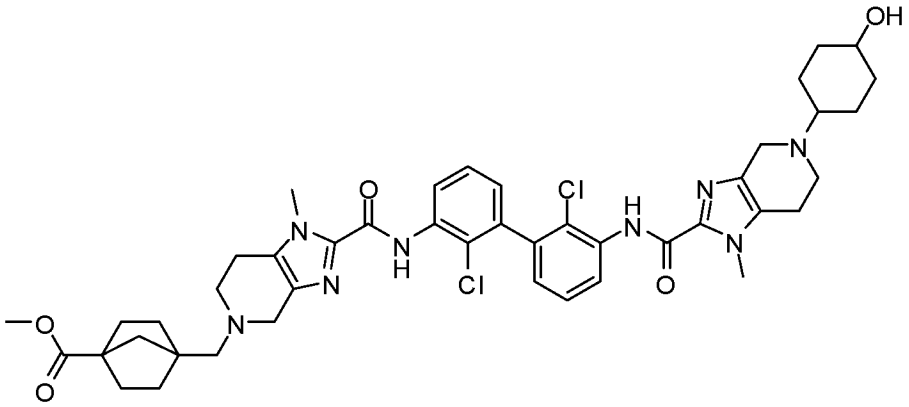
	метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота		

Пример 183

4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота



Стадия 1: Метил 4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил 2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (Пример 176, Стадия 1: 20 мг, 0,024 ммоль) в трифторуксусной кислоте (0,05 мл) и

дихлорметане (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (0,24 мл) и последовательно обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (16,5 мкл, 0,095 ммоль), триацетоксиборгидридом натрия (15,0 мг, 0,071 ммоль) и 4-гидроксициклогексан-1-оном (5,4 мг, 0,047 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH) с получением двух желаемых продуктов (цис/транс изомеры):

Пик 1: время удерживания на аналитической ЖХ-МС (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH), t_r=1,81 мин, ЖХ-МС рассчитано для $C_{44}H_{53}Cl_2N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=843,4; найдено: 843,4;

Пик 2: время удерживания на аналитической ЖХ-МС (pH=10, ацетонитрил/вода+NH_4OH), t_r=1,84 мин, ЖХ-МС рассчитано для $C_{44}H_{53}Cl_2N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=843,4; найдено: 843,4.

Стадия 2: 4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота

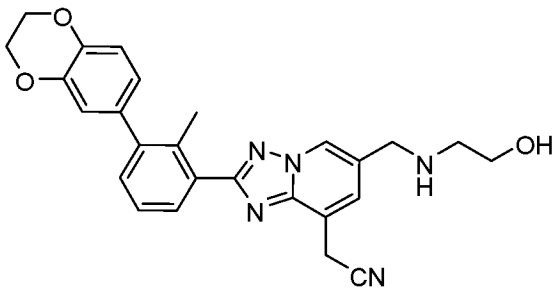
Метил 4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (5 мг, 5,93 мкмоль) со Стадии 1, пик 1 и пик 2 соответственно обрабатывали моногидратом гидроксида лития (1,3 мг, 0,030 ммоль) в ТГФ/MeOH/воде (0,2 мл/0,2 мл/0,1 мл) при 30 °C в течение 3 часов. Реакционные смеси очищали препаративной ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемых продуктов.

Соединение 183-1 (из Стадии 1, пик 1): ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{51}Cl_2N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=829,3; найдено: 829,4.

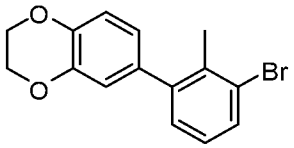
Соединение 183-2 (из Стадии 1, пик 2): ЖХ-МС рассчитано для $C_{43}H_{51}Cl_2N_8O_5$ $(M+H)^+$: m/z=829,3; найдено: 829,4.

Пример 184

2-(2-(3-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-метилфенил)-6-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-8-ил)ацетонитрил

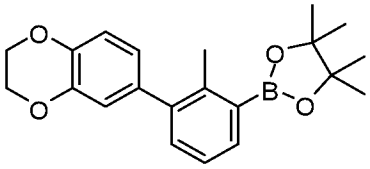


Стадия 1: 6-(3-бром-2-метилфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин



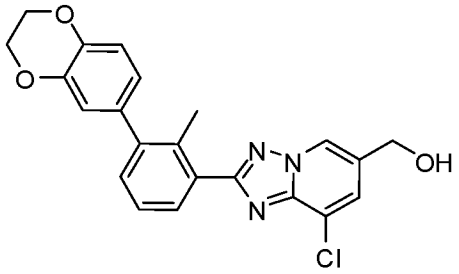
Смесь 2-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,00 г, 7,63 ммоль), 1-бром-3-иод-2-метилбензола (2,72 г, 9,16 ммоль), аддукта дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) с дихлорметаном (0,62 г, 0,76 ммоль) и трехосновного фосфата калия (4,54 г, 21,4 ммоль) в 1,4-диоксане (34,7 мл)/воде (3,47 мл) перемешивали при 80 °C в течение 6 часов. Неочищенный продукт разбавляли ДХМ, сушили и фильтровали. Фильтрат упаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии (4-10% EtOAc/Гексан) на силикагеле с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитано для $C_{15}H_{14}BrO_2$ $(M+H)^+$: m/z=305,0; найдено 304,9.

Стадия 2: 6-[2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин



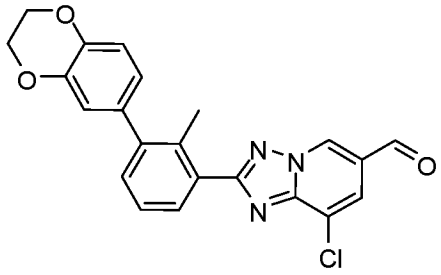
Смесь 6-(3-бром-2-метилфенил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксина (2,3 г, 7,6 ммоль), бис(пинаколато)дибора (Стадия 1: 2,7 г, 10,7 ммоль), аддукта дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) с дихлорметаном (0,62 г, 0,76 ммоль) и ацетата калия (2,1 г, 21,4 ммоль) продували азотом и перемешивали при 110 °C в течение 1 часа. Неочищенный продукт разбавляли ДХМ и затем фильтровали через Целит. Фильтрат упаривали. Остаток очищали хроматографией (1-8% EtOAc/Гексан) на силикагеле с получением желаемого продукта (2,36 г, выход 88%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{26}BO_4$ $(M+H)^+$: m/z=353,2; найдено 353,2.

Стадия 3: {8-хлор-2-[3-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-2-метилфенил][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил}метанол



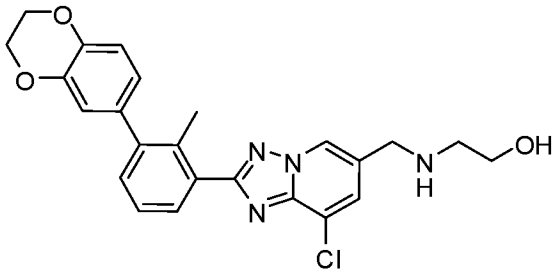
Смесь (2-бром-8-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанола (получена в соответствии с методиками заявки на патент США №2017/0107216: 339 мг 1,29 ммоль), 6-[2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксина (Стадия 2: 501 мг, 1,42 ммоль), K_3PO_4 (494 мг, 2,33 ммоль) и аддукта [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (1:1) (100 мг, 0,13 ммоль) в 1,4-диоксане/воде перемешивали и нагревали при 100 °C в течение 2 часов. Неочищенный продукт сушили, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией (50-90% EtOAc/Гексан) на силикагеле с получением желаемого продукта (335 мг, выход 64%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{19}ClN_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z=408,1; найдено 408,1.

Стадия 4: 8-хлор-2-[3-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-2-метилфенил][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-карбальдегид



Периодинан Десса-Мартина (627 мг, 1,48 ммоль) добавляли к раствору {8-хлор-2-[3-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-2-метилфенил][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил}метанола (Стадия 3: 335 мг, 0,82 ммоль) в метиленхлориде. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь гасили водным раствором бисульфита натрия, экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией (15-30% EtOAc/Гексан) с получением желаемого продукта (114 мг, выход 34%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{17}ClN_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z=406,1; найдено 406,1.

Стадия 5: 2-[({8-хлор-2-[3-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-2-метилфенил][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил}метил)амино]этанол



Этаноламин (15 мг, 0,25 ммоль) добавляли к раствору 8-хлор-2-[3-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-2-метилфенил][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-карбальдегида (Стадия 4: 34 мг, 0,084 ммоль) в N,N-диметилформамиде, а затем добавляли трифторуксусную кислоту (0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем двумя порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (62 мг, 0,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта (31 мг, выход 82%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{24}H_{24}ClN_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z=451,2; найдено 451,1.

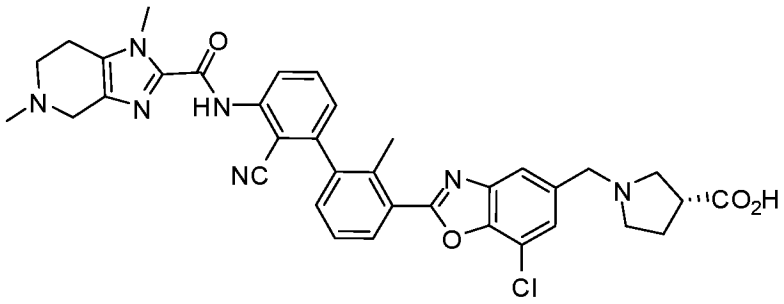
Стадия 6: 2-(2-(3-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-2-метилфенил)-6-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-8-ил)ацетонитрил

(2'-Аминобифенил-2-ил)(хлор)[дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфоранилиден]палладий (3,4 мг, 0,0043 ммоль) добавляли к смеси 2-[({8-хлор-2-[3-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-2-метилфенил][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил}метил)амино]этанола (Стадия 5: 10 мг, 0,02 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазола (7,6 мг, 0,039 ммоль) и фосфата калия (14 мг, 0,065 ммоль) в 1,4-диоксане/воде. Смесь перемешивали при 100 °C в течение 1 часа. Неочищенный продукт разбавляли MeOH и фильтровали через Целит. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{26}H_{26}N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z=456,2; найдено 456,2.

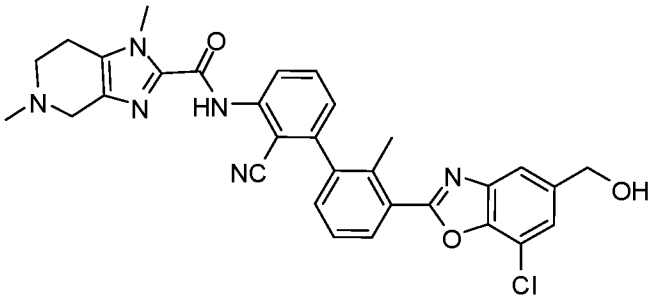
Пример 185

(R)-1-((7-хлор-2-(2'-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-

метилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

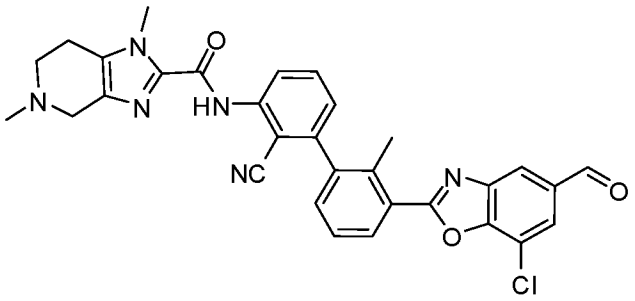


Стадия 1: N-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2-циано-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



Данное соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным для Примера 1, Стадии 1-10, с заменой 3-бром-2-хлоранилина на 2-амино-6-бромбензонитрил на Стадии 8. ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=567,2; найдено 567,2.

Стадия 2: N-(3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2-циано-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид



К перемешиваемому раствору N-(3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2-циано-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамида (76 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (113 мг, 1,34 ммоль) и периодинан Десса-Мартина (85 мг, 0,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт

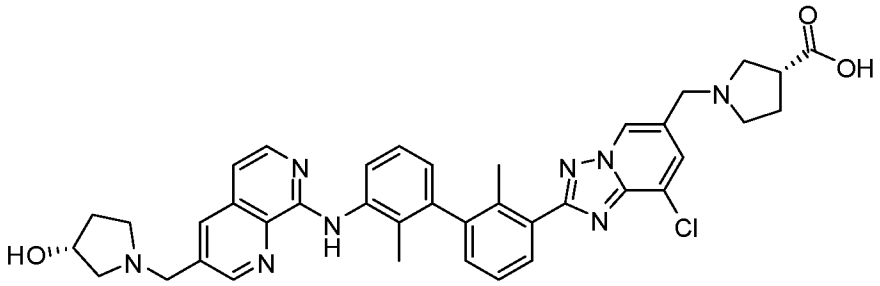
использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{31}H_{26}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=565,2; найдено 565,1.

Стадия 3: (R)-1-((7-хлор-2-(2'-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

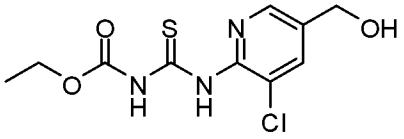
К раствору N-(3'-(7-хлор-5-формилбензо[d]оксазол-2-ил)-2-циано-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамида (10 мг, 0,018 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли (R)-пирролидин-3-карбоновую кислоту (10 мг, 0,087 ммоль) и DIEA (0,025 мл, 0,142 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (11,25 мг, 0,053 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем упаривали. Остаток растворяли в MeOH, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{36}H_{35}ClN_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z=664,2; найдено 664,2.

Пример 186

(*R*)-1-((8-хлор-2-(3'-(3-(((*R*)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



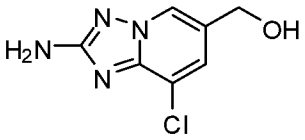
Стадия 1: этил ({[3-хлор-5-(гидроксиметил)пиридин-2-ил]амино}карбонотиоил)карбамат



К раствору (6-амино-5-хлорпиридин-3-ил)метанола (649 мг, 4,09 ммоль) в 1,4-диоксане (26,5 мл) добавляли этоксикарбонилизотиоцианат (0,694 мл, 6,14 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 2 часов. Неочищенный продукт упаривали. Остаток непосредственно использовали на следующей

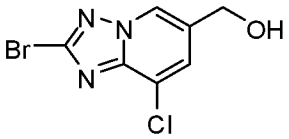
стадии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{10}H_{13}ClN_3O_3S$ $(M+H)^+$: m/z=290,0; найдено: 290,0.

Стадия 2: (2-амино-8-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанол



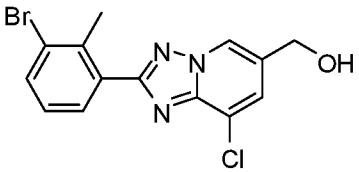
Гидрохлорид гидроксиламина (0,566 г, 8,14 ммоль) добавляли к раствору этил ({[3-хлор-5-(гидроксиметил)пиридин-2-ил]амино}карбонотиоил)карбамата (1,18 г, 4,07 ммоль) в метаноле (15 мл, 370 ммоль)/этаноле (15 мл, 260 ммоль), а затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,42 мл, 8,14 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 3 часов. Неочищенный продукт охлаждали. Осадок фильтровали с получением желаемого продукта (728 мг, выход 90%, две стадии). ЖХ-МС рассчитано для $C_7H_8ClN_4O$ $(M+H)^+$: m/z=199,0; найдено: 199,0.

Стадия 3: (2-бром-8-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанол



трет-бутилнитрит (0,728 мл, 6,12 ммоль) добавляли к суспензии (2-амино-8-хлор[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанола (0,811 г, 4,08 ммоль) и бромида меди (II) (1,37 г, 6,12 ммоль) в ацетонитриле (19,1 мл, 365 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали до почти сухого состояния. Остаток фильтровали, с получением чистого продукта. Фильтрат также содержал некоторое количество продукта и его очищали с помощью хроматографии на силикагеле с получением желаемого продукта (объединено, 1,06 г, выход 99%). ЖХ-МС рассчитано для $C_7H_6BrClN_3O$ $(M+H)^+$: m/z=261,9/263,9; найдено: 261,9/263,9.

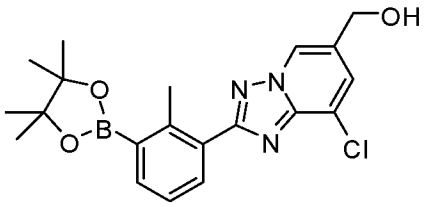
Стадия 4: (2-(3-бром-2-метилфенил)-8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанол



Смесь 2-(3-бром-2-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

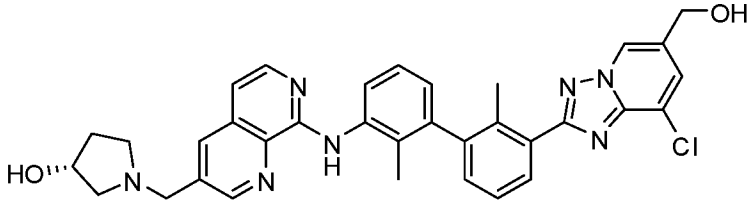
диоксаборолана (727 мг, 2,448 ммоль), (2-бром-8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанола (612 мг, 2,332 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (539 мг, 0,466 ммоль) и трехосновного фосфата калия (990 мг, 4,66 ммоль) в 1,4-диоксане (11,1 мл)/воде (555 мкл) перемешивали при 90 °C в течение 1 часа. Неочищенный продукт разбавляли ДХМ, сушили, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта (516 мг, выход 63%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{14}H_{12}BrClN_3O$ $(M+H)^+$: m/z=352,0; найдено: 352,1.

Стадия 5: (8-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанол



Смесь (2-(3-бром-2-метилфенил)-8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанола (0,300 г, 0,851 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,259 г, 1,021 ммоль), аддукта дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) с дихлорметаном (0,069 г, 0,085 ммоль) и ацетата калия (0,209 г, 2,127 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) продували азотом и перемешивали при 110 °C в течение 2 часов. Неочищенный продукт разбавляли ДХМ и затем фильтровали через Celite®. Фильтрат упаривали. Неочищенный продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{24}BClN_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z=400,2; найдено 400,2.

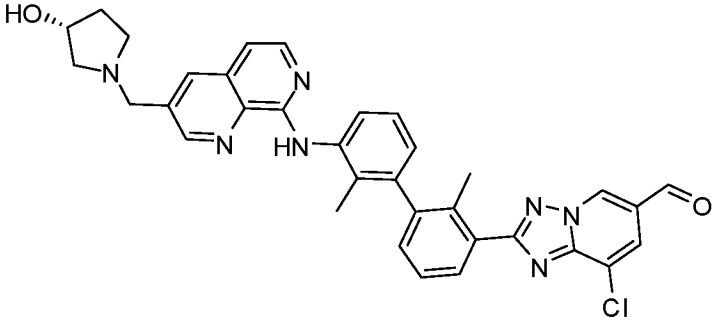
Стадия 6: (R)-1-((8-(3'-(8-хлор-6-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-иламино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ол



Во флакон добавляли (8-хлор-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанол (0,129 г, 0,322 ммоль), (*R*)-1-((8-((3-бром-2-метилфенил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ол (Пример 3, Стадия 4: 0,121 г, 0,293 ммоль), 1 М водный

раствор карбоната натрия (0,586 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,034 г, 0,029 ммоль) и 1,4-диоксан (2,6 мл). Смесь дегазировали, герметизировали и нагревали до 90 °C при перемешивании в течение 2 часов. Смесь охлаждали, разбавляли EtOAc и фильтровали через Celite®. Фильтрат упаривали и использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{33}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=606,2; найдено 606,2.

Стадия 7: (R)-8-хлор-2-(3'-(3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-карбальдегид



Суспензию (R)-1-((8-((3'-(8-хлор-6-(гидроксиметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ола (40 мг, 0,066 ммоль) и диоксида марганца (115 мг, 1,320 ммоль) в ДХМ (660 мкл) перемешивали при 45 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и затем упаривали с получением желаемого продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{31}ClN_7O_2$ $(M+H)^+$: m/z=604,2; найдено 604,4.

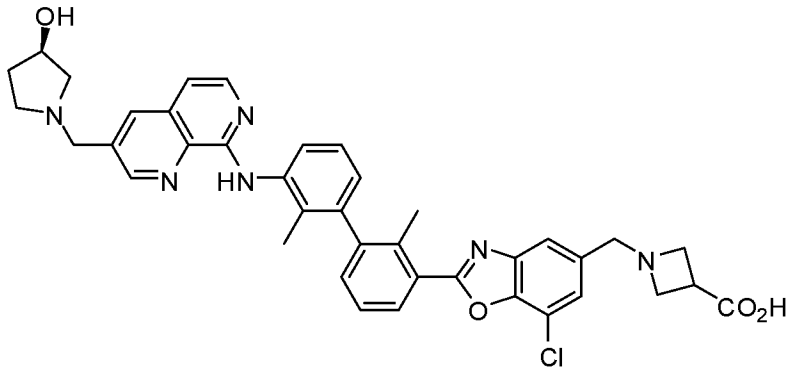
Стадия 8: (R)-1-((8-хлор-2-(3'-(3-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Во флакон добавляли (R)-8-хлор-2-(3'-((3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-карбальдегид (0,012 г, 0,020 ммоль), (R)-пирролидин-3-карбоновую кислоту (Combi-Blocks, кат.№ST-7698: 6,86 мг, 0,060 ммоль), дихлорметан (0,3 мл) и триэтиламин (0,016 мл, 0,115 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,021 г, 0,099 ммоль) и уксусную кислоту (3,41 мкл, 0,060

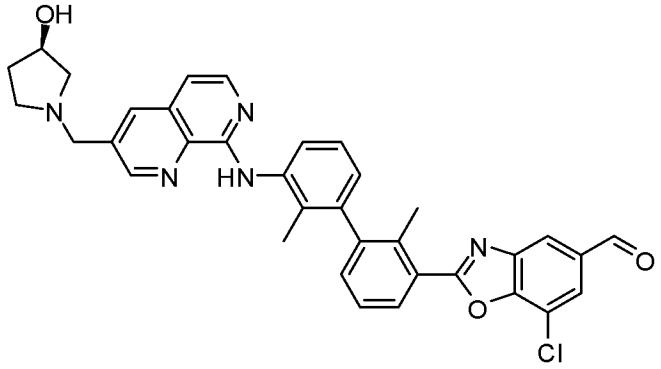
ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем смесь разбавляли метанолом и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{40}ClN_8O_3$ $(M+H)^+$: m/z=703,3; найдено 703,2.

Пример 187

(R)-1-((7-хлор-2-(3'-((3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



Стадия 1: (R)-7-хлор-2-(3'-(3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-иламино)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-карбальдегид



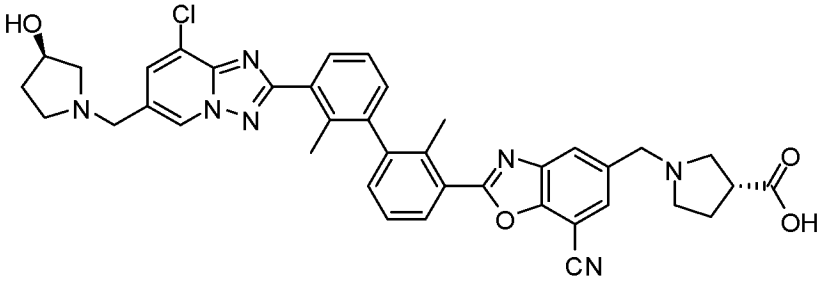
Суспензию (R)-1-((8-((3'-(7-хлор-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-1,7-нафтиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-ола (Пример 3, Стадия 5: 1,0 г, 1,65 ммоль) и диоксида марганца (2,87 г, 33,0 ммоль) в ДХМ (11 мл) перемешивали при 45 °C в течение 15 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через тонкий слой Целита и затем упаривали , с получением неочищенного остатка, который использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.ЖХ-МС рассчитано для $C_{35}H_{31}ClN_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z=604,2; найдено 604,4.

Стадия 2: (R)-1-((7-хлор-2-(3'-((3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота;

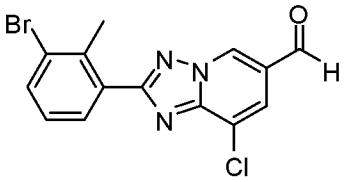
Смесь (R)-7-хлор-2-(3'-((3-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1,7-нафтиридин-8-ил)амино)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)бензо[d]оксазол-5-карбальдегида (10 мг, 0,017 ммоль), азетидин-3-карбоновой кислоты (1,674 мг, 0,017 ммоль) и DIPEA (8,7 мкл, 0,050 ммоль) в ДМФА (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли цианоборогидрид натрия (3,2 мг, 0,050 ммоль) и уксусную кислоту (5,7 мкл, 0,099 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли MeOH, затем очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{38}ClN_6O_4$ $(M+H)^+$: m/z=689,3; найдено 689,3.

Пример 188

(*R*)-1-((2-(3'-(8-хлор-6-(((*R*)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



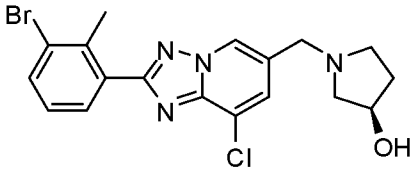
Стадия 1: 2-(3-бром-2-метилфенил)-8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-карбальдегид



Периодинан Десса-Мартина (722 мг, 1,7 ммоль) добавляли к суспензии (2-(3-бром-2-метилфенил)-8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин)-6-ил)метанола (Пример 186, Стадия 4: 500 мг, 1,418 ммоль) в ДХМ (7,09 мл). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 1 часа. Неочищенный продукт гасили водным раствором $Na_2S_2O_3$ и $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили, фильтровали и

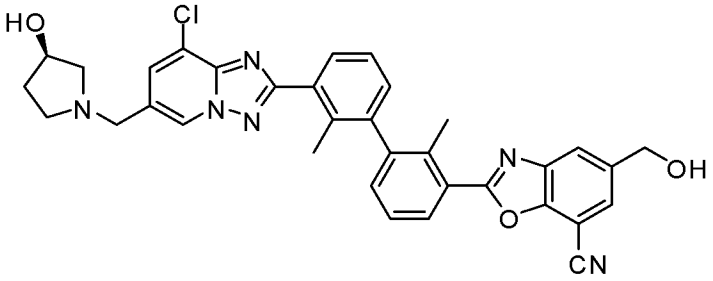
упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (10-30% EtOAc/Гексан) с получением желаемого продукта (495 мг, выход 100%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{14}H_{10}BrClN_3O$ $(M+H)^+$: m/z=350,0/352,0; найдено 350,0/352,0.

Стадия 2: (R)-1-((2-(3-бром-2-метилфенил)-8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метил)пирролидин-3-ол



Смесь 2-(3-бром-2-метилфенил)-8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-карбальдегида (89,0 мг, 0,254 ммоль), (*R*)-пирролидин-3-ола (66,3 мг, 0,762 ммоль) и ТФА (58,7 мкл, 0,762 ммоль) в ДМФА (2,54 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (161 мг, 0,762 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Неочищенный продукт гасили водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили, фильтровали и упаривали. Остаток непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для $C_{18}H_{19}BrClN_4O$ $(M+H)^+$: m/z=421,0/423,0; найдено 421,1/423,0.

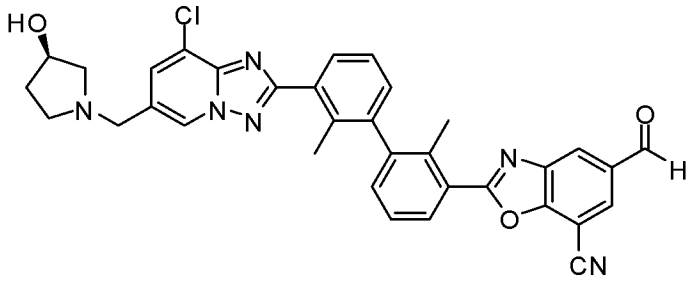
Стадия 3: (R)-2-(3'-(8-хлор-6-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил



Смесь 5-(гидроксиметил)-2-(2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрил (Пример 12, Стадия 2: 58,9 мг, 0,151 ммоль), (*R*)-1-((2-(3-бром-2-метилфенил)-8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метил)пирролидин-3-ола (53,0 мг, 0,126 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (29,0 мг, 0,025 ммоль) и трехосновного фосфата калия (53,4 мг, 0,251 ммоль) в 1,4-диоксане (598 мкл) и воде (29,9 мкл) перемешивали при 90 °C в течение 3 часов. Неочищенный продукт разбавляли ДХМ, фильтровали

и упаривали. Остаток очищали хроматографией (5-15% MeOH/ДХМ) на силикагеле с получением желаемого продукта (61,6 мг, выход 81%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{30}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=605,2; найдено 605,2.

Стадия 4: (R)-2-(3'-(8-хлор-6-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрил



Диоксид марганца (177 мг, 2,036 ммоль) добавляли к раствору (*R*)-2-(3'-(8-хлор-6-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(гидроксиметил)бензо[d]оксазол-7-карбонитрила (61,6 мг, 0,102 ммоль) в ДХМ (509 мкл). Смесь перемешивали при 50 °C в течение 1 часа. Неочищенный продукт фильтровали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением желаемого продукта (55,2 мг, выход 90%). ЖХ-МС рассчитано для $C_{34}H_{28}ClN_6O_3$ $(M+H)^+$: m/z=603,2; найдено 603,2.

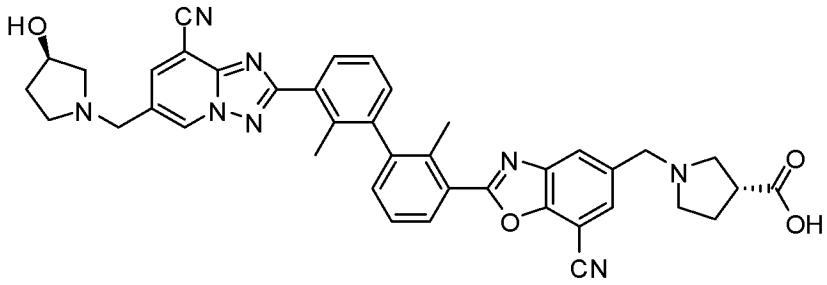
Стадия 5: (R)-1-((2-(3'-(8-хлор-6-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота

Смесь (*R*)-2-(3'-(8-хлор-6-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-формилбензо[d]оксазол-7-карбонитрила (19,0 мг, 0,032 ммоль) и (*R*)-пирролидин-3-карбоновой кислоты (10,88 мг, 0,095 ммоль) в ДМФА (315 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (20,03 мг, 0,095 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Неочищенный продукт разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{39}H_{37}ClN_7O_4$ $(M+H)^+$: m/z=702,3; найдено 702,4.

Пример 189

(*R*)-1-((7-циано-2-(3'-(8-циано-6-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-

ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Смесь (*R*)-1-((2-(3'-(8-хлор-6-(((*R*)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-2,2'-диметилбифенил-3-ил)-7-цианобензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (Пример 188: 6,0 мг, 8,54 мкмоль), тригидрата ферроцианида калия (II) (3,61 мг, 8,54 мкмоль), ацетата калия (0,084 мг, 0,854 мкмоль) и [(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)] палладий (II) метансульфоната (0,68 мг, 0,85 мкмоль) в 1,4-диоксане (21,4 мкл) и воде (21,4 мкл) перемешивали при 90 °C в течение 30 мин. Неочищенный продукт разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФА) с получением желаемого продукта в виде его соли ТФА. ЖХ-МС рассчитано для $C_{40}H_{37}N_8O_4$ $(M+H)^+$: m/z=693,3; найдено 693,3.

Пример 9A: Анализ активации Т-клеток с применением Искусственных Антигенпрезентирующих клеток (aAPC)

Моноядерные клетки крови выделяли из лейкопаков от нормальных доноров с использованием разделения в градиенте плотности фиколла. Т-клетки были обогащены с применением набора Pan T Cell Isolation Negative selection (Miltenyi) с использованием протокола производителя. Выделенные Т-клетки подтверждали окрашиванием анти-CD3 (>95% методом проточной цитометрии) и замораживали в Cryostor Freezing Media CS10 (BioLife Solutions) до использования.

10000 клеток PDL1 aAPC/CHO-K1 (Promega) высевали в 96-луночные тканевые планшеты для культур в 100 мкл Среды F-12 с 10% ФБС и оставляли на ночь в инкубаторе с 37 °C/5% CO_2. На следующий день замороженные Т-клетки оттаивали и ресуспендировали до 1×10^6 клеток/мл в среде для Т-клеток (IMDM с 10% HI ФБС, 1x Глутамина, 1x Незаменимой аминокислоты, 1000x Меркаптоэтанола и 1x Пирувата натрия). Среду из клеточных планшетов для CHOK1 заменяли на 130 мкл Среды для Т-клеток. Ингибиторы серийно разводили в ДМСО и наносили на чашки. Точки

ресуспендировали в 100-кратном объеме среды для Т-клеток, и 20 мкл каждого соединения добавляли в каждую лунку планшета для клеток. Затем 50000 Т-клеток переносили в каждую лунку и инкубировали при 37 °C/5% CO_2 в течение 72 часов. Через 3 дня кондиционированную среду собирали. Уровни hIFNg и hIL2 анализировали с применением набора ProCartaplex 2 plex (Life Technologies) для hIFNg и hIL2 в соответствии с протоколами производителя и анализировали на приборе Luminex Flexmap 3D. Клетки, обработанные ДМСО, использовали в качестве контроля. Данные для испытанных соединений приведены в Таблице 28 ниже. + относится к <10 нМ; ++ относится к от >=10 нМ до <100 нМ; +++ относится к от >=100 нМ до <=500 нМ; и +++ относится к >500 нМ.

Таблица 28

Соединение из Таблицы 2	Медиана секреции IFNg Т-клеток EC_{50} (нМ)
7	++
8	++
9	++
10	++
11	+
12	++
13	++
14	++
15	+++
16	++
17	+++
18	++
19	+++
20	++
21	+++
22	+
23	+++
24	++
25	++
26	++

Пример 10A: Результаты анализа связывания

Некоторые соединения оценивали в анализе связывания PD-1-PD-L1 методом HTRF (Пример 1B). Результаты, полученные для испытуемых соединений, показаны в Таблице 29. Границы диапазонов значений, наблюдаемых в анализе, показаны в Таблице 1.

Таблица 29

Номер соединения	PD-1-PD-L1 Связывание IC_{50} (нМ) (HTRF)
60	+
61	+
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74	+
75	+
76	+
77 (соединение 77-1)	+
77 (соединение 77-2)	+
78	+
79	+
80	+
81	+
82 (соединение 82-1)	+
82 (соединение 82-2)	+
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 (соединение 120-1)	+
120 (соединение 120-2)	+
121	+
122	+
123	+
124	+
125	+
126	+
127	+
128	+
129	+
130	+
131	+
132	+
133	+
134 (соединение 134-1)	+
134 (соединение 134-2)	+
135	+
136	+
137	+
138 (соединение 138-1)	+
138 (соединение 138-2)	+
139	+
140	+
141	+
142 (соединение 142-1)	+
142 (соединение 142-2)	+
143 (соединение 143-1)	+
143 (соединение 143-2)	+
144 (соединение 144-1)	+
144 (соединение 144-2)	+
145 (соединение 145-1)	+
145 (соединение 145-2)	+
146 (соединение 146-1)	+

146 (соединение 146-2)	+
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 (соединение 175-1)	+
175 (соединение 175-2)	+
176	+
177	+
178	+

179	++
180	+
181	+
182	+
183 (соединение 183-1)	+
183 (соединение 183-2)	+

Пример 11A: Злокачественный плевральный выпот у больных немелкоклеточным раком легкого

Пациентов-людей набирали и определяли стадию рентгенологически. Затем пациентам в амбулаторных условиях был введен туннельный внутриплевральный катетер под местной анестезией. Если это технически неосуществимо, плевральный катетер вводили с помощью торакоскопии под общим наркозом с помощью грудной хирургии или путем размещения под контролем с помощью визуализации интервенционной радиологией. Полученные жидкости плеврального выпота использовали в способах Примера 12A.

Пример 12A: Определение интернализации PD-L1 на макрофагах, индуцированной соединением по данному изобретению, как показано в Таблице 2.

Жидкости плеврального выпота центрифугировали при 1200 об/мин в течение 7 минут для образования осадка клеток с последующим ресуспендированием с культуральной средой AIM-V при плотности клеток 5×10^6/мл. Чтобы определить влияние ингибиторов PD-L1 на PD-L1 поверхности макрофагов плеврального выпота, 10 мкл соединения в Таблице 2 в соответствующих разведениях добавляли в 96-луночный блок анализа (Costar). Клетки плеврального выпота (190 мкл; 1×10^6 клеток) затем переносили в блок анализа. В некоторых исследованиях IFN человекаγ (R&D) добавляли к суспензии клеток для достижения конечной концентрации 1 нг/мл до переноса. Также включали отрицательный контроль без IFNγ. Планшеты инкубировали при 37 °C, 5% CO_2 в течение 18-20 часов. После инкубации в течение ночи клетки собирали, промывали забуференным фосфатом солевым раствором и затем окрашивали красителем жизнеспособности BV421 (BD Bioscience) в течение 15 минут в темноте. Затем клетки снова промывали ФСБ, после чего добавляли 11 мкл смеси Ат (3 мкл антитела против CD274, конъюгированного с ФЭ (клон M1H1; BD Bioscience) + 1 мкл антитела против CD14, конъюгированного с APC

(клон MHCD1405; Life Technologies) + 1 мкл антитела против CD11b, конъюгированного с BUV395 (клон D12, BD Biosciences) + 2 мкл антитела против PD-L2, конъюгированного с PercP-Cy5.5 (клон M1H18, BD Bioscience) + 2 мкл антитела против EpCAM, конъюгированного с BV785 и 2 мкл антитела против CD45, конъюгированного с V500 (клон HI30; BD Bioscience)) и инкубировали в течение 30 минут в темноте. Добавляли предварительно нагретый буфер для фиксации (BD Bioscience) и инкубировали в течение 10 минут при 37 °C, планшеты центрифугировали при 1600 об/мин в течение 5 минут и к осадку добавляли 500 мкл окрашивающего буфера. Выполняли анализ методом проточной цитометрии. Клетки гейтировали на CD14+ и считывали среднюю интенсивность флуоресценции PD-L1 (BD LSRFortessa™ X-20). Данные были преобразованы в процент ингибирования относительно контроля ДМСО и данного соединения в Таблице 2. Определение IC_{50} проводили путем апроксимации кривой процента ингибирования от логарифма концентрации ингибитора с применением программного обеспечения GraphPad Prism 6.0.

Результаты данного исследования показаны на Фигуре 2. Стимуляция ex vivo макрофагов с помощью IFNg приводила к увеличению PDL1 на поверхности. Сравнение способности ингибитора PDL1 индуцировать интернализацию PDL1 между нестимулированными и стимулированными клетками показало, что данное соединение более эффективно в макрофагах, стимулированных IFNg.

Пример 13A: Исследование эффективности

Соединение по данному изобретению, приведенное в Таблице 2, суспендировали в 5% DMAC в 0,5% (мас./об.) метилцеллюлозе (№ кат. Sigma MC430) для перорального введения мышам NSG с привитым huCD34 (The Jackson Laboratory, Бар-Харбор, Мэн). 5% DMAC в 0,5% растворе метилцеллюлозы без данного соединения включали во все исследования в качестве контроля. Для оценки in vivo соединения, представленного в Таблице 2, самок мышей, которым были пересажены CD34+ клетки человека (возраст 33 недели; The Jackson Laboratory, Бар-Харбор, Мэн), инокулировали подкожно 3×10^6 клеток MDA-MB-231 (ATCC№ HTB- 26). Лечение мышей с опухолями начинали через 7 дней после инокуляции, когда объем опухоли достигал приблизительно 160 $мм^3$. Дозирование продолжалось до 33 дня после инокуляции. Измерения опухолей проводились два раза в неделю для оценки эффективности.

Результаты данного исследования показаны на Фигуре 3.

Пример 14A: Интернализация соединения по данному изобретению, как показано в Таблице 2, с использованием клеток CHOK1-PDL1, экспрессирующих высокие или умеренные уровни PDL1

Результаты интернализации соединения в Таблице 2 с использованием клеток CHOK1-PDL1, экспрессирующих высокие или умеренные уровни PDL1, показаны на Фигуре 4. Значение EC_{50} для интернализации PDL1 ингибитором PDL1 уменьшается с увеличением плотности PDL1 в клетке-мишени. В данном примере клетки CHOK1 с высокой экспрессией PDL1 имели более низкое значение EC_{50} для интернализации PDL1, чем клетки CHOK1 с более низкими уровнями экспрессии. Данный результат свидетельствует о том, что активность данного соединения не фиксирована, а связана с уровнями целевого белка (PDL1).

Другие варианты реализации изобретения

Хотя изобретение было описано в сочетании с его подробным описанием, вышеприведенное описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения объема изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации находятся в пределах объема следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения заболевания или состояния, связанного с PD-1, у человека, нуждающегося в этом, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения, которое связывается с PD-L1 клеточной поверхности и индуцирует интернализацию PD-L1.

2. Способ уменьшения количества PD-L1 на клеточной поверхности, включающий приведение в контакт клетки, экспрессирующей PD-L1, с эффективным количеством соединения, которое связывается с PD-L1 на клеточной поверхности и индуцирует интернализацию PD-L1.

3. Способ уменьшения или угнетения взаимодействия PD-1 и PD-L1, включающий приведение в контакт клетки, экспрессирующей PD-L1, с эффективным количеством соединения, которое связывается с PD-L1 на клеточной поверхности и индуцирует интернализацию PD-L1.

4. Способ по пп. 2 или 3, отличающийся тем, что указанная клетка представляет собой иммунную клетку или опухолевую клетку.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что указанная иммунная клетка представляет собой моноцит или макрофаг.

6. Способ усиления, стимулирования и/или увеличения иммунного ответа у человека, нуждающегося в этом, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения, которое связывается с PD-L1 клеточной поверхности и индуцирует интернализацию PD-L1.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что иммунный ответ представляет собой Т-клеточный иммунный ответ.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что Т-клеточный иммунный ответ представляет собой цитотоксический или эффекторный Т-клеточный ответ.

9. Способ по п. 1, отличающийся тем, что заболевание или состояние, связанное с PD-1, представляет собой рак.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой меланому, рак почки, рак предстательной железы, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак легкого, плоскоклеточный рак, рак головы и шеи, рак уротелия или рак с высокой микросателлитной нестабильностью (МСН^{высокая}).

11. Способ по п. 1, отличающийся тем, что заболевание или состояние, связанное с PD-1, представляет собой сепсис.

12. Способ по п. 1, отличающийся тем, что заболевание или состояние, связанное с PD-1, представляет собой вирусную, бактериальную, грибковую или паразитарную инфекцию.

13. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что указанное соединение индуцирует интернализацию PD-L1 с IC_{50} равной 500 нМ или ниже.

14. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что указанное соединение индуцирует интернализацию PD-L1 с IC_{50} равной 100 нМ или ниже.

15. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что указанное соединение индуцирует интернализацию PD-L1 с IC_{50} равной 50 нМ или ниже.

16. Способ по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что указанное соединение индуцирует димеризацию PD-L1, причем димеризация происходит до интернализации PD-L1.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что указанное соединение индуцирует димеризацию PD-L1 с показателем в диапазоне от 2,0 до 2,2 в анализе димеризации методом гомогенной флуоресценции с временным разрешением.

18. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что указанное соединение ингибирует связывание между PD-L1 и PD-1.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что указанное соединение ингибирует связывание между PD-L1 и PD-1 с IC_{50} менее чем 1 нМ.

20. Способ по любому из пп. 1-19, включающий введение второго терапевтического агента, в комбинации с указанным соединением.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что второй терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический, иммуномодулирующий агент или ингибитор киназы.

22. Способ оценки способности соединения индуцировать интернализацию PDL1 в клетке, включающий:

приведение клетки, экспрессирующей PD-L1, в контакт с соединением; и

определение количества PD-L1, интернализованного в клетке в присутствии данного соединения, по сравнению с отсутствием соединения.

23. Способ оценки способности соединения индуцировать интернализацию PDL1 в клетке, включающий:

определение соединения, которое связывается с PD-L1;

приведение клетки в контакт с указанным соединением; и

определение количества PD-L1, интернализованного в клетке в присутствии данного соединения, по сравнению с отсутствием соединения.

24. Способ по пп. 22 или 23, отличающийся тем, что способность указанного соединения индуцировать интернализацию PD-L1 клеточной поверхности измеряют путем приведения в контакт клетки, экспрессирующей PD-L1, с данным соединением и определения количества PD-L1, интернализованного в клетке после инкубации клетки с данным соединением.

25. Способ по пп. 22 или 23, отличающийся тем, что способность указанного соединения индуцировать интернализацию PD-L1 клеточной поверхности измеряют путем приведения в контакт клетки, экспрессирующей PD-L1, с данным соединением и определения количества PD-L1, оставшегося на поверхности клетки после инкубации клетки с данным соединением.

26. Способ по любому из пп. 22-25, отличающийся тем, что указанное соединение индуцирует интернализацию PD-L1 с IC_{50} равной 500 нМ или ниже.

27. Способ по любому из пп. 22-25, отличающийся тем, что указанное соединение индуцирует интернализацию PD-L1 с IC_{50} равной 100 нМ или ниже.

28. Способ по любому из пп. 22-25, отличающийся тем, что указанное соединение индуцирует интернализацию PD-L1 с IC_{50} равной 50 нМ или ниже.

29. Способ по любому из пп. 22-28, дополнительно включающий составление данного соединения в стерильную фармацевтическую композицию, пригодную для введения человеку.

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция представляет собой таблетку, пилюлю, капсулу или препарат для внутривенного введения.

31. Способ по пп. 29 или 30, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция является пригодной для перорального, внутривенного, подкожного введения.

32. Способ оценки способности соединения индуцировать димеризацию и интернализацию PDL1 в клетке, включающий:

измерение способности соединения индуцировать димеризацию PD-L1;

приведение клетки, экспрессирующей PD-L1, в контакт с указанным соединением; и

определение количества PD-L1, интернализованного в клетке в присутствии данного соединения, по сравнению с отсутствием соединения.

33. Способ оценки способности соединения индуцировать димеризацию и интернализацию PDL1 в клетке, включающий:

определение соединения, которое связывается с PD-L1;

измерение способности указанного соединения индуцировать димеризацию PD-L1;

приведение клетки, экспрессирующей PD-L1, в контакт с указанным соединением; и

определение количества PD-L1, интернализованного в клетке в присутствии данного соединения, по сравнению с отсутствием соединения.

34. Способ по пп. 32 или 33, отличающийся тем, что указанное соединение индуцирует димеризацию PD-L1 с показателем от 1,75 до 2,29 в анализе димеризации методом гомогенной флуоресценции с временным разрешением.

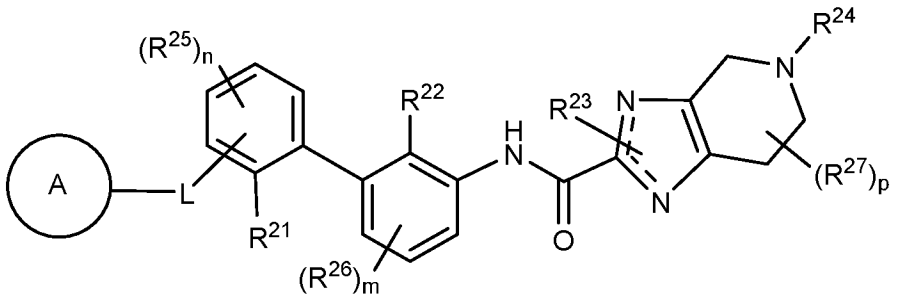
35. Способ по пп. 32 или 33, отличающийся тем, что указанное соединение индуцирует димеризацию PD-L1 с показателем от 2,0 до 2,2 в анализе димеризации методом гомогенной флуоресценции с временным разрешением.

36. Способ по любому из пп. 1-35, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой малую молекулу.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что указанное соединение имеет молекулярную массу менее чем 1000 дальтон.

38. Способ по п. 36, отличающийся тем, что указанное соединение имеет молекулярную массу от 300 до 700 дальтон.

39. Соединение Формулы (IV):



(IV)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где:

кольцо A представляет собой 5-14-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или C_{3-10} циклоалкил, где 5-14-членный гетероарил и 4-14-членный гетероциклоалкил каждый

имеет 1–4 гетероатома в составе кольца, выбранных из B, P, N, O и S, где атом N, P или S в составе кольца необязательно окислен, и один или более атомов углерода в составе кольца каждый необязательно замещен карбонильной группой; и где кольцо A необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями R^{20};

L представляет собой связь, –NH–, –O–, –C(O)NH–, –C(=S)NH–, –C(=NH)NH–, –C(=NOH)NH–, –C(=NCN)NH–, $–CH_2O–$ или $–OCH_2–$, где карбонильная группа в –C(O)NH–связи присоединена к кольцу A;

R^{21} и R^{22} каждый независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или CN;

R^{23} представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

R^{25} представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, –COOH, NH_2, $–NHC_{1-4}$ алкил или $–N(C_{1-4}$ алкил$)_2$;

R^{26} представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, CN, галоген, OH, –COOH, NH_2, $–NHC_{1-4}$ алкил или $–N(C_{1-4}$ алкил$)_2$;

R^{24} выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5–14 членного гетероарила, 4–14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $C(=NR^a)R^a$, $C(=NOH)R^a$, $C(=NOH)NR^a$, $C(=NCN)NR^aR^a$, $C(=NR^a)NR^aR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$, $–P(O)R^aR^a$, $–P(O)(OR^a)(OR^a)$, $–B(OH)_2$, $–B(OR^a)_2$ и $S(O)_2NR^aR^a$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5–14 членный гетероарил, 4–14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил и (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил R^{24} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b;

R^{20} каждый независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5–14 членного гетероарила, 4–14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $NHOR^{a1}$, $C(O)R^{a1}$, $C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $C(O)OR^{a1}$, $C(O)NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $OC(O)R^{a1}$, $OC(O)NR^{a1}R^{a1}$, NHR^{a1}, $NR^{a1}R^{a1}$, $NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $NR^{a1}C(=NR^{a1})R^{a1}$, $NR^{a1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$, $C(=NR^{a1})R^{a1}$, $C(=NOH)R^{a1}$, $C(=NOH)NR^{a1}$, $C(=NCN)NR^{a1}R^{a1}$,

$NR^{a1}C(=NCN)NR^{a1}R^{a1}$, $C(=NR^{a1})NR^{a1}R^{a1}$, $NR^{a1}C(=NR^{a1})NR^{a1}R^{a1}$, $NR^{a1}S(O)R^{a1}$, $NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $S(O)R^{a1}$, $S(O)NR^{a1}R^{a1}$, $S(O)_2R^{a1}$, $S(O)_2NR^{a1}C(O)R^{a1}$, $-P(O)R^{a1}R^{a1}$, $-P(O)(OR^{a1})(OR^{a1})$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^{a1})_2$ и $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14 членный гетероарил, 4-14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил и (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил R^{20} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^b;

R^{27} каждый независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5-14 членного гетероарила, 4-14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкила, (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{a2}$, $C(O)NR^{a2}R^{a2}$, $C(O)OR^{a2}$, $C(O)NR^{a2}S(O)_2R^{a2}$, $OC(O)R^{a2}$, $OC(O)NR^{a2}R^{a2}$, NHR^{a2}, $NR^{a2}R^{a2}$, $NR^{a2}C(O)R^{a2}$, $NR^{a2}C(=NR^{a2})R^{a2}$, $NR^{a2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a2}$, $C(=NR^{a2})R^{a2}$, $C(=NOH)R^{a2}$, $C(=NOH)NR^{a2}$, $C(=NCN)NR^{a2}R^{a2}$, $NR^{a2}C(=NCN)NR^{a2}R^{a2}$, $C(=NR^{a2})NR^{a2}R^{a2}$, $NR^{a2}C(=NR^{a2})NR^{a2}R^{a2}$, $NR^{a2}S(O)R^{a2}$, $NR^{a2}S(O)_2R^{a2}$, $NR^{a2}S(O)_2NR^{a2}R^{a2}$, $S(O)R^{a2}$, $S(O)NR^{a2}R^{a2}$, $S(O)_2R^{a2}$, $S(O)_2NR^{a2}C(O)R^{a2}$, $-P(O)R^{a2}R^{a2}$, $-P(O)(OR^{a2})(OR^{a2})$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^{a2})_2$ и $S(O)_2NR^{a2}R^{a2}$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5-14 членный гетероарил, 4-14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5-14 членный гетероарил)-C_{1-4} алкил и (4-14 членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил R^{27} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5, независимо выбранными заместителями R^b;

или два заместителя R^{20}, присоединенные к одному и тому же кольцевому атому углерода, взятые вместе с кольцевым атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро-C_{3-6}-циклоалкил или спиро-4-7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

или два заместителя R^{27}, присоединенные к одному и тому же кольцевому атому углерода, взятые вместе с кольцевым атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спиро-C_{3-6}-циклоалкил или спиро-4-7-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^a, R^{a1} и R^{a2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5–14 членного гетероарила, 4–14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, и (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5–14 членный гетероарил, 4–14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил и (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил R^a, R^{a1} и R^{a2} каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^d;

каждый R^d независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, C_{6-10} арила, 5–14 членного гетероарила, C_{3-14} циклоалкила, 4–14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, CN, NH_2, $NHOR^e$, OR^e, SR^e, $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)OR^e$, $C(O)NR^eS(O)_2R^e$, $OC(O)R^e$, $OC(O)NR^eR^e$, NHR^e, NR^eR^e, $NR^eC(O)R^e$, $NR^eC(=NR^e)R^e$, $NR^eC(O)NR^eR^e$, $NR^eC(O)OR^e$, $C(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NR^e)NR^eR^e$, $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$, $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$, $S(O)R^e$, $S(O)NR^eR^e$, $S(O)_2R^e$, $S(O)_2NR^eC(O)R^e$, $NR^eS(O)_2R^e$, $NR^eS(O)_2NR^eR^e$, $-P(O)R^eR^e$, $-P(O)(OR^e)(OR^e)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^e)_2$ и $S(O)_2NR^eR^e$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{6-10} арил, 5–14 членный гетероарил, C_{3-14} циклоалкил, 4–14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил, и (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил R^d каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^e независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5–10 членного гетероарила, 4–10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5–10 членный гетероарил, 4–10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил R^e каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый заместитель R^b независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6}

галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5–14 членного гетероарила, 4–14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, CN, OH, NH_2, NO_2, $NHOR^c$, OR^c, SR^c, $C(O)R^c$, $C(O)NR^cR^c$, $C(O)OR^c$, $C(O)NR^cS(O)_2R^c$, $OC(O)R^c$, $OC(O)NR^cR^c$, $C(=NOH)R^c$, $C(=NOH)NR^c$, $C(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $C(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, NHR^c, NR^cR^c, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(=NR^c)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$, $S(O)R^c$, $S(O)NR^cR^c$, $S(O)_2R^c$, $S(O)_2NR^cC(O)R^c$, $-P(O)R^cR^c$, $-P(O)(OR^c)(OR^c)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^c)_2$ и $S(O)_2NR^cR^c$; где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5–14 членный гетероарил, 4–14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил и (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил R^b каждый дополнительно необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^d;

каждый R^c независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-14} циклоалкила, 5–14 членного гетероарила, 4–14 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, и (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-14} циклоалкил, 5–14 членный гетероарил, 4–14 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-14} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–14 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил и (4–14 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил R^c каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^f;

каждый R^f независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5–10 членного гетероарила, 4–10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, галогена, CN, $NHOR^g$, OR^g, SR^g, $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)OR^g$, $C(O)NR^gS(O)_2R^g$, $OC(O)R^g$, $OC(O)NR^gR^g$, NHR^g, NR^gR^g, $NR^gC(O)R^g$, $NR^gC(=NR^g)R^g$, $NR^gC(O)NR^gR^g$, $NR^gC(O)OR^g$, $C(=NR^g)NR^gR^g$, $NR^gC(=NR^g)NR^gR^g$, $S(O)R^g$, $S(O)NR^gR^g$, $S(O)_2R^g$, $S(O)_2NR^gC(O)R^g$, $NR^gS(O)_2R^g$, $NR^gS(O)_2NR^gR^g$, $-P(O)R^gR^g$, $-P(O)(OR^g)(OR^g)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^g)_2$ и $S(O)_2NR^gR^g$; где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10}

циклоалкил, 5–10 членный гетероарил, 4–10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил, и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил R^f каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными заместителями R^n;

каждый R^n независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5–10 членного гетероарила, 4–10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, галогена, CN, NHOR°, OR°, SR°, C(O)R°, C(O)NR°R°, C(O)OR°, C(O)NR°S(O)$_2$R°, OC(O)R°, OC(O)NR°R°, NHR°, NR°R°, NR°C(O)R°, NR°C(=NR°)R°, NR°C(O)NR°R°, NR°C(O)OR°, C(=NR°)NR°R°, NR°C(=NR°)NR°R°, S(O)R°, S(O)NR°R°, S(O)$_2$R°, S(O)$_2$NR°C(O)R°, NR°S(O)$_2$R°, NR°S(O)$_2$NR°R°, –P(O)R°R°, –P(O)(OR°)(OR°), –B(OH)$_2$, –B(OR°)$_2$ и S(O)$_2$NR°R°, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5–10 членный гетероарил, 4–10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил, и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил R^n каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q;

каждый R^q независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5–10 членного гетероарила, 4–10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5–10 членный гетероарил, 4–10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил R^q каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^p;

каждый R^p независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5–10 членного гетероарила, 4–10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, галогена, CN, NHOR^r, OR^r, SR^r, C(O)R^r, C(O)NR^{r}R^r, C(O)OR^r, C(O)NR^{r}S(O)$_2$R^r, OC(O)R^r, OC(O)NR^{r}R^r,

NHR^r, NR^rR^r, $NR^rC(O)R^r$, $NR^rC(=NR^r)R^r$, $NR^rC(O)NR^rR^r$, $NR^rC(O)OR^r$, $C(=NR^r)NR^rR^r$, $NR^rC(=NR^r)NR^rR^r$, $NR^rC(=NOH)NR^rR^r$, $NR^rC(=NCN)NR^rR^r$, $S(O)R^r$, $S(O)NR^rR^r$, $S(O)_2R^r$, $S(O)_2NR^rC(O)R^r$, $NR^rS(O)_2R^r$, $NR^rS(O)_2NR^rR^r$, $-P(O)R^rR^r$, $-P(O)(OR^r)(OR^r)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^r)_2$ и $S(O)_2NR^rR^r$, где C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5–10 членный гетероарил, 4–10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил, и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил R^p необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q;

или любые два заместителя R^a вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4–, 5–, 6–, 7–, 8–, 9– или 10–членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^h;

или любые два заместителя R^{a1} вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4–, 5–, 6–, 7–, 8–, 9– или 10–членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h;

или любые два заместителя R^{a2} вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4–, 5–, 6–, 7–, 8–, 9– или 10–членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h;

каждый R^h независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 4–10 членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5–10 членного гетероарила, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкила, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкила, (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, галогена, CN, OR^i, SR^i, $NHOR^i$, $C(O)R^i$, $C(O)NR^iR^i$, $C(O)OR^i$, $C(O)NR^iS(O)_2R^i$, $OC(O)R^i$, $OC(O)NR^iR^i$, NHR^i, NR^iR^i, $NR^iC(O)R^i$, $NR^iC(=NR^i)R^i$, $NR^iC(O)NR^iR^i$, $NR^iC(O)OR^i$, $C(=NR^i)NR^iR^i$, $NR^iC(=NR^i)NR^iR^i$, $S(O)R^i$, $S(O)NR^iR^i$, $S(O)_2R^i$, $S(O)_2NR^iC(O)R^i$, $NR^iS(O)_2R^i$, $NR^iS(O)_2NR^iR^i$, $-P(O)R^iR^i$, $-P(O)(OR^i)(OR^i)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^i)_2$ и $S(O)_2NR^iR^i$, где C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 4–10 членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, 5–10 членный гетероарил, C_{6-10} арил–C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил–C_{1-4} алкил, (5–10 членный гетероарил)–C_{1-4} алкил, и (4–10 членный гетероциклоалкил)–C_{1-4} алкил R^h каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^j;

каждый R^j независимо выбран из C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5

или 6-членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, CN, $NHOR^k$, OR^k, SR^k, $C(O)R^k$, $C(O)NR^kR^k$, $C(O)OR^k$, $C(O)NR^kS(O)_2R^k$, $OC(O)R^k$, $OC(O)NR^kR^k$, NHR^k, NR^kR^k, $NR^kC(O)R^k$, $NR^kC(=NR^k)R^k$, $NR^kC(O)NR^kR^k$, $NR^kC(O)OR^k$, $C(=NR^k)NR^kR^k$, $NR^kC(=NR^k)NR^kR^k$, $S(O)R^k$, $S(O)NR^kR^k$, $S(O)_2R^k$, $S(O)_2NR^kC(O)R^k$, $NR^kS(O)_2R^k$, $NR^kS(O)_2NR^kR^k$, $-P(O)R^kR^k$, $-P(O)(OR^k)(OR^k)$, $-B(OH)_2$, $-B(OR^k)_2$ и $S(O)_2NR^kR^k$, где C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, 4-7 членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил и C_{1-4} галогеналкокси R^j каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q;

или две группы R^h, присоединенные к одному и тому же атому углерода 4-10-членного гетероциклоалкила, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил или 4-6 членный гетероциклоалкил, имеющий 1-2 гетероатома в составе кольца, выбранных из O, N или S;

или любые два заместителя R^c вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h;

или любые два заместителя R^e вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h;

или любые два заместителя R^g вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h;

или любые два заместителя R^i вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q;

или любые два заместителя R^k вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q;

или любые два заместителя R^o вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно

замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h;

или любые два заместителя R^r вместе с атомом бора, фосфора или азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^h;

каждый R^i, R^k, R^o или R^r независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5 или 6-членного гетероарила, 4-7 членного гетероциклоалкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{2-4} алкенила, и C_{2-4} алкинила, где C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, 4-7 членный гетероциклоалкил, C_{2-4} алкенил, и C_{2-4} алкинил R^i, R^k, R^o или R^r каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^q;

каждый R^q независимо выбран из галогена, OH, CN, -COOH, $B(OH)_2$, NH_2, $-NH-C_{1-6}$ алкила, $-N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, фенила, 5-6 членного гетероарила, 4-6 членного гетероциклоалкила и C_{3-6} циклоалкила, где C_{1-6} алкил, фенил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6 членный гетероциклоалкил, и 5-6 членный гетероарил R^q каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, CN, -COOH, NH_2, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, фенила, C_{3-10} циклоалкила, 5-6 членного гетероарила и 4-6 членного гетероциклоалкила;

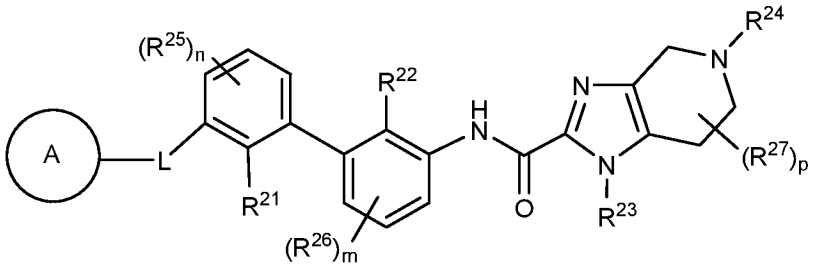
индекс m представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

индекс n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

индекс p представляет собой целое число 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

=== представляет собой одинарную связь или двойную связь для сохранения ароматичности 5-членного имидазольного кольца.

40. Соединение по п. 39, имеющее Формулу (V):

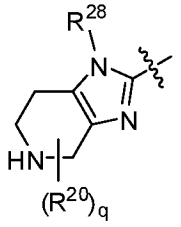
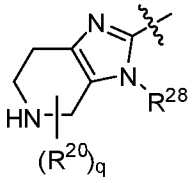
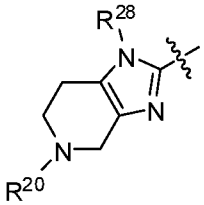
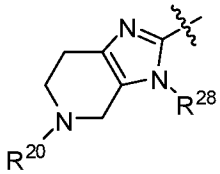
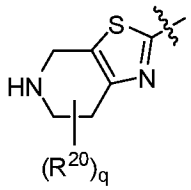
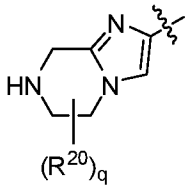
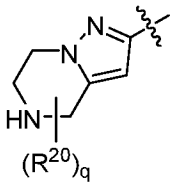
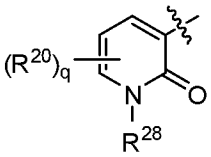
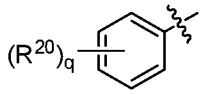
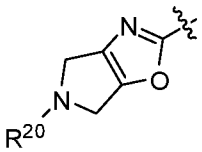
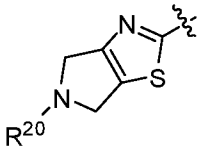


(V)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

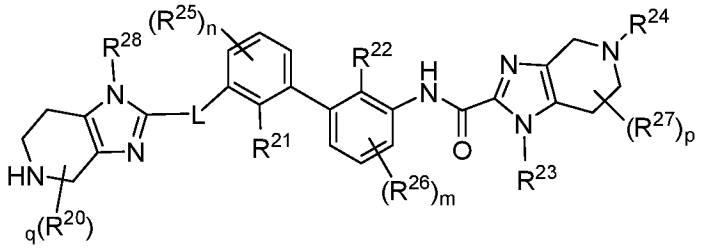
41. Соединение по п. 39 или 40 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающееся тем, что (1) когда L представляет собой связь, кольцо A не представляет собой 2-бензоксазолил; (2) когда L представляет собой связь, кольцо A не представляет собой [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил; (3) когда L представляет собой -NH-, кольцо A не представляет собой 1,7-нафтиридин-8-ил или пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил; или (4) когда L представляет собой -C(O)NH-, кольцо A не представляет собой 2-пиридил.

42. Соединение по любому из пп. 39-41 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающееся тем, что кольцо A выбрано из:

, где каждый индекс q независимо представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4; каждый R^{28} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил; и волнистая линия указывает место присоединения к L.

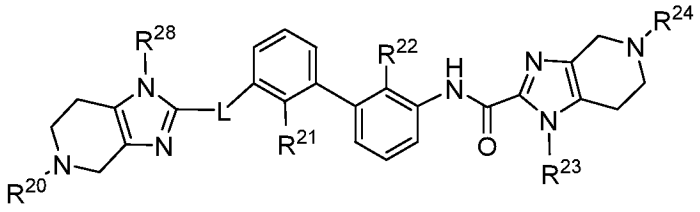
43. Соединение по любому из пп. 39-42, имеющее Формулу (Va):



(Va)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^{28} представляет собой H или C_{1-6} алкил, а индекс q представляет собой целое число 1, 2 или 3.

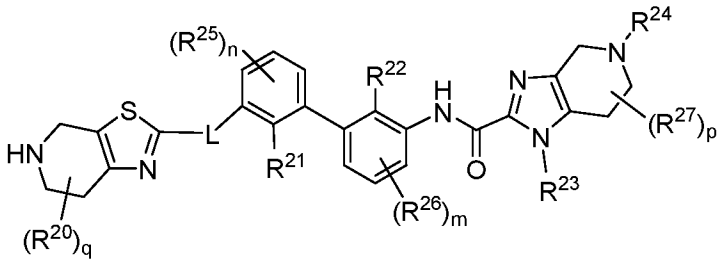
44. Соединение по любому из пп. 39-43, имеющее Формулу (Va-1):



(Va-1)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^{28} представляет собой H или C_{1-6} алкил.

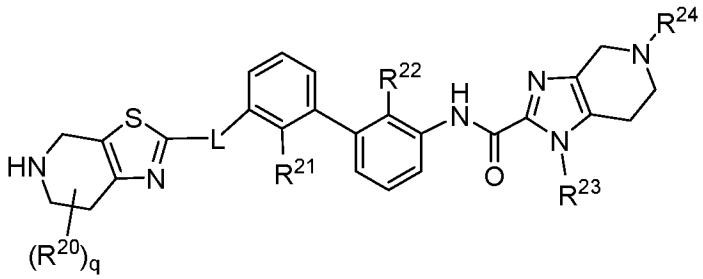
45. Соединение по любому из пп. 39-42, имеющее Формулу (Vb):



(Vb)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где индекс q представляет собой целое число 1, 2 или 3.

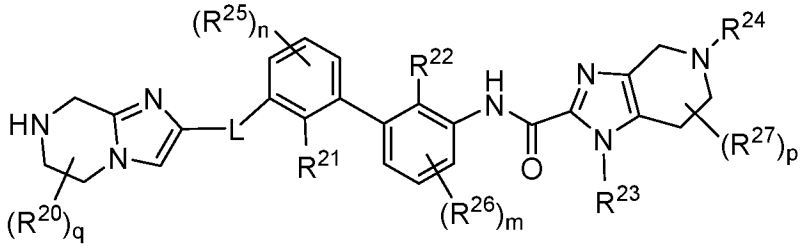
46. Соединение по любому из пп. 39-42 и 45, имеющее Формулу (Vb-1):



(Vb-1)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где индекс q представляет собой целое число 1, 2 или 3.

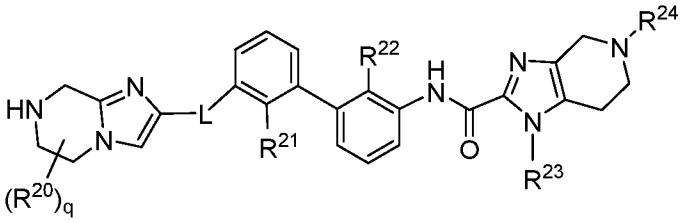
47. Соединение по любому из пп. 39-42, имеющее Формулу (Vc):



(V)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где индекс q представляет собой целое число 1, 2 или 3.

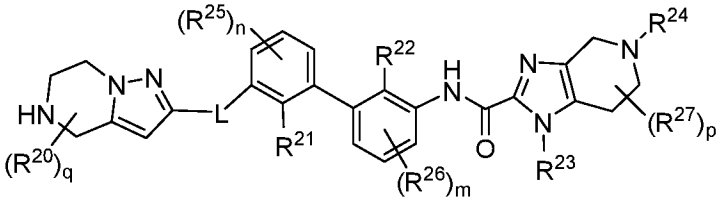
48. Соединение по любому из пп. 39-42 и 47, имеющее Формулу (Vc-1):



(Vc-1)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где индекс q представляет собой целое число 1, 2 или 3.

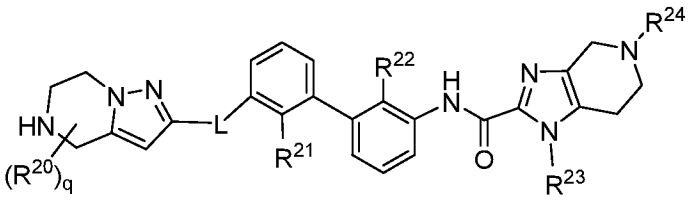
49. Соединение по любому из пп. 39-42, имеющее Формулу (Vd):



(Vd)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где индекс q представляет собой целое число 1, 2 или 3.

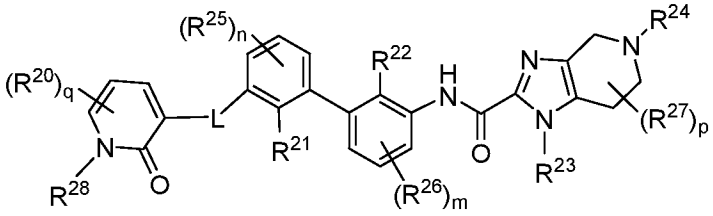
50. Соединение по любому из пп. 39-42 и 49, имеющее Формулу (Vd-1):



(Vd-1)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где индекс q представляет собой целое число 1, 2 или 3.

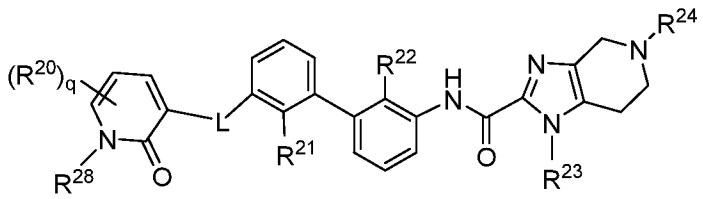
51. Соединение по любому из пп. 39-42, имеющее Формулу (Ve):



(Ve)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^{28} представляет собой H или C_{1-6} алкил, а индекс q представляет собой целое число 1, 2 или 3.

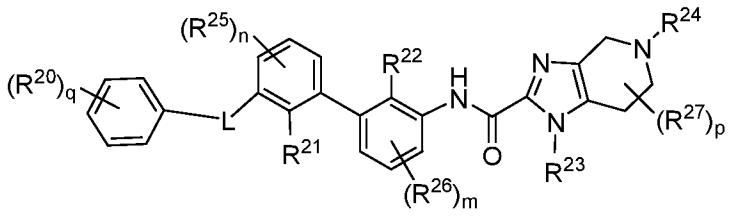
52. Соединение по любому из пп. 39-42 и 51, имеющее Формулу (Ve-1):



(Ve-1)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где индекс q представляет собой целое число 1, 2 или 3.

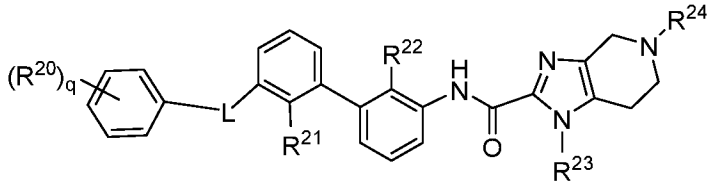
53. Соединение по любому из пп. 39-42, имеющее Формулу (Vf):



(Vf)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где индекс q представляет собой целое число 1, 2 или 3.

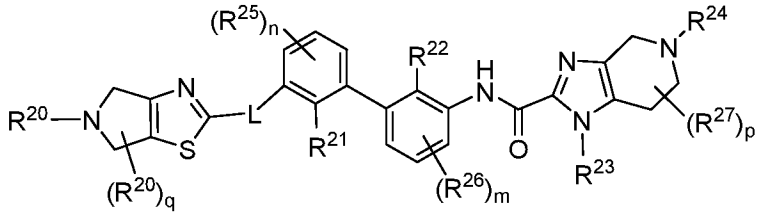
54. Соединение по любому из пп. 39-42 и 53, имеющее Формулу (Vf-1):



(Vf-1)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где индекс q представляет собой целое число 1, 2 или 3.

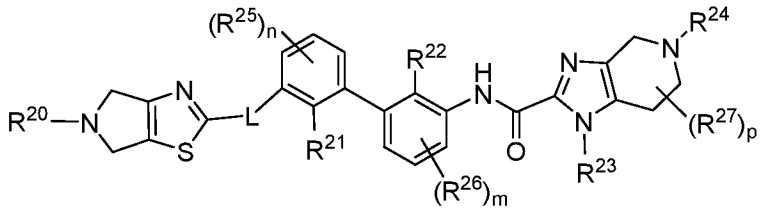
55. Соединение по любому из пп. 39-42, имеющее Формулу (Vg):



(Vg)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

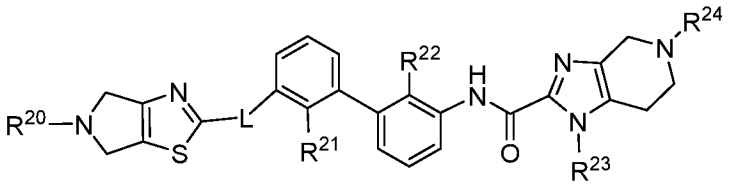
56. Соединение по любому из пп. 39-42 и 55, имеющее Формулу (Vg-1):



(Vg-1)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

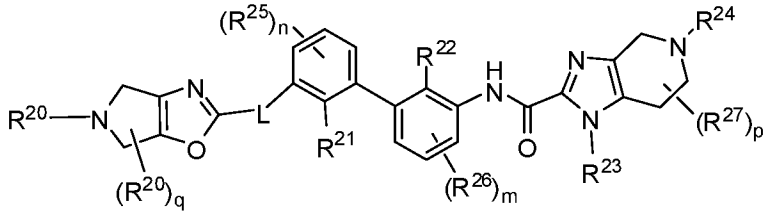
57. Соединение по любому из пп. 39-42 и 55, имеющее Формулу (Vg-2):



(Vg-2)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

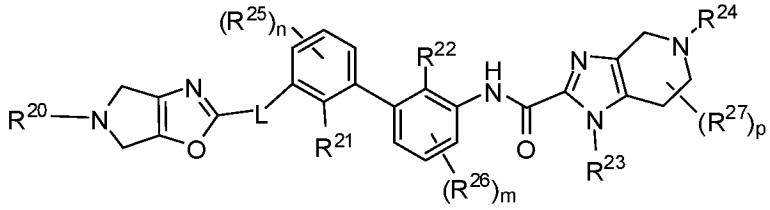
58. Соединение по любому из пп. 39-42, имеющее Формулу (Vh):



(Vh)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

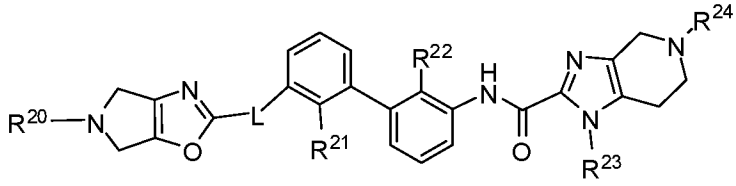
59. Соединение по любому из пп. 39-42 и 58, имеющее Формулу (Vh-1):



(Vh-1)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

60. Соединение по любому из пп. 39-42 и 58, имеющее Формулу (Vh-2):



(Vh-2)

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

61. Соединение по любому из пп. 39-60 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающееся тем, что R^{20} представляет собой H, C_{1-6}-алкил, 2-гидроксипропил, (R)-2-гидроксипропил, (S)-2-гидроксипропил, 2-гидроксиэтил, 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил, тетрагидро-2H-пиран-4-ил, (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил, 1-(гидроксиметил)циклопропил)метил, (S)-(2,3-дигидроксипропил)-1-метил, (2,3-дигидроксипропил)-1-метил, (R)-(2,3-

дигидроксипропил)-1-метил, карбоксиметил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 4-карбокси-4-метилциклогексил, 3-(метилсульфонамидо)пропил, транс-(4-карбоксициклогексил)метил, цис-(4-карбоксициклогексил)метил, (3-карбоксипирролидин-1-ил)метил, (R)-(3-карбоксипирролидин-1-ил)метил, (S)-(3-карбоксипирролидин-1-ил)метил, (3-гидроксипирролидин-1-ил)метил, (R)-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил, (S)-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил, пирролидин-1-илметил, 2-(диметиламино)ацетил, (5-цианопиридин-3-ил)метокси, (2-карбоксипиперидин-1-ил)метил, (R)-(2-карбоксипиперидин-1-ил)метил, (S)-(2-карбоксипиперидин-1-ил)метил, галоген, циклобутил, циклопропилметил, или CN.

62. Соединение по любому из пп. 39-60 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающееся тем, что R^{20} представляет собой H, C_{1-6}-алкил, 2-гидроксипропил, (R)-2-гидроксипропил, (S)-2-гидроксипропил, 2-гидроксиэтил, 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил, тетрагидро-2H-пиран-4-ил, (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил, 1-(гидроксиметил)циклопропил)метил, (S)-(2,3-дигидроксипропил)-1-метил, (2,3 -дигидроксипропил)-1-метил, (R)-(2,3-дигидроксипропил)-1-метил, карбоксиметил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 4-карбокси-4-метилциклогексил, 3-(метилсульфонамидо)пропил, транс-(4-карбоксициклогексил)метил, цис-(4-карбоксициклогексил)метил, (3-карбоксипирролидин-1-ил)метил, (R)-(3-карбоксипирролидин-1-ил)метил, (S)-(3-карбоксипирролидин-1-ил)метил, (3-гидроксипирролидин-1-ил)метил, (R)-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил, (S)-(3-гидроксипирролидин-1-ил)метил, пирролидин-1-илметил, 2-(диметиламино)ацетил, (5-цианопиридин-3-ил)метокси, (2-карбоксипиперидин-1-ил)метил, (R)-(2-карбоксипиперидин-1-ил)метил, (S)-(2-карбоксипиперидин-1-ил)метил, галоген, циклобутил, циклопропилметил, CN, транс-(4-карбоксициклогексил)этил, цис-(4-карбоксициклогексил)этил, 4-карбоксициклогексил, транс-4-карбоксициклогексил, цис-4-карбоксициклогексил, 4-карбоксибензил, 4-карбоксифенетил, 2-(4-карбокси-4-метилциклогексил)метил, 2-(4-карбокси-4-метилциклогексил)этил, (4-карбоксибицикло[2.2.2]октан-1-ил)метил, 4-карбоксибицикло[2.2.1]гептан-1-ил, (4-карбоксибицикло[2.2.1]гептан-1-ил)метил, 4-карбокси-4-метилциклогексил, (S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)ацетил, (R)-3-

гидроксипирролидин-1-ил)ацетил, 4-карбокси-4-этилциклогексил, N-изопропил-N-метилглицил, (R)-3-карбокси-3-метилпирролидин-1-ил, (S)-3-карбокси-3-метилпирролидин-1-ил, (S)-1-гидроксипропан-2-ил)глицил, (R)-1-гидроксипропан-2-ил)глицил, (3-гидроксициклобутил)глицил, цис-(3-гидроксициклобутил)глицил, транс-(3-гидроксициклобутил)глицил, диметилглицил, N-этил-N-метилглицил, этил(метил)амино)пропаноил, или 1-карбоксиадамант-4-ил.

63. Соединение по любому из пп. 39-62 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающееся тем, что L представляет собой -C(O)NH-.

64. Соединение по любому из пп. 39-62 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающееся тем, что L представляет собой химическую связь.

65. Соединение по любому из пп. 39-64 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающееся тем, что R^{21} и R^{22} каждый независимо представляет собой Cl, CN или метил.

66. Соединение по любому из пп. 39-65 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающееся тем, что R^{23} представляет собой метил.

67. Соединение по любому из пп. 39-66 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающееся тем, что R^{24} представляет собой H, C_{1-6} алкил, 2-гидроксипропил, (R)-2-гидроксипропил, (S)-2-гидроксипропил, 2-гидроксиэтил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил-C_{1-4} алкил, 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил, или тетрагидро-2H-пиран-4-ил.

68. Соединение по любому из пп. 39-66 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающееся тем, что R^{24} представляет собой H, C_{1-6} алкил, 2-гидроксипропил, (R)-2-гидроксипропил, (S)-2-гидроксипропил, 2-гидроксиэтил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил-C_{1-4} алкил, 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил, или тетрагидро-2H-пиран-4-ил, 4-гидроксициклогексил, транс-(4-карбоксициклогексил)метил, цис-(4-карбоксициклогексил)метил, (4-карбоксициклогексил)этил, 4-карбокси-4-метилциклогексил, или 2-(4-карбоксициклогексил)этил.

69. Соединение по любому из пп. 42-68 или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, отличающееся тем, что индекс q равен 1.

70. Соединение по п. 39, выбранное из списка, включающего следующие соединения:

N,N'-(2-хлор-2'-цианобифенил-3,3'-диил)бис(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид);

N-(2-хлор-2'-циано-3'-(3-метил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(2'-хлор-2-циано-3'-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(2'-хлор-2-циано-3'-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

N,N'-(2,2'-дихлорбифенил-3,3'-диил)бис(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид);

N,N'-(2-хлор-2'-метил[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид);

N-(2-хлор-2'-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-c]пиридин-2-карбоксамид;

N,N'-(2-хлор-2'-цианобифенил-3,3'-диил)бис(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид);

N,N'-(2-хлор-2'-метилбифенил-3,3'-диил)бис(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид);

(S)-N,N'-(2-хлор-2'-метилбифенил-3,3'-диил)бис(5-((S)-2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид);

N,N'-(2-хлор-2'-метилбифенил-3,3'-диил)бис(5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид);

(S)-N-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метилбифенил-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-5-((1-(гидроксиметил)циклопропил)метил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-5-(2,3-дигидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

2-(2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-

илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)уксусная кислота;

5-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-N-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

4-(2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)-1-метилциклогексанкарбоновая кислота;

N-(2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(3-(метилсульфонамидо)пропил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

Транс-4-((2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

N-(2-хлор-2'-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(2-хлор-2'-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(2-хлор-2'-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N(2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(2'-хлор-3'-(5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-4,5,6,7-

тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-5-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(2-хлор-3'-(5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метилбифенил-3-ил)-5-циклобутил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(2-хлор-3'-(5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метилбифенил-3-ил)-5-изопропил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(2-хлор-3'-(5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метилбифенил-3-ил)-5-(циклопропилметил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-N-(2-хлор-3'-(5-((3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)-2'-метилбифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

(R)-1-((5-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота;

N-(2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-2-оксо-5-(пирролидин-1-илметил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-

карбоксамид;

N-(2-хлор-3'-(5-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)-2'-метилбифенил-3-ил)-5-((S)-2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-N-(2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-2-оксо-5-(пирролидин-1-илметил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидо)бифенил-3-ил)-5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

N-(2-хлор-3'-(5-(2-(диметиламино)ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамид;

(S)-1-(5-хлор-4-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)метокси)-2-((5-цианопиридин-3-ил)метокси)бензил)пиперидин-2-карбоновая кислота; и

цис-4-((2-((2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

или их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры.

71. Соединение по п. 39, выбранное из списка, включающего следующие соединения:

транс-4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(5-(циклопропилметил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((S)-2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((R)-2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

цис-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

цис-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

цис-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

цис-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(циклопропилметил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-

[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

цис-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-изопропил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

цис-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

цис-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

цис-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((S)-2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

цис-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((R)-2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бензойная кислота;

4-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота;

4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота;

4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-этилциклогексан-1-карбоновая кислота;

4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(циклопропилметил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-изопропил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-циклобутил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-циклопентил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-циклогексил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((S)-2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-((R)-2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бензойная кислота;

4-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-этилциклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-(2-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)бензойная кислота;

4-((2-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота;

4-((2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота;

4-(2-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-этилциклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-((2'-хлор-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-((2'-хлор-3'-(5-изопропил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-

3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-((2'-хлор-3'-(5-циклогексил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-((2-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-этилциклогексан-1-карбоновая кислота;

цис-4-((2-((2'-хлор-2-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

цис-4-((2-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-((2-((2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-(2-((2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бензойная кислота;

4-(2-((2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота;

4-((2-((2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота;

4-((2-((2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-((2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-этилциклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-((2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-(2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)бензойная кислота;

4-(2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2-хлор-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2-хлор-3'-(5-(циклопропилметил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2-хлор-3'-(5-изопропил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2-хлор-3'-(5-циклопентил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2-хлор-3'-(5-циклогексил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2-хлор-3'-(5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-(2-хлор-3'-(5-((S)-2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

Транс-4-(2-(2-(2-хлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

цис-4-((2-((2-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

цис-4-((2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

цис-4-((2-((2-хлор-3'-(5-((R)-2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

цис-4-((2-((2-хлор-3'-(5-(4-гидоксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-((2-хлор-3'-(5-циклогексил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота;

(R)-4-(2-((2-хлор-3'-(5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-

[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-((2-хлор-2'-метил-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота;

(S)-4-(2-((2-хлор-3'-(5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

цис-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-((2-((2'-хлор-2-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2'-хлор-2-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-((2-((2-хлор-2'-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-

бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-(2-хлор-2'-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2-хлор-2'-циано-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2-хлор-2'-циано-3'-(5-изопропил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2-хлор-2'-циано-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2'-хлор-2-циано-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-(2-(2-((2'-хлор-2-циано-3'-(5-изопропил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-дифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-((2-((2'-хлор-2-циано-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-дифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-((2-((2'-хлор-2-циано-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-дифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-

тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-((2-(2-хлор-3'-(5-(2-(изопропил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-((2-(2-хлор-3'-(5-(2-(этил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

цис-4-((2-(2-хлор-3'-(5-(2-(этил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-(2-(2-хлор-3'-(5-(2-(этил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-(2-(2-хлор-3'-(5-(2-(изопропил(метил)амино)ацетил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-2-ил)-2'-метилбифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

(S)-1-(2-(2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-дифенил]-3-ил)-4,6-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-оксоэтил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота;

(S)-N-(2-хлор-3'-(5-((S)-(1-гидроксипропан-2-ил)глицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-дифенил]-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид;

N-(2-хлор-3'-(5-((цис-3-гидроксициклобутил)глицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-дифенил]-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид;

N-(2-хлор-3'-(5-((транс-3-гидроксициклобутил)глицил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-дифенил]-3-ил)-1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид;

1-(2-(2-(2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-дифенил]-3-ил)-4,6-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]оксазол-5-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-4-карбоновая кислота;

4-(2-((2-хлор-3'-(5-(диметилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2'-метил-[1,1'-дифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-дифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-(2-(2,2'-дихлор-3'-(5-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)дифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

(R)-4-(2-(2-(2,2'-дихлор-3'-(5-(2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)ацетил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)дифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)этил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

транс-4-((2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-дифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)метил)циклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-((3'-(5-(N-этил-N-метилглицил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-2,2'-диметил-[1,1'-дифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-((2,2'-дихлор-3'-(5-(3-(этил(метил)амино)пропаноил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]оксазол-2-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота;

4-(2-((2'-хлор-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-ил)адамантан-1-карбоновая кислота;

4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(5-этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота;

4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(5-изопропил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота;

4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(5-циклобутил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота;

4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота;

4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота;

(S)-4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота;

(R)-4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(5-(2-гидроксипропил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота;

4-((2-(2,2'-дихлор-3'-(5-(4-гидроксициклогексил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)бифенил-3-илкарбамоил)-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-5(4H)-ил)метил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота; и

(R)-1-((7-хлор-2-(2'-циано-3'-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-карбоксамидо)-2-метилбифенил-3-ил)бензо[d]оксазол-5-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота;

или их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры.

72. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 39-71, или его фармацевтически приемлемую соль

или стереоизомер, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

73. Способ ингибирования взаимодействия PD-1/PD-L1, включающий введение индивидууму соединения по любому из пп. 39-71 или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

74. Способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 39-71 или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, причем указанное соединение связывается с PD-L1.

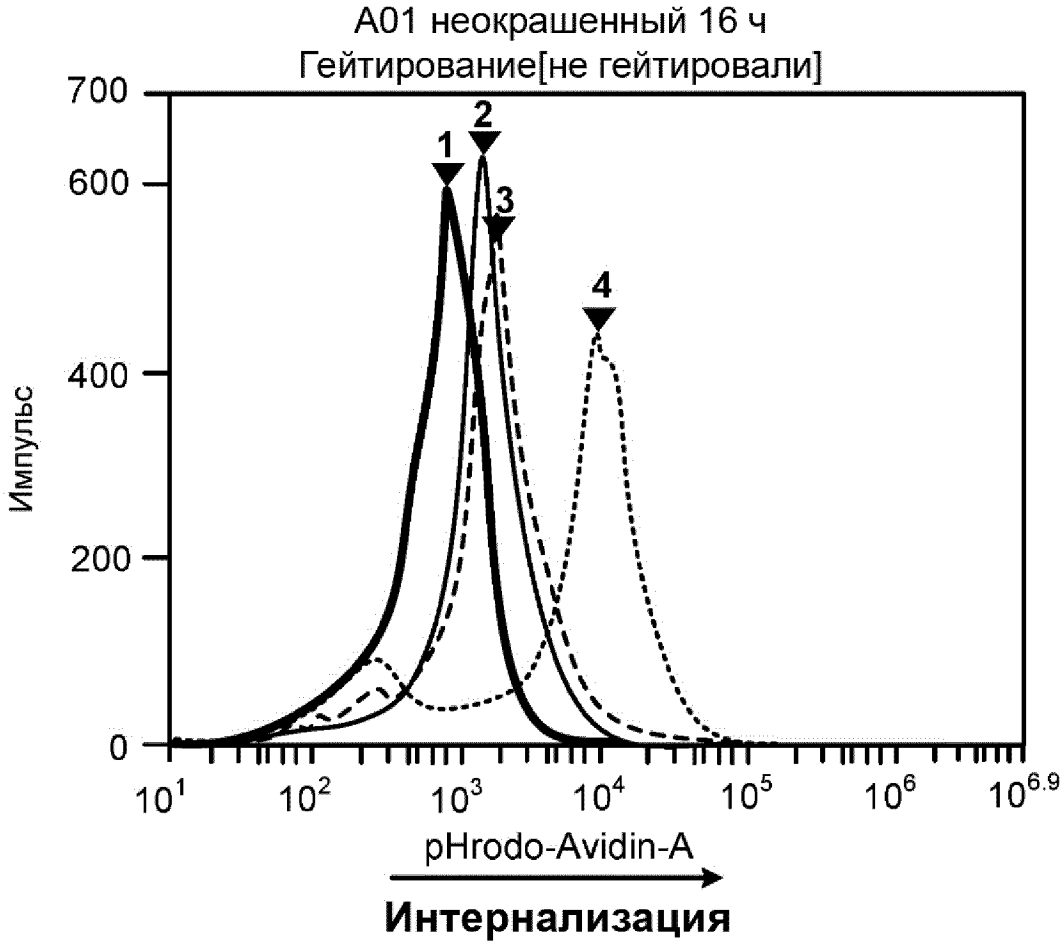
75. Способ по п. 73, отличающийся тем, что указанное соединение дополнительно индуцирует интернализацию PD-L1.

76. Способ по п. 75, отличающийся тем, что указанное соединение индуцирует димеризацию PD-L1, причем димеризация происходит до интернализации PD-L1.

77. Способ по пп. 74 или 75, отличающийся тем, что указанное заболевание или нарушение представляет собой рак.

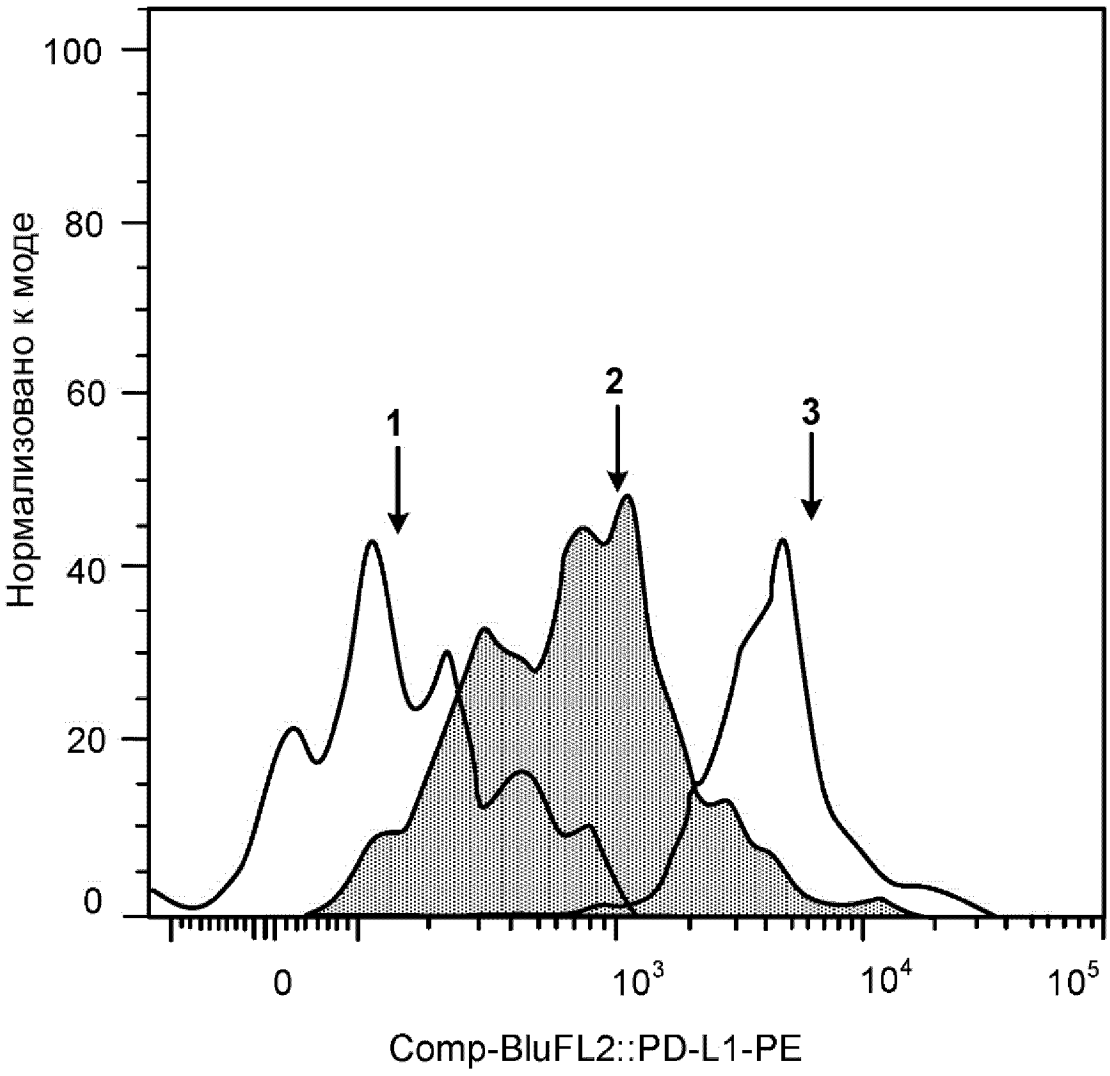
78. Способ усиления, стимулирования и/или увеличения иммунного ответа у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 39-71 или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

По доверенности



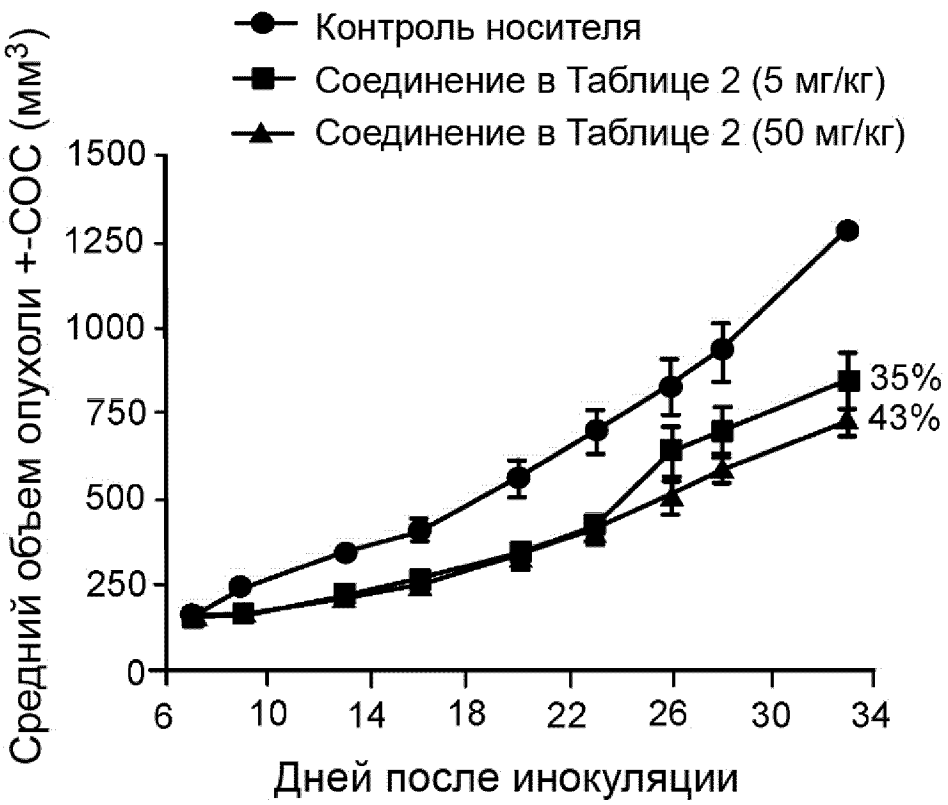
1 ——— Контроль, неокрашенный
2 ——— Контроль, IgG
3 – – – – – Atezo 16 ч
4 ---------- Анти-PD-L1 средство, 16 ч

Фиг. 1

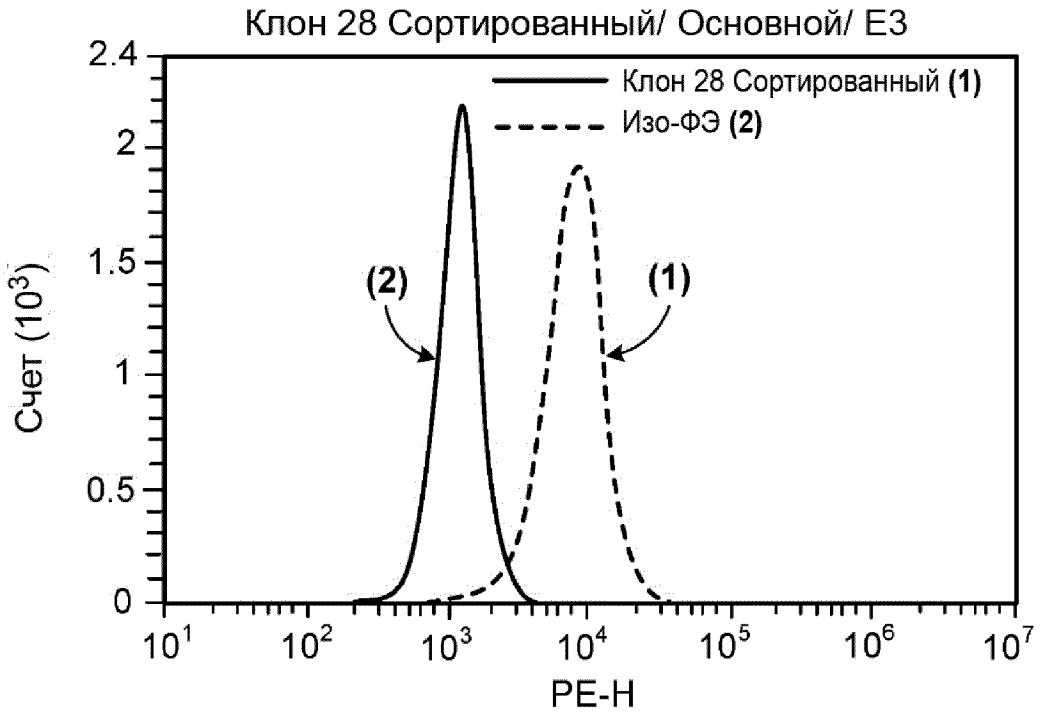


1: Изотипический контроль
2: PDL1: Без стимуляции IFNg
3: PDL1: Со стимуляцией IFNg

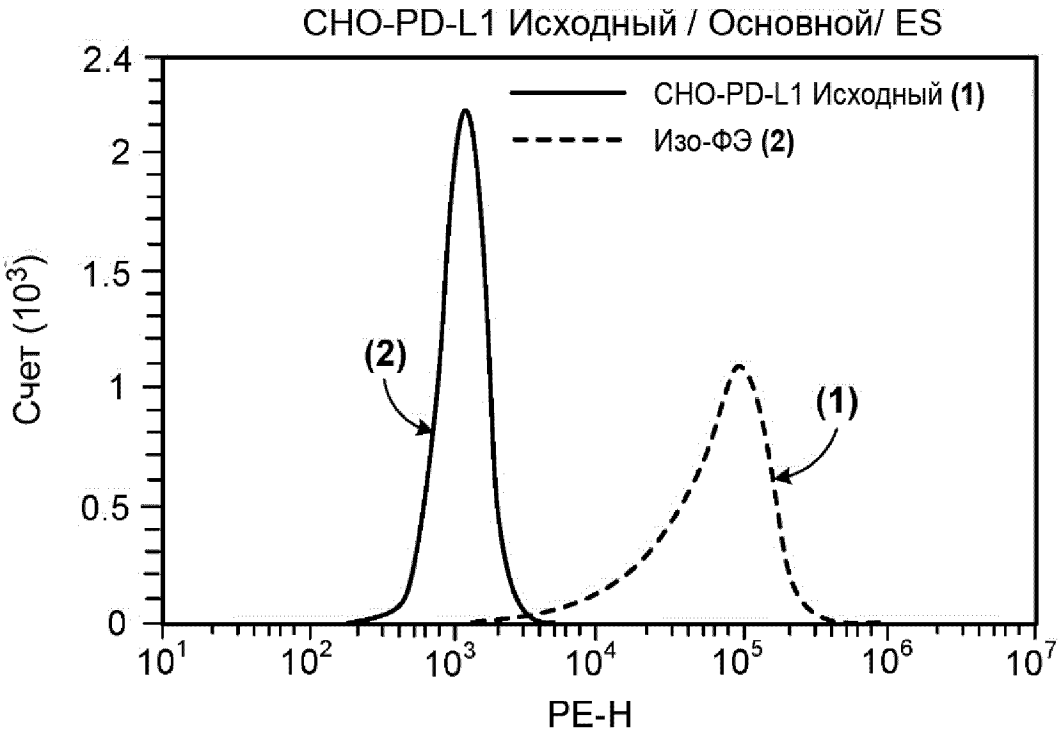
Фиг. 2


Контроль носителя
Соединение в Таблице 2 (5 мг/кг)
Соединение в Таблице 2 (50 мг/кг)
Средний объем опухоли +-СОС (мм3)
1500
1250
1000
750
500
250
0
6
10
14
18
22
26
30
34
Дней после инокуляции
35%
43%

Фиг. 3


Клон 28 Сортированный/ Основной/ E3
Клон 28 Сортированный (1)
Изо-ФЭ (2)
(2)
(1)
Счет (10^3)
2.4
2
1.5
1
0.5
0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6
10^7
PE-H

Фиг. 4A


CHO-PD-L1 Исходный / Основной/ ES
CHO-PD-L1 Исходный (1)
Изо-ФЭ (2)
(2)
(1)
Счет (10^3)
2.4
2
1.5
1
0.5
0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6
10^7
PE-H

Фиг. 4B