

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991197** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.01.13

(22) Дата подачи заявки
2017.12.14

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 235/08 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)

(54) БЕНЗИМИДАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ c-Kit

(31) 62/434,839

(32) 2016.12.15

(33) US

(86) PCT/US2017/066299

(87) WO 2018/112140 2018.06.21

(71) Заявитель:

АРИАД ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

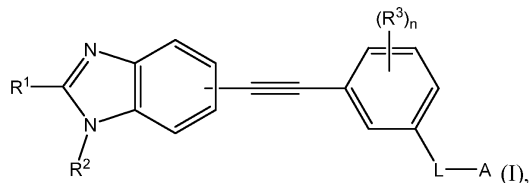
(72) Изобретатель:

Бенсивенга Николас Э., Далгарно
Дэвид К., Гозгит Джозеф М., Хуан
Вэй-шэн, Колманн Анна, Ли Фэн, Ци
Цзивэй, Шекспир Уилльям К., Томас
Рэнни М., Ван Ихань, Чжан Юнь, Чжу
Сяотянь (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к ингибиторам c-Kit, пригодным в лечении видов рака и других заболеваний, опосредованных серин-треонинкиназой, характеризующимся формулой



где A, L, R₁, R₂, R₃ и n описаны в данном документе.

A1

201991197

201991197

A1

БЕНЗИМИДАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ C-KIT

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 62/434839, поданной 15 декабря 2016 года, содержание которой в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

[0002] Настоящее изобретение направлено на ингибиторы тирозин-протеинкиназы Kit (c-Kit), пригодные в лечении заболеваний или нарушений, ассоциированных с функцией c-Kit. В частности, настоящее изобретение касается соединений и композиций, ингибирующих c-Kit, способов лечения заболеваний или нарушений, ассоциированных с функцией c-Kit, и способов синтеза данных соединений.

Предпосылки изобретения

[0003] Открытие того, что ингибитор тирозинкиназы (TKI) иматиниб ингибирует Kit и его введение в виде средства лечения трансформировали клиническое лечение гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST) (Corless, C.L. *et al.*, *Nat. Rev. Cancer* 2011, 11: 865-78). Тем не менее, у большинства пациентов, которых лечили с помощью иматиниба, в конечном итоге наблюдается рецидив вследствие роста клонов с вторичными мутациями KIT, устойчивыми к лекарственному средству (Heinrich, M.C., *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4764-74). Вторичные мутации, как правило, происходят в АТР-связывающем кармане, кодируемом экзонами 13 и 14, и петле активации (А-петля), кодируемой экзонами 17 и 18. Проблема лечения видов GIST, устойчивых к иматинибу, усложняется неоднородностью мутаций, поскольку пациенты могут содержать несколько разных вторичных мутаций в отдельных опухолевых очагах или даже в разных участках одного и того же очага (Wardelmann E., *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 1743-9).

[0004] Пациентов с GIST с опухолями, устойчивыми к иматинибу, подвергали лечению сунитинибом, который потенциально ингибирует мутанты с измененными

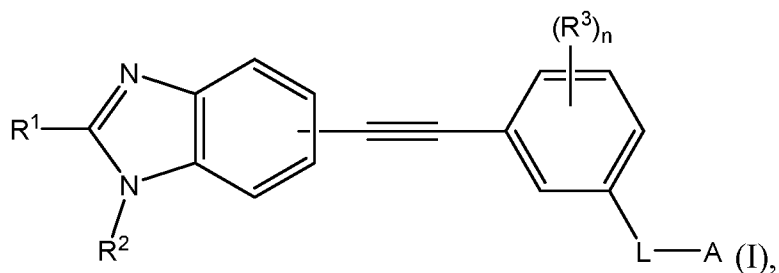
АТР-карманами KIT (Heinrich, M.C., *et al.*, J Clin Oncol 2008; 26: 5352-9). Однако сунитиниб является неэффективным в отношении мутантов с измененной А-петлей, на которые приходится 50% мутаций, обуславливающих устойчивость к иматинибу. Это может объяснить, почему значения общей частоты ответа (ORR) являются низкими (7%), а средняя выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) является короткой (6,2 месяца) (Demetri, G.D., *et al.*, *Lancet* 2006; 368: 1329-38). Регорафениб недавно одобрили в качестве третьей линии терапии, но он также проявляет только умеренную активность с ORR, составляющей 4,5%, и средним значением PFS 4,8 месяца (Demetri, G.D., *et al.*, *Lancet* 2013; 381: 295-302). Свойства регорафениба в отношении ингибирования Kit еще не анализировались широко, но как клинические, так и первичные доклинические данные указывают на ограниченный спектр чувствительных мутантов KIT (George, S., *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 2012, 30: 2401-7; Serrano-Garcia, C., *et al.*, ASCO Meeting Abstracts 2013; 31(15_suppl): 10510). Таким образом, необходимы дополнительные средства для преодоления мутаций устойчивости в KIT, в частности, таковых в А-петле.

[0005] Ингибиторы Kit иматиниб, сунитиниб и регорафениб являются эффективными средствами терапии GIST, хотя у большинства пациентов проявляется устойчивость к этим лекарственным средствам вследствие соматического приобретения поликлональных вторичных мутантов Kit. Отсутствие эффективности какого-либо единственного средства в отношении полного набора потенциальных вторичных мутантов с измененными АТР-связывающими карманами и А-петлей делает достижение продолжительного полного контроля заболевания на поздних стадиях у пациентов затруднительным. Для удовлетворения данной нереализованной медицинской потребности в данном документе представлены соединения, которые нацелены на широкий спектр первичных и вторичных мутантов Kit, в том числе таковых с изменениями внутри А-петли.

Краткое описание изобретения

[0006] В настоящем изобретении предусмотрены новые бензимидазольные соединения и фармацевтически приемлемые соли в качестве эффективных ингибиторов c-Kit.

[0007] Первый аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I),



и их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их основе, их стереоизомерам и таутомерам,

где

L представляет собой $-C(O)NR^5-$ или $-NR^5C(O)-$;

A представляет собой (C_6-C_{10}) арил или 5—10-членный гетероарил, где арил или гетероарил необязательно замещены одним или более R^4 ;

R^1 представляет собой H, (C_1-C_6) алкиламино или (C_1-C_6) диалкиламино;

R^2 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, $-(C(R^{6a})_2)_p-(C_3-C_7)$ циклоалкил, $-(C(R^{6a})_2)_p$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4—7-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, $-(C(R^{6a})_2)_p-(C_6-C_{10})$ арил или $-(C(R^{6a})_2)_p$ -гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом алкил необязательно замещен одним или более R^7 , при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или более R^9 ;

каждый R^3 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген или OH;

каждый R^4 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, -OH, CN, (C_3-C_7) циклоалкил, $-(C(R^{6b})_2)_q-NH_2$, $-(C(R^{6b})_2)_q-(C_1-C_6)$ алкиламино, $-(C(R^{6b})_2)_q-(C_1-C_6)$ диалкиламино, $-(C(R^{6b})_2)_q$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4—7-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, или $-(C(R^{6b})_2)_q$ -гетероарил, где гетероарил содержит 5—6-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и при этом гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещены одним или

более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино и (C₁-C₆)диалкиламино;

R⁵ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₆)галогеналкил;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

R⁷ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкокси, -OH, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино или -C(O)N(R⁸)₂;

каждый R⁸ независимо представляет собой H, (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₆)галогеналкил;

каждый R⁹ в каждом случае независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, -C(O)H, -C(O)(C₁-C₆)алкил или 5—7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -C(O)H или -C(O)(C₁-C₆)алкила, и при этом алкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкокси, -OH, (C₁-C₆)галогеналкокси, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино или (C₁-C₆)диалкиламино; и

каждый из n, p и q независимо равняется 0, 1 или 2.

[0008] Второй аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, опосредованных c-Kit. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

[0009] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу предупреждения заболевания или нарушения, опосредованных c-Kit. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

[0010] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования c-Kit. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически

приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

[0011] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, ассоциированных с ингибированием c-Kit. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

[0012] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу предупреждения заболевания или нарушения, ассоциированных с ингибированием c-Kit. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

[0013] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

[0014] Другой аспект настоящего изобретения направлен на фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

[0015] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с ингибированием c-Kit.

[0016] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в

изготовлении лекарственного препарата для предупреждения заболевания, ассоциированного с ингибированием c-Kit.

[0017] Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в лечении заболевания, ассоциированного с ингибированием c-Kit.

[0018] Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в предупреждении заболевания, ассоциированного с ингибированием c-Kit.

[0019] Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способы лечения или предупреждения заболевания или нарушения, ассоциированных с модуляцией c-Kit, в том числе рака и нарушений пролиферации клеток, рассеянного склероза, астмы, воспалительных нарушений, аллергических реакций, фиброзных нарушений и метаболических нарушений, предусматривающий введение пациенту, страдающему от по меньшей мере одного из указанных заболеваний или нарушения, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

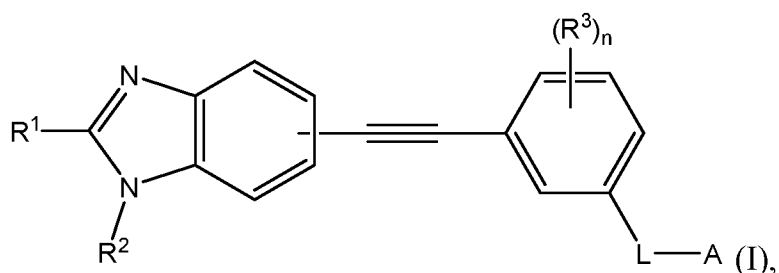
[0020] Настоящее изобретение предусматривает ингибиторы c-Kit, которые представляют собой терапевтические средства в лечении заболеваний, таких как рак и нарушения пролиферации клеток, рассеянный склероз, астма, воспалительные нарушения, аллергические реакции, фиброзные нарушения и метаболические нарушения.

[0021] Настоящее изобретение предусматривает средства с новыми механизмами действия в отношении ферментов c-Kit в лечении различных типов заболеваний, в том числе рака и нарушений пролиферации клеток, рассеянного склероза, астмы, мастоцитоза, воспалительных нарушений, аллергических реакций, фиброзных нарушений, аутоиммунного патогенеза и метаболических нарушений. В конечном счете, настоящее изобретение предоставляет медицинскому сообществу новую фармакологическую стратегию для лечения заболеваний и нарушений, ассоциированных с функцией c-Kit.

Подробное описание изобретения

[0022] Настоящее изобретение относится к соединениям и композициям, которые способны ингибировать активность c-Kit. Настоящее изобретение предусматривает способы лечения, предупреждения или уменьшения интенсивности заболевания или нарушения, в которых задействована c-Kit, путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера. Способы согласно настоящему изобретению можно применять в лечении множества c-Kit-зависимых заболеваний и нарушений путем ингибирования активности ферментов c-Kit. Ингибирование c-Kit обеспечивает новый подход в лечении, предупреждении или уменьшении интенсивности заболеваний, в том числе без ограничения рака и метастазов.

[0023] В первом аспекте настоящего изобретения описаны соединения формулы (I),



и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры, где A, L, R₁, R₂, R₃ и n описаны в данном документе выше.

[0024] Подробное описание настоящего изобретения изложено в прилагаемом описании ниже. Хотя при практическом осуществлении или тестировании настоящего изобретения можно применять любые способы и материалы, сходные или эквивалентные описанным в данном документе, далее будут описаны предпочтительные способы и материалы. Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа также включают множественное число, если контекст явно не требует иного. Если не указано иное, все применяемые в данном документе технические и научные термины и фразы

имеют такое же значение, которое обычно понимается специалистом средней квалификации в данной области техники. Все патенты и публикации, цитируемые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте.

Определения

[0025] В настоящем изобретении формы единственного числа относятся к обозначению одного или более чем одного (*т. е.* по меньшей мере одного) грамматического объекта формы единственного числа. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

[0026] Термин «и/или» используется в настоящем изобретении для обозначения либо «и», либо «или», если не указано иное.

[0027] Термин «необязательно замещенный» означает, что данный химический фрагмент (*например*, алкильная группа) может быть (но необязательно) связанным с другими заместителями (*например*, гетероатомами). Например, алкильная группа, которая является необязательно замещенной, может представлять собой полностью насыщенную алкильную цепь (*т. е.* чистый углеводород). В качестве альтернативы, одна и та же замещенная алкильная группа может иметь заместители, отличные от водорода. Например, в любой точке вдоль цепи она может быть связана с атомом галогена, гидроксильной группой или любым другим заместителем, описанным в данном документе. Таким образом, термин «необязательно замещенный» означает, что данный химический фрагмент потенциально содержит другие функциональные группы, но необязательно содержит какие-либо дополнительные функциональные группы. Подходящие заместители, используемые в необязательной замене описанных групп, включают без ограничения галоген, оксо, -ОН, -CN, -COOH, -CH₂CN, -O-(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси, -O-(C₂-C₆)алкенил, -O-(C₂-C₆)алкинил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, -ОН, -OR(O)(ОН)₂, -OC(O)(C₁-C₆)алкил, -C(O)(C₁-C₆)алкил, -OC(O)O(C₁-C₆)алкил, -NH₂, -NH((C₁-C₆)алкил), -N((C₁-C₆)алкил)₂, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH(C₁-C₆)алкил, -S(O)₂(C₁-C₆)алкил, -S(O)NH(C₁-C₆)алкил и S(O)N((C₁-C₆)алкил)₂. Заместители сами по себе могут быть необязательно замещенными.

«Необязательно замещенный», используемый в данном документе, также относится к замещенному или незамещенному, значение которого описано ниже.

[0028] Используемый в данном документе термин «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент содержат один или более подходящих заместителей, где заместители могут быть присоединены к указанной группе или фрагменту в одном или более положениях. Например, арил, замещенный циклоалкилом, может указывать на то, что циклоалкил присоединен к одному атому арила посредством связи или посредством конденсации с арилом и совместного использования двух или более общих атомов.

[0029] Если конкретно не указано иное, то термин «арил» относится к циклическим ароматическим углеводородным группам, которые содержат 1—3 ароматических кольца, в том числе моноциклическим или бициклическим группам, таким как фенил, бифенил или нафтил. При наличии двух ароматических колец (бициклические и т. д.), ароматические кольца арильной группы могут быть соединенными в одной точке (*например*, бифенил) или конденсированными (*например*, нафтил). Арильная группа может быть необязательно замещенной одним или более заместителями, *например*, от 1 до 5 заместителями, в любой точке присоединения. Иллюстративные заместители включают без ограничения -H, -галоген, -O-(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, -O-(C₂-C₆)алкенил, -O-(C₂-C₆)алкинил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆)алкил, -C(O)(C₁-C₆)алкил, -OC(O)O(C₁-C₆)алкил, NH₂, NH((C₁-C₆)алкил), N((C₁-C₆)алкил)₂, -S(O)₂-(C₁-C₆)алкил, -S(O)NH(C₁-C₆)алкил и S(O)N((C₁-C₆)алкил)₂. Заместители сами по себе могут быть необязательно замещенными. Кроме того, в случае содержания двух конденсированных колец арильные группы, определенные в данном документе, могут содержать ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Иллюстративные кольцевые системы этих арильных групп включают без ограничения фенил, бифенил, нафтил, антраценил, феналенил, фенантренил, инданил, инденил, тетрагидронафталенил, тетрагидробензоаннуленил и т. п.

[0030] Если конкретно не указано иное, то «гетероарил» означает моновалентный моноциклический ароматический радикал с 5—24 атомами в кольце или полициклический ароматический радикал, содержащий один или более гетероатомов в кольце, выбранных из N, O или S, при этом оставшиеся атомы в кольце

представляют собой С. Как определено в данном документе, гетероарил также означает бициклическую гетероароматическую группу, где гетероатом выбран из N, O или S. Ароматический радикал необязательно независимо замещен одним или более заместителями, описанными в данном документе. Примеры включают без ограничения фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазол, индазол, бензимидазолил, тиено[3,2-b]тиофен, триазолил, триазинил, имидазо[1,2-b]пиразолил, фуро[2,3-с]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, индазолил, пирроло[2,3-с]пиридинил, пирроло[3,2-с]пиридинил, пиразоло[3,4-с]пиридинил, тиено[3,2-с]пиридинил, тиено[2,3-с]пиридинил, тиено[2,3-b]пиридинил, бензотиазолил, индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тioxроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, дигидробензоксанил, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бензо[де]изохинолинил, пиридо[4,3-b][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-b]пиразинил, хиназолинил, тетразоло[1,5-a]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил, изоиндолил, пирроло[2,3-b]пиридинил, пирроло[3,4-b]пиридинил, пирроло[3,2-b]пиридинил, имидазо[5,4-b]пиридинил, пирроло[1,2-a]пиримидинил, тетрагидропирроло[1,2-a]пиримидинил, 3,4-дигидро-2Н-1λ²-пирроло[2,1-b]пиримидин, дибензо[b,d]тиофен, пиридин-2-он, фуро[3,2-с]пиридинил, фуро[2,3-с]пиридинил, 1Н-пиридо[3,4-b][1,4]тиазинил, бензооксазолил, бензоизоксазолил, фуро[2,3-b]пиридинил, бензотиофенил, 1,5-нафтиридинил, фуро[3,2-b]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинил, бензо[1,2,3]триазолил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазинил, бензо[с][1,2,5]тиадиазолил, бензо[с][1,2,5]оксадиазол, 1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2Н-пиразоло[1,5-b][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридинил, тиазоло[5,4-d]тиазолил, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-b]пирролил, 3Н-индолил и их производные. Кроме того, в случае содержания двух конденсированных колец арильные группы, определенные в данном документе, могут содержать ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Иллюстративные кольцевые системы таких гетероарильных групп включают индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил,

тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1Н-изохинолинил, 2,3-дигидробензофуран, индолинил, индолил и дигидробензоксанил.

[0031] Галоген или «гало» относится к фтору, хлору, брому или йоду.

[0032] Алкил относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 1—12 атомов углерода. Примеры (C₁-C₆)алкильных групп включают без ограничения метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

[0033] «Алкокси» относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 1—12 атомов углерода, содержащему концевой атом «О» в цепи, *т. е.* -О(алкил). Примеры алкоксигрупп включают без ограничения группы метокси, этокси, пропокси, бутокси, трет-бутокси или пентокси.

[0034] «Алкенил» относится к ненасыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 2—12 атомов углерода. «Алкенильная» группа содержит по меньшей мере одну двойную связь в цепи. Двойная связь алкенильной группы может быть неконъюгированной или конъюгированной с другой ненасыщенной группой. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, н-бутенил, изобутенил, пентенил или гексенил. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной. Алкенил, как определено в данном документе, может быть прямым или разветвленным.

[0035] «Алкинил» относится к ненасыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему 2—12 атомов углерода. «Алкинильная» группа содержит по меньшей мере одну тройную связь в цепи. Примеры алкенильных групп включают этинил, пропаргил, н-бутинил, изобутинил, пентинил или гексинил. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной.

[0036] «Циклоалкил» означает моноциклические насыщенные углеродные кольца, содержащие 3—18 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептанил, циклооктанил, норборанил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил или бицикло[2.2.2]октенил.

[0037] «Гетероциклические» или «гетероциклоалкильные» моноциклические кольца содержат углерод и гетероатомы, выбранные из кислорода, азота или серы, и они не содержат делокализованных электронов (ароматичности), совместно используемых атомами углерода или гетероатомами в кольце. Структура гетероциклоалкильного кольца может быть замещена одним или более заместителями. Заместители сами по себе могут быть необязательно замещенными. Примеры гетероциклических колец включают без ограничения оксетанил, азетадинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил-S-оксид, тиоморфолинил-S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил, оксазолидинонил и гомотропанил.

[0038] Термин «гидроксиалкил» означает алкильную группу, определенную выше, где алкильная группа замещена одной или более группами -ОН. Примеры гидроксиалкильных групп включают HO-CH_2 -, $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2$ - и $\text{CH}_3\text{-CH(OH)-}$.

[0039] Используемый в данном документе термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, определенной в данном документе, которая замещена одним или более атомами галогена. Примеры галогеналкильных групп включают без ограничения трифторметил, дифторметил, пентафторэтил, трихлорметил и т. д.

[0040] Термин «галогеналкокси», используемый в данном документе, относится к алкоксигруппе, определенной в данном документе, которая замещена одним или более атомами галогена. Примеры галогеналкильных групп включают без ограничения трифторметокси, дифторметокси, пентафторэтокси, трихлорметокси и т. д.

[0041] Термин «амин», используемый в данном документе, относится к первичному (R-NH_2 , $\text{R} \neq \text{H}$), вторичному ($\text{R}_2\text{-NH}$, $\text{R}_2 \neq \text{H}$) и третичному ($\text{R}_3\text{-N}$, $\text{R} \neq \text{H}$) амину. Предполагается, что замещенный амин означает амин, где по меньшей мере один из атомов водорода был заменен заместителем.

[0042] Используемый в данном документе термин «амино» означает заместитель, содержащий по меньшей мере один атом азота. Конкретно, NH_2 , -

NH(алкил) или алкиламино, -N(алкил)₂ или диалкиламино, амид-, карбамид-, мочевины и сульфамидные заместители включены в термин «амино».

[0043] Термин «алкиламино», используемый в данном документе, относится к аминной группе или NH₂-группе, где один из атомов водорода был заменен алкильной группой, определенной в данном документе выше, *т. е.*, -NH(алкил). Примеры алкиламиногрупп включают без ограничения метиламино (*т. е.*, -NH(CH₃)), этиламино, пропиламино, изопропиламино, н-бутиламино, втор-бутиламино, трет-бутиламино и т. д.

[0044] Термин «диалкиламино», используемый в данном документе, относится к аминной группе или NH₂-группе, где оба атома водорода были заменены алкильными группами, определенными в данном документе выше, *т. е.*, -N(алкил)₂. Алкильные группы на аминных группах могут представлять собой одинаковые или разные алкильные группы. Примеры алкиламиногрупп включают без ограничения диметиламино (*т. е.*, -N(CH₃)₂), диэтиламино, дипропиламино, диизопропиламино, ди-н-бутиламино, ди-втор-бутиламино, ди-трет-бутиламино, метил(этил)амино, метил(бутиламино) и т. д.

[0045] Термин «оксо», используемый в данном документе, относится к группе «=O».

[0046] Термин «сольват» относится к комплексу с переменным стехиометрическим соотношением, образованному растворенным веществом и растворителем. Такие растворители для целей настоящего изобретения не могут препятствовать биологической активности растворенного вещества. Примеры подходящих растворителей включают без ограничения воду, MeOH, EtOH и AcOH. Сольваты, где вода представляет собой молекулу растворителя, обычно называют гидратами. Гидраты включают составы, содержащие стехиометрические количества воды, а также составы, содержащие переменные количества воды.

[0047] Термин «изомер» относится к соединениям, которые имеют одинаковый состав и молекулярную массу, но отличаются физическими и/или химическими свойствами. Структурное отличие может заключаться в структуре (геометрические изомеры) или в способности вращать плоскость поляризованного света (стереоизомеры). Что касается стереоизомеров, соединения формулы (I) могут содержать один или более асимметрических атомов углерода и могут существовать в

виде рацематов, рацемических смесей и в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров.

[0048] Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество раскрытого соединения и фармацевтически приемлемый носитель. Иллюстративные «фармацевтически приемлемые соли» включают, *например*, растворимые в воде и нерастворимые в воде соли, например, ацетат, амсонат (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензонат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, кальция, эдетат кальция, камсилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавурилат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, фумерат, фиунарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанитат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, магния, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, аммониевую соль N-метилклокамина, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эйнбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, паратолуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валератные соли.

[0049] «Пациент» или «субъект» представляют собой млекопитающее, *например*, человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или примата, отличного от человека, например, обезьяну, шимпанзе, бабуина или макака-резуса.

[0050] «Эффективное количество» при использовании применительно к соединению представляет собой количество, эффективное для лечения или предупреждения заболевания у субъекта, описанного в данном документе.

[0051] Термин «носитель», используемый в настоящем изобретении, охватывает носители, вспомогательные вещества и разбавители и означает материал, композицию или среду-носитель, например, жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или материал для инкапсулирования, используемый в переносе или транспортировке фармацевтического средства из одного органа или части тела к другому органу или части тела субъекта.

[0052] Используемое в данном документе выражение «лечение» или «лечить» описывает обращение и уход за пациентом с целью способствованию регрессии, подавления или противодействия заболеванию, состоянию или нарушению, и включает введение соединения согласно настоящему изобретению (*т. е.*, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства на его основе, его метаболита, полиморфа или сольвата) для того, чтобы способствовать регрессии заболевания, состояния или нарушения, устранения заболевания, состояния или нарушения или подавления прогрессирования заболевания, состояния или нарушения.

[0053] Соединение согласно настоящему изобретению (*т. е.* соединение формулы (I)) или его фармацевтически приемлемая соль, пролекарство на его основе, его метаболит, полиморф или сольват также можно применять для предупреждения заболевания, состояния или нарушения или одного или более симптомов данного заболевания, состояния или нарушения. Как используется в данном документе, «предупреждение» или «предупреждать» описывает уменьшение или устранение появления симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения.

[0054] Термин «нарушение» используется в настоящем изобретении для обозначения, и он используется взаимозаменяемо с терминами состояние или заболевание, если не указано иное.

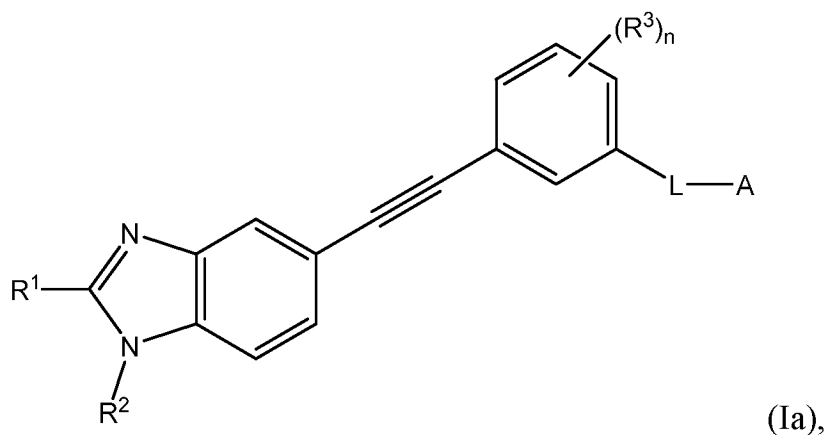
[0055] Термин «вводить», «осуществление введения» или «введение», используемые в настоящем изобретении, обозначает либо непосредственно осуществление введения раскрытого соединения или фармацевтически приемлемой соли раскрытого соединения или композиции субъекту, либо осуществление введения производного пролекарства на его основе или аналога соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения или композиции субъекту, которые могут образовывать эквивалентное количество активного соединения в организме субъекта.

[0056] Термин «пролекарство», используемый в настоящем изобретении, означает соединение, которое является преобразуемым *in vivo* посредством метаболических средств (*например*, посредством гидролиза) в раскрытое соединения.

[0057] Настоящее изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их

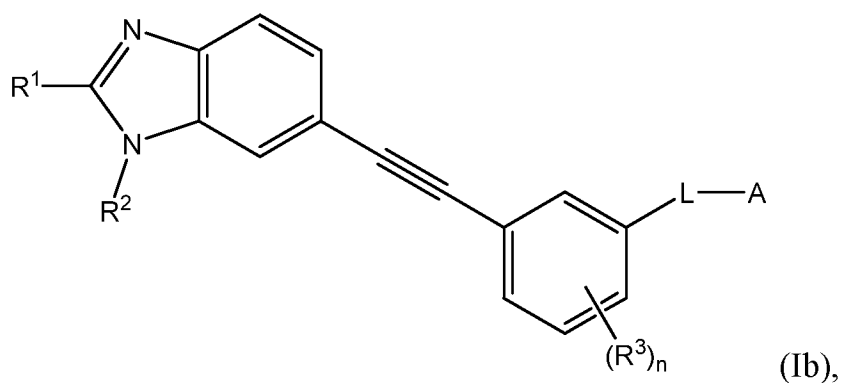
основе, их стереоизомерам или таутомерам, способным к ингибированию c-Kit, которые являются пригодными для лечения заболеваний и нарушений, ассоциированных с модуляцией фермента c-Kit. Настоящее изобретение дополнительно относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их основе, их стереоизомерам или таутомерам, которые являются пригодными для ингибирования c-Kit.

[0058] В одном варианте осуществления соединения формулы (I) характеризуются структурой формулы (Ia),



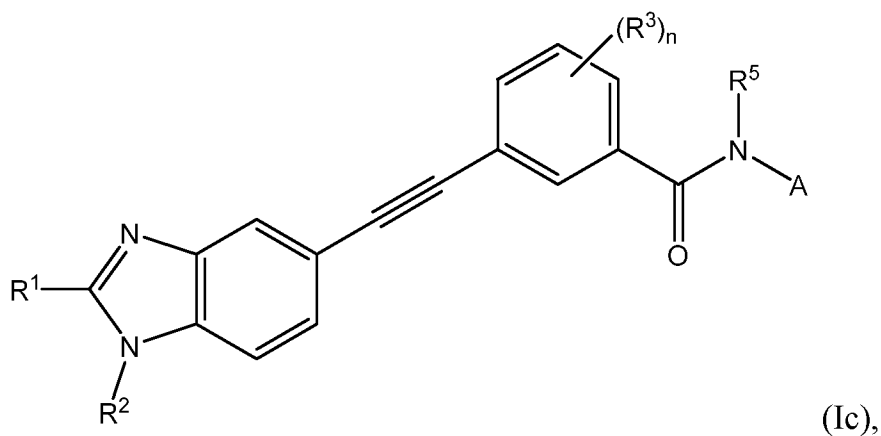
и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

[0059] В другом варианте осуществления соединения формулы (I) характеризуются структурой формулы (Ib),



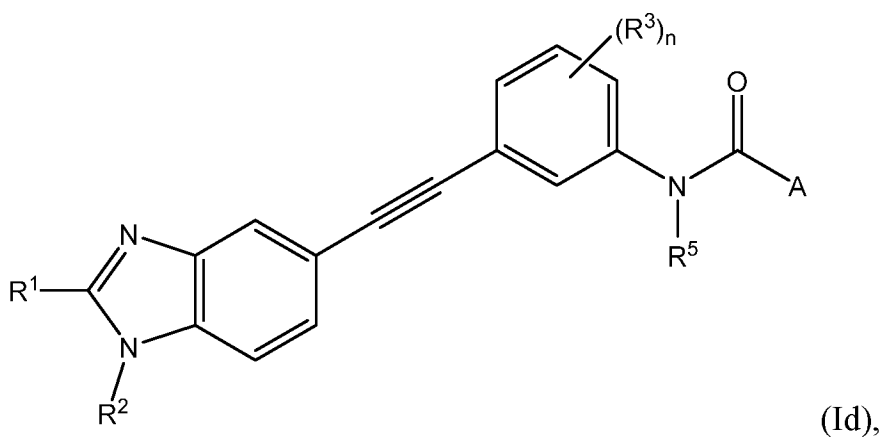
и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

[0060] В другом варианте осуществления соединения формулы (I) характеризуются структурой формулы (Ic),



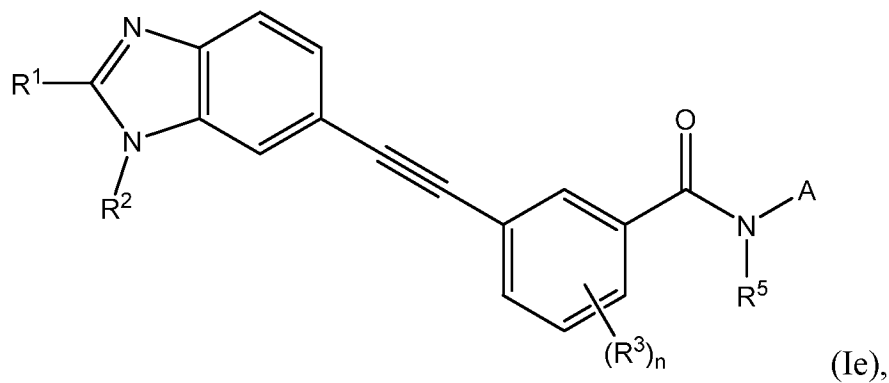
и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

[0061] В другом варианте осуществления соединения формулы (I) характеризуются структурой формулы (Id),



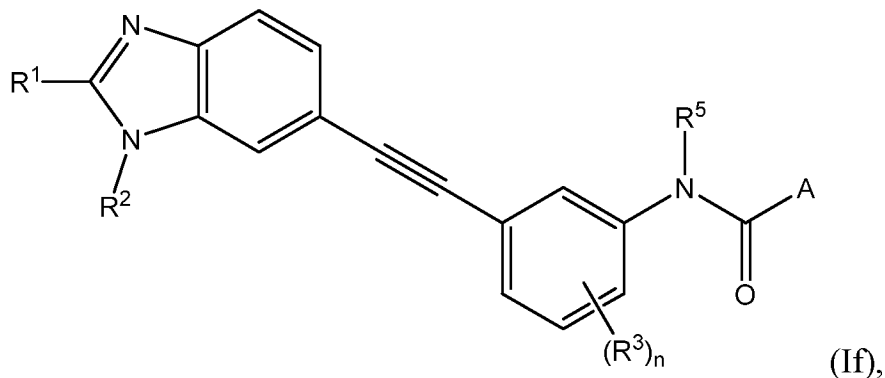
и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

[0062] В другом варианте осуществления соединения формулы (I) характеризуются структурой формулы (Ie),



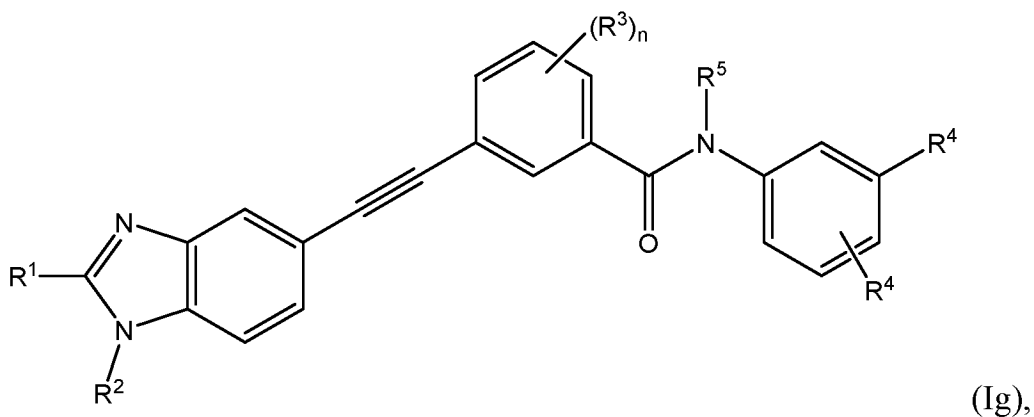
и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

[0063] В другом варианте осуществления соединения формулы (I) характеризуются структурой формулы (If),



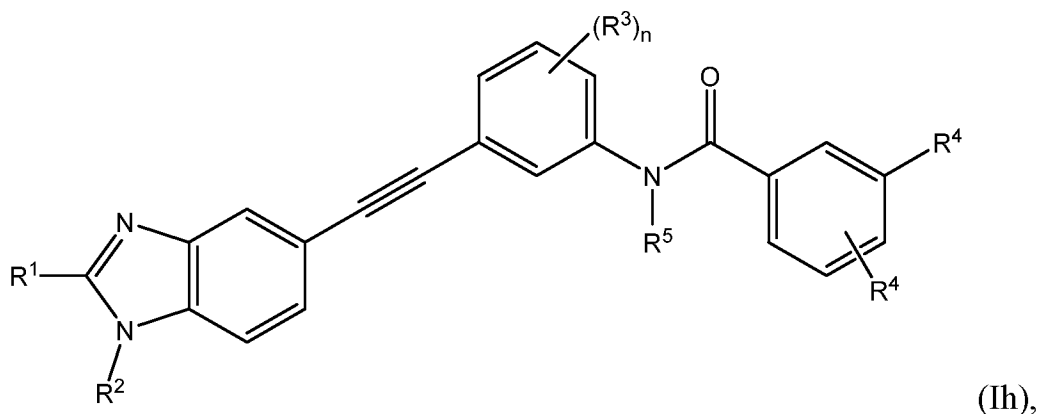
и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

[0064] В другом варианте осуществления соединения формулы (I) характеризуются структурой формулы (Ig),



и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

[0065] В другом варианте осуществления соединения формулы (I) характеризуются структурой формулы (Ih),



и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

[0066] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул А представляет собой C_{6–10}арил. В другом варианте осуществления А представляет собой 5- или 6-членный гетероарил. В еще одном варианте осуществления А представляет собой 6-членный арил. В другом варианте осуществления А представляет собой 6-членный гетероарил. В еще одном варианте осуществления А представляет собой фенил. В дополнительном варианте осуществления А представляет собой пиридинил.

[0067] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул L представляет собой –C(O)NR⁵–. В другом варианте осуществления L представляет собой –C(O)NH–.

[0068] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул L представляет собой –NR⁵C(O)–. В другом варианте осуществления L представляет собой –NHC(O)–.

[0069] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R¹ представляет собой H, (C₁–C₃)алкиламино или (C₁–C₃)диалкиламино. В другом варианте осуществления R¹ представляет собой H, (C₁–C₂)алкиламино или (C₁–C₂)диалкиламино. В другом варианте осуществления R¹ представляет собой (C₁–C₂)алкиламино или (C₁–C₂)диалкиламино. В другом варианте осуществления R¹ представляет собой H.

[0070] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R² представляет собой H, (C₁–C₄)алкил, –(C(R^{6a})₂)_p–(C₃–C₇)циклоалкил, –(C(R^{6a})₂)_p–

гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4—7-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, $-(C(R^{6a})_2)_p-(C_6-C_{10})$ арил или $-(C(R^{6a})_2)_p$ -гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом алкил необязательно замещен одним - четырьмя R^7 , при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещены одним - четырьмя R^9 . В другом варианте осуществления R^2 представляет собой (C_1-C_4) алкил, $-(C(R^{6a})_2)_p-(C_3-C_7)$ циклоалкил, $-(C(R^{6a})_2)_p$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4—7-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, $-(C(R^{6a})_2)_p-(C_6-C_{10})$ арил или $-(C(R^{6a})_2)_p$ -гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом алкил необязательно замещен одним или более R^7 , при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или более R^9 . В другом варианте осуществления R^2 представляет собой H или (C_1-C_4) алкил, необязательно замещенный одним или более R^7 . В другом варианте осуществления R^2 представляет собой H, $-(C(R^{6a})_2)_p-(C_3-C_7)$ циклоалкил, $-(C(R^{6a})_2)_p$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4—7-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, $-(C(R^{6a})_2)_p-(C_6-C_{10})$ арил или $-(C(R^{6a})_2)_p$ -гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или более R^9 .

[0071] В другом варианте осуществления R^2 представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_7)$ циклоалкил, $-(CH_2)_p$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4—7-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, $-(CH_2)_p-(C_6-C_{10})$ арил или $-(CH_2)_p$ -гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом алкил необязательно замещен одним или более R^7 , где циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или более R^9 .

[0072] В другом варианте осуществления R^2 представляет собой H, (C_1-C_4) алкил, $-(CH_2)_p-(C_3-C_7)$ циклоалкил, $-(CH_2)_p$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4—7-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, $-(CH_2)_p-(C_6-C_{10})$ арил или $-(CH_2)_p$ -гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом алкил необязательно замещен

одним - четырьмя R^7 , при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещены одним - четырьмя R^9 .

[0073] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул каждый R^3 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_1-C_3) галогеналкокси, галоген или ОН. В другом варианте осуществления каждый R^3 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_3) галогеналкил или (C_1-C_3) галогеналкокси. В другом варианте осуществления каждый R^3 в каждом случае независимо представляет собой галоген или ОН. В другом варианте осуществления каждый R^3 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) алкокси, галоген или ОН. В другом варианте осуществления каждый R^3 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_3) галогеналкил, (C_1-C_3) галогеналкокси, галоген или ОН. В другом варианте осуществления каждый R^3 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) алкокси или галоген. В другом варианте осуществления каждый R^3 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_3) алкил или галоген. В другом варианте осуществления каждый R^3 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_2) алкил или галоген.

[0074] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул каждый R^4 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_1-C_3) галогеналкокси, галоген, -ОН, CN, (C_3-C_7) циклоалкил, $-(C(R^{6b})_2)_q-NH_2$, $-(C(R^{6b})_2)_q-(C_1-C_6)$ алкиламино, $-(C(R^{6b})_2)_q-(C_1-C_6)$ диалкиламино, $-(C(R^{6b})_2)_q$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4—7-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, или $-(C(R^{6b})_2)_q$ -гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O, и S, и при этом гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, -NH₂, (C_1-C_6) алкиламино и (C_1-C_6) диалкиламино. В другом варианте осуществления каждый R^4 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_3) галогеналкил, (C_1-C_3) галогеналкокси, галоген, -ОН, CN, (C_3-C_7) циклоалкил, $-(C(R^{6b})_2)_q-NH_2$, $-(C(R^{6b})_2)_q-(C_1-C_6)$ алкиламино, $-(C(R^{6b})_2)_q-(C_1-C_6)$ диалкиламино, $-(C(R^{6b})_2)_q$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4—7-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, или $-(C(R^{6b})_2)_q$ -гетероарил,

где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и при этом гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещены одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино и (C₁-C₆)диалкиламино.

[0075] В другом варианте осуществления каждый R⁴ в каждом случае независимо представляет собой (C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₃)галогеналкокси, галоген, CN, (C₃-C₇)циклоалкил, -(C(R^{6b})₂)_q-NH₂, -(C(R^{6b})₂)_q-(C₁-C₆)алкиламино, -(C(R^{6b})₂)_q-(C₁-C₆)диалкиламино, -(C(R^{6b})₂)_q-гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4—7-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, или -(C(R^{6b})₂)_q-гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и при этом гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещены одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино и (C₁-C₆)диалкиламино.

[0076] В другом варианте осуществления каждый R⁴ в каждом случае независимо представляет собой (C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₃)галогеналкокси, галоген, CN, (C₃-C₇)циклоалкил, -(C(R^{6b})₂)_q-NH₂, -(C(R^{6b})₂)_q-(C₁-C₆)алкиламино, -(C(R^{6b})₂)_q-(C₁-C₆)диалкиламино, -(C(R^{6b})₂)_q-гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4—7-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, или -(C(R^{6b})₂)_q-гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и при этом гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещены одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино и (C₁-C₆)диалкиламино.

[0077] В другом варианте осуществления каждый R⁴ в каждом случае независимо представляет собой (C₁-C₃)галогеналкокси, CN, (C₃-C₇)циклоалкил, -(C(R^{6b})₂)_q-NH₂, -(C(R^{6b})₂)_q-(C₁-C₆)алкиламино, -(C(R^{6b})₂)_q-(C₁-C₆)диалкиламино, -(C(R^{6b})₂)_q-гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4—7-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, или -(C(R^{6b})₂)_q-гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и при этом гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещены одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино и (C₁-C₆)диалкиламино. В другом варианте осуществления каждый R⁴ в каждом случае независимо представляет собой (C₁-C₃)галогеналкокси, CN, (C₃-

C_7)циклоалкил, $-(CH_2)_q-NH_2$, $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ алкиламино, $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ диалкиламино, $-(CH_2)_q$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4—7-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, или $-(CH_2)_q$ -гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и при этом гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещены одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино и (C_1-C_6) диалкиламино.

[0078] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^5 представляет собой H, (C_1-C_3) алкил или (C_1-C_3) галогеналкил. В другом варианте осуществления R^5 представляет собой (C_1-C_3) алкил или (C_1-C_3) галогеналкил. В другом варианте осуществления R^5 представляет собой H или (C_1-C_3) алкил. В другом варианте осуществления R^5 представляет собой H, метил, этил, н-пропил или изопропил. В другом варианте осуществления R^5 представляет собой H, метил или этил. В другом варианте осуществления R^5 представляет собой метил или этил. В другом варианте осуществления R^5 представляет собой H.

[0079] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^{6a} представляет собой H или (C_1-C_3) алкил. В другом варианте осуществления R^{6a} представляет собой H или (C_1-C_2) алкил. В другом варианте осуществления R^{6a} представляет собой (C_1-C_3) алкил. В другом варианте осуществления R^{6a} представляет собой H.

[0080] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^{6b} представляет собой H или (C_1-C_3) алкил. В другом варианте осуществления R^{6b} представляет собой H или (C_1-C_2) алкил. В другом варианте осуществления R^{6b} представляет собой (C_1-C_3) алкил. В другом варианте осуществления R^{6b} представляет собой H.

[0081] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^7 представляет собой (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_3) галогеналкокси, $-OH$, $-NH_2$, (C_1-C_3) алкиламино, (C_1-C_3) диалкиламино или $-C(O)N(R^8)_2$. В другом варианте осуществления R^7 представляет собой (C_1-C_3) алкокси, $-OH$, $-NH_2$, (C_1-C_3) алкиламино, (C_1-C_3) диалкиламино или $-C(O)N(R^8)_2$. В другом варианте осуществления R^7 представляет собой (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_3) алкиламино, (C_1-C_3) диалкиламино или -

$C(O)N(R^8)_2$. В другом варианте осуществления R^7 представляет собой (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_3) диалкиламино или $-C(O)N(R^8)_2$.

[0082] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^8 независимо представляет собой H, (C_1-C_3) алкил или (C_1-C_3) галогеналкил. В другом варианте осуществления R^8 представляет собой (C_1-C_3) алкил или (C_1-C_3) галогеналкил. В другом варианте осуществления R^8 представляет собой H или (C_1-C_3) алкил. В другом варианте осуществления R^8 представляет собой H, метил, этил, н-пропил или изопропил. В другом варианте осуществления R^8 представляет собой метил или этил. В другом варианте осуществления R^8 представляет собой H. В другом варианте осуществления R^8 представляет собой H, метил или этил.

[0083] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул каждый R^9 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_3) алкил, (C_1-C_3) галогеналкил, $-C(O)H$, $-C(O)(C_1-C_3)$ алкил или 5—7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-C(O)H$ или $-C(O)(C_1-C_6)$ алкила, и при этом алкил необязательно замещен одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкокси, $-OH$, (C_1-C_6) галогеналкокси, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино или (C_1-C_6) диалкиламино.

[0084] В другом варианте осуществления каждый R^9 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_3) алкил, $-C(O)(C_1-C_3)$ алкил или 5—7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-C(O)H$ или $-C(O)(C_1-C_6)$ алкила, и при этом алкил необязательно замещен одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкокси, $-OH$, (C_1-C_6) галогеналкокси, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино или (C_1-C_6) диалкиламино. В другом варианте осуществления каждый R^9 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_3) алкил или 5—7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-C(O)H$ или $-C(O)(C_1-C_6)$ алкила, и при этом алкил необязательно замещен одним - четырьмя

заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкокси, -ОН, (C₁-C₆)галогеналкокси, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино или (C₁-C₆)диалкиламино.

[0085] В другом варианте осуществления каждый R⁹ в каждом случае независимо представляет собой (C₁-C₃)алкил или 5—7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -C(O)H или -C(O)(C₁-C₆)алкила, и при этом алкил необязательно замещен одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкокси, -ОН или (C₁-C₆)диалкиламино.

[0086] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул n равняется 0, 1 или 2. В другом варианте осуществления n равняется 0 или 1. В другом варианте осуществления n равняется 1 или 2. В еще одном варианте осуществления n равняется 0. В еще одном варианте осуществления n равняется 1. В другом варианте осуществления n равняется 2.

[0087] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул r равняется 0, 1 или 2. В другом варианте осуществления r равняется 0 или 1. В другом варианте осуществления r равняется 1 или 2. В еще одном варианте осуществления r равняется 0. В другом варианте осуществления r равняется 1. В другом варианте осуществления r равняется 2.

[0088] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул q равняется 0, 1 или 2. В другом варианте осуществления q равняется 0 или 1. В другом варианте осуществления q равняется 1 или 2. В еще одном варианте осуществления q равняется 0. В другом варианте осуществления q равняется 1. В другом варианте осуществления q равняется 2.

[0089] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул L представляет собой -C(O)NR⁵-.

[0090] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул L представляет собой -NR⁵C(O)-.

[0091] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R³ представляет собой (C₁-C₆)алкил или галоген.

[0092] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^3 представляет собой метил или F.

[0093] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^3 представляет собой метил.

[0094] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^1 представляет собой H.

[0095] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул A представляет собой (C₆-C₁₀)арил, необязательно замещенный одним или двумя R^4 .

[0096] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул A представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или двумя R^4 .

[0097] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул A представляет собой фенил или пиридинил, необязательно замещенные одним или двумя R^4 .

[0098] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул A представляет собой фенил или пиридинил, замещенные одним R^4 .

[0099] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул A представляет собой фенил или пиридинил, замещенные двумя R^4 .

[00100] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^5 представляет собой H.

[00101] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул n равняется 0.

[00102] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул n равняется 1.

[00103] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул A представляет собой фенил или пиридинил, замещенные одним R^4 , и R^4 представляет собой CF₃ или циклопропил.

[00104] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул А представляет собой фенил или пиридинил, замещенные двумя R^4 , и по меньшей мере один R^4 представляет собой CF_3 .

[00105] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул n равняется 1, и R^3 представляет собой метил.

[00106] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^1 представляет собой H.

[00107] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул один R^4 представляет собой (C_1-C_6) галогеналкил, и другой R^4 представляет собой CN, $-(CH_2)-(C_1-C_6)$ диалкиламино, $-$ гетероциклоалкил или $-(CH_2)$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4—7-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более (C_1-C_3) алкилами.

[00108] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул одним R^4 представляет собой CF_3 , и другой R^4 представляет собой CN, $-(CH_2)-(C_1-C_6)$ диалкиламино, $-$ гетероциклоалкил или $-(CH_2)$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4—7-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более (C_1-C_3) алкилами.

[00109] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул один R^4 представляет собой CF_3 , и другой R^4 представляет собой CN, $-(CH_2)-N(CH_3)_2$, пиперазинил, $-(CH_2)$ -пиперазинил, $-(CH_2)$ -морфолинил или $-(CH_2)$ -пирролидинил, где пиперазинил, морфолино или пирролидинил необязательно замещены одним или более (C_1-C_3) алкилами.

[00110] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул один R^2 представляет собой (C_1-C_6) алкил или $-(C(R^{6b})_2)_q$ -гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и замещен одним - двумя (C_1-C_6) алкилами.

[00111] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул один R^2 представляет собой CH_3 или гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное

кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и замещен одним - двумя (C_1 - C_6)алкилами.

[00112] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул один R^2 представляет собой CH_3 или пиразолил, замещенные одним - двумя (C_1 - C_6)алкилами.

[00113] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^4 представляет собой (C_1 - C_6)галогеналкил.

[00114] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^4 представляет собой CF_3 .

[00115] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул n равняется 1, R^3 представляет собой метил, R^1 представляет собой H, и R^2 представляет собой H; CH_3 ; CH_2CH_3 ; $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$; $-(CH_2)_3N(CH_3)_2$; $-CH_2C(O)NH(CH_3)$; $-(CH_2)_2$ морфолинил; $-(CH_2)_2OCH_3$; пиперидинил, замещенный метилом; фенил, необязательно замещенный 4-метилпиперазином; $-CH_2$ -пиридинил; циклопропил; триазолил, замещенный метилом; или имидазолил, замещенный метилом или N-метилпиперидинилом.

[00116] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул n равняется 1, и R^3 представляет собой метил, R^1 представляет собой пиразолил, необязательно замещенный метилом; $-(CH_2)_2OH$; $-(CH_2)_2OCH_3$; $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$; $-(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$; морфолинил или пиперидинил, необязательно замещенный метилом или $-C(O)H$.

[00117] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул n равняется 0 или 1, и R^3 представляет собой F, R^1 представляет собой пиразолил, необязательно замещенный метилом.

[00118] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул n равняется 1, R^3 представляет собой метил, R^1 представляет собой NH_2 , и R^2 представляет собой H.

[00119] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул L представляет собой $-C(O)NR^5-$, и A представляет собой (C_6 - C_{10})арил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 . В другом варианте осуществления L представляет

соединением $-C(O)NR^5-$, А представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 , и R_1 представляет собой Н. В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, А представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 , R_1 представляет собой Н, и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил или галоген. В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, А представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 , R_1 представляет собой Н, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил или галоген, и n равняется 1. В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, А представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 , R_1 представляет собой Н, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил или галоген, n равняется 1, и R^5 представляет собой Н. В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, А представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 , R_1 представляет собой Н, и n равняется 0. В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, А представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 , R_1 представляет собой Н, n равняется 0, и R^5 представляет собой Н.

[00120] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул L представляет собой $-C(O)NR^5-$, и А представляет собой 5—10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 . В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, А представляет собой 5—10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 , и R_1 представляет собой Н. В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, А представляет собой 5—10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 , R_1 представляет собой Н, и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил или галоген. В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, А представляет собой 5—10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 , R_1 представляет собой Н, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил или галоген, и n равняется 1. В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, А представляет собой 5—10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 , R_1 представляет собой Н, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил или галоген, n равняется 1, и R^5 представляет собой Н. В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, А представляет собой 5—10-членный гетероарил, необязательно

замещенный одним - четырьмя R^4 , R_1 представляет собой H, и n равняется 0. В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, A представляет собой 5—10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 , R_1 представляет собой H, n равняется 0, и R^5 представляет собой H.

[00121] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул L представляет собой $-NR^5C(O)-$, и A представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 . В другом варианте осуществления L представляет собой $-NR^5C(O)-$, A представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 , и R_1 представляет собой H. В другом варианте осуществления L представляет собой $-NR^5C(O)-$, A представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 , R_1 представляет собой H, и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил или галоген. В другом варианте осуществления L представляет собой $-NR^5C(O)-$, A представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 , R_1 представляет собой H. R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил или галоген, и n равняется 1. В другом варианте осуществления L представляет собой $-NR^5C(O)-$, A представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 , R_1 представляет собой H. R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил или галоген, n равняется 1, и R^5 представляет собой H. В другом варианте осуществления L представляет собой $-NR^5C(O)-$, A представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 , R_1 представляет собой H, и n равняется 0. В другом варианте осуществления L представляет собой $-NR^5C(O)-$, A представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 , R_1 представляет собой H, n равняется 0, и R^5 представляет собой H.

[00122] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул L представляет собой $-NR^5C(O)-$, и A представляет собой 5—10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 . В другом варианте осуществления L представляет собой $-NR^5C(O)-$, A представляет собой 5—10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 , и R_1 представляет собой H. В другом варианте осуществления L представляет собой $-NR^5C(O)-$, A представляет собой 5—10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 , R_1 представляет собой H, и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил или галоген. В другом варианте осуществления L представляет собой $-NR^5C(O)-$, A представляет собой 5—

10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 , R_1 представляет собой H, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил или галоген, n равняется 1. В другом варианте осуществления L представляет собой $-NR^5C(O)-$, A представляет собой 5—10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 , R_1 представляет собой H, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил или галоген, n равняется 1, и R^5 представляет собой H. В другом варианте осуществления L представляет собой $-NR^5C(O)-$, A представляет собой 5—10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 , R_1 представляет собой H, и n равняется 0. В другом варианте осуществления L представляет собой $-NR^5C(O)-$, A представляет собой 5—10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним - четырьмя R^4 , R_1 представляет собой H, n равняется 0, и R^5 представляет собой H.

[00123] Неограничивающие иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению включают

4-метил-3-((1-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-1**);

3-((1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-2**);

3-((1-(2-(диметиламино)этил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-3**);

3-((1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-4**);

4-метил-3-((1-(2-морфолиноэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-5**);

3-((1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-6**);

3-((1-этил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-7**);

4-метил-3-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-8**);

3-((2-амино-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-10**);

4-метил-3-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-11**);

4-метил-3-((1-(пиридин-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-12**);

3-((1-циклопропил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-13**);

4-метил-3-((1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-14**);

4-метил-3-((1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-15**);

4-метил-3-((1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-17**);

N-(4-метил-3-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)фенил)-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)бензамид (**I-18**);

4-метил-3-((1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-19**);

4-метил-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-20**);

4-метил-3-((1-фенил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-21**);

4-метил-3-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)бензамид (**I-22**);

4-метил-3-((1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-23**);

4-метил-3-((1-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-24**);

3-((1-(1-(1-формилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-25**);

4-метил-3-((1-(1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-26**);

4-метил-3-((1-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-27**);

N-(3-циклопропилфенил)-4-метил-3-((1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)бензамид (**I-28**);

4-метил-3-((1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(пирролидин-1-илметил)-3-(трифторметил)фенил)бензамид (**I-29**);

4-метил-3-((1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(пирролидин-1-илметил)-3-(трифторметил)фенил)бензамид (**I-30**);

3-((1-(1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-31**);

3-((1-(1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-32**);

4-метил-3-((1-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-33**);

4-метил-3-((1-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-34**);

3-((1-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-35**);

N-(4-метил-3-((1-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (**I-36**);

N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-4-метил-3-((1-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)бензамид (**I-37**);

N-(3-((1-(1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (**I-38**);

N-(3-((1-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (**I-39**);

N-(3-((1-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (**I-40**);

N-(3-((1-(1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (**I-41**);

N-(3-((1-(1-(2-(диэтиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (**I-42**);

N-(3-((1-(1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (**I-43**);

N-(4-метил-3-((1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (**I-44**);

N-(4-метил-3-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (**I-45**);

N-(4-метил-3-((1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)фенил)-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)бензамид (**I-46**);

N-(4-метил-3-((1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(пирролидин-1-илметил)-3-(трифторметил)бензамид (**I-47**);

N-(4-метил-3-((1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(морфолинометил)-3-(трифторметил)бензамид (**I-48**);

N-(3-((1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (**I-49**);

3-((1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-50**);

4-фтор-3-((1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид); (**I-51**) и

N-(4-фтор-3-((1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (**I-52**).

[00124] В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения формулы (I) представляют собой энантиомеры. В некоторых вариантах осуществления соединения представляют собой (*S*)-энантиомер. В других вариантах осуществления соединения представляют собой (*R*)-энантиомер. В еще одних вариантах осуществления соединения формулы (I) могут представлять собой (+)- или (-)-энантиомеры.

[00125] Следует понимать, что все изомерные формы включены в настоящее изобретение, включая их смеси. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может находиться в *E*- или *Z*-конфигурации. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь *цис*- или *транс*-конфигурацию. Предполагается, что все таутомерные формы также включены.

[00126] Соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и пролекарства на их основе могут существовать в их таутомерной форме (например, в виде амида или иминоэфира). Все такие таутомерные формы предусмотрены в данном документе как часть настоящего изобретения.

[00127] Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать асимметрические или хиральные центры и, следовательно, существовать в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений согласно настоящему изобретению, а также их смеси, в том числе рацемические смеси, образуют часть настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение согласно настоящему изобретению включает двойную связь или конденсированное кольцо, то как *цис*-, так и *транс*-формы, а также смеси находятся в пределах объема настоящего изобретения. Каждое соединение, раскрытое в данном документе, включает все энантиомеры, которые соответствуют общей структуре соединения. Соединения могут находиться в рацемически или энантиомерно чистой форме или любой другой форме в отношении стереохимии. Результаты анализа могут отражать данные, собранные для рацемической формы, энантиомерно чистой формы или любой другой формы в отношении стереохимии.

[00128] Диастереомерные смеси можно разделить на их отдельные диастереомеры на основании их физических химических отличий с помощью способов, хорошо известных специалистам в данной области техники, таких как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделять путем преобразования энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем осуществления реакции с соответствующим оптически активным соединением (*например*, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорид кислоты Мошера), разделения диастереомеров и превращения (*например*, посредством гидролиза) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Также, некоторые из соединений согласно настоящему изобретению могут представлять собой атропизомеры (*например*, замещенные биарилы) и рассматриваться как часть настоящего изобретения. Энантиомеры также можно разделять с помощью хиральной колонки для HPLC.

[00129] Также возможно, что соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы находятся в пределах объема настоящего изобретения. Также, например, все кето-енольные и имин-енаминовые формы включены в настоящее изобретение.

[00130] Все стереоизомеры (*например*, геометрические изомеры, оптические изомеры и т. п.) соединений согласно настоящему изобретению (в том числе таковые соли, сольватов, сложных эфиров и пролекарств на основе соединений, а также соли, сольваты и сложные эфиры пролекарств), как, например, таковые, которые могут существовать из-за присутствия асимметрических атомов углерода на различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметрических атомов углерода), ротамерные формы, атропизомеры и диастереомерные формы, рассматриваются в пределах объема настоящего изобретения, как и позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). (Например, если соединение формулы (I) включает двойную связь или конденсированное кольцо, как цис-, так и транс-формы, а также смеси находятся в пределах объема настоящего изобретения. Также, например, все кето-енольные и имин-енаминовые формы соединений включены в настоящее изобретение.) Отдельные стереоизомеры соединений согласно настоящему изобретению могут, например, практически не содержать других изомеров или могут быть смешаны, например, в виде

рацематов или со всеми другими, или другими выбранными стереоизомерами. Хиральные центры согласно настоящему изобретению могут иметь S- или R-конфигурацию, как определено в рекомендациях IUPAC 1974 года. Предполагается, что применение терминов «соль», «сольват», «сложный эфир», «пролекарство» и т. п. относится в равной степени к соли, сольвату, сложному эфиру и пролекарству на основе энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов или пролекарств на основе соединений согласно настоящему изобретению.

[00131] Соединения формулы (I) могут образовывать соли, которые также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Ссылка на соединение формулы в данном документе рассматривается как включающая ссылку на его соли, если не указано иное.

[00132] Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются модуляторами c-Kit. В одном варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению представляют собой ингибиторы c-Kit.

[00133] Настоящее изобретение направлено на соединения, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры или таутомеры и фармацевтические композиции, содержащие одно или более соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры или таутомеры.

Способ синтеза соединений

[00134] Соединения согласно настоящему изобретению можно получать с помощью ряда способов, в том числе стандартных способов химии. Подходящие пути синтеза приведены на схемах, представленных ниже.

[00135] Соединения формулы (I) можно получать с помощью способов органического синтеза, известных из уровня техники, частично изложенных с помощью следующих схем синтеза. В схемах, описанных ниже, хорошо понятно, что защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп используются в случае необходимости в соответствии с общими принципами или химической природой. Защитными группами манипулируют согласно стандартным способам органического синтеза (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, «Protective Groups in Organic

Synthesis», Third edition, Wiley, New York 1999). Эти группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения с применением способов, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Способы выбора, а также условия реакции и порядок их выполнения должны соответствовать получению соединений формулы (I).

[00136] Специалистам в данной области техники будет понятно, существует ли стереоцентр в соединениях формулы (I). Соответственно, настоящее изобретение включает как возможные стереоизомеры (если не указано при синтезе), так и включает не только рацемические соединения, но и отдельные энантиомеры и/или диастереомеры. Если соединение является желательным в виде одного энантиомера или диастереомера, его можно получить с помощью стереоспецифического синтеза или путем разделения конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения. Разделение конечного продукта, промежуточного соединения или исходного вещества можно осуществлять с помощью любого подходящего способа, известного из уровня техники. См., например, «Stereochemistry of Organic Compounds» by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

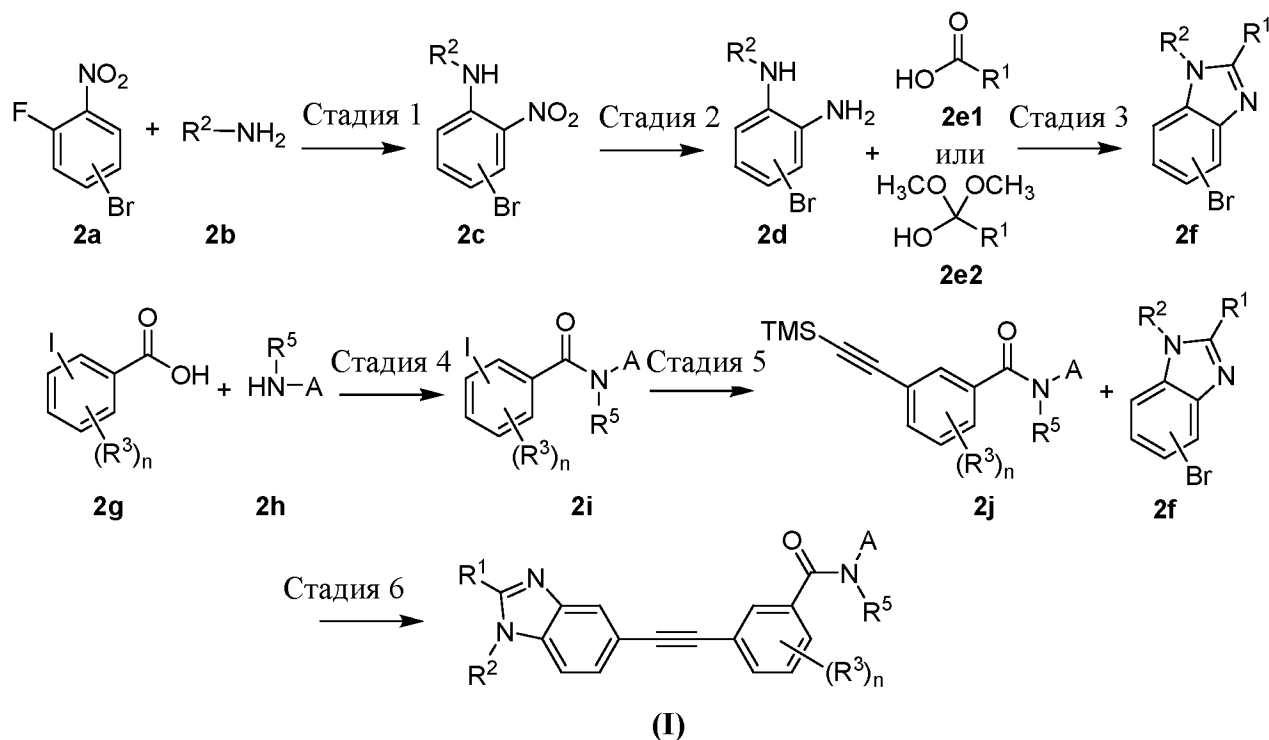
[00137] Соединения, описанные в данном документе, могут быть получены из коммерчески доступных исходных веществ или синтезированы с использованием известных способов органической, неорганической химии и/или ферментативных процессов.

Получение соединений

[00138] Соединения согласно настоящему изобретению можно получать рядом способов, хорошо известных специалистам в области органического синтеза. В качестве примера, соединения согласно настоящему изобретению можно синтезировать с помощью способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными из области синтетической органической химии, или их вариантами, как очевидно специалистам в данной области техники. Предпочтительные способы включают без ограничения следующие способы, описанные ниже. Исходные вещества являются либо коммерчески доступными, либо полученными с использованием известных процедур, описанных в литературе, или как проиллюстрировано. Соединения согласно настоящему изобретения можно синтезировать с помощью следующих стадий, кратко приведенных на схемах 1 и 2, которые включают

применение промежуточных соединений **2a-2j** и **3a-2c**. Исходные вещества являются либо коммерчески доступными, либо полученными с использованием известных процедур, описанных в литературе, или как проиллюстрировано.

Общая схема 1



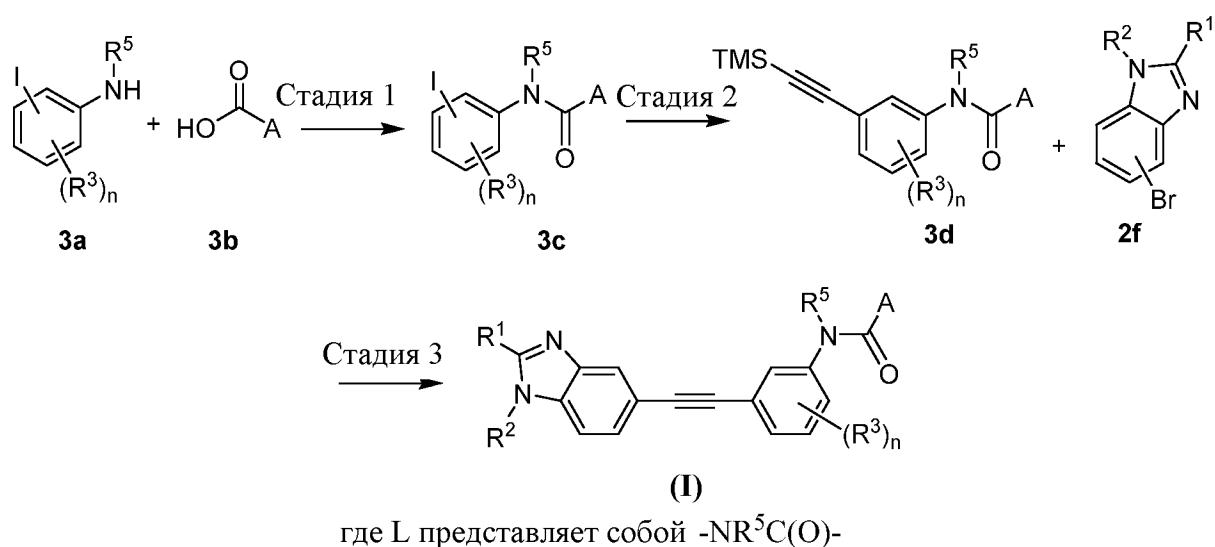
где L представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$

где A, R^1 - R^3 , R^5 и n определены для формулы (I).

[00139] Общий способ получения целевых соединений формулы (I), где L представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$, путем применения промежуточных соединений **2a-2j** указан выше на общей схеме 1. Посредством нуклеофильного присоединения амина **2b** к **2a** в присутствии основания (*т. е.* карбоната калия (K_2CO_3) или карбоната натрия (Na_2CO_3)) и в растворителе (*т. е.* ацетонитриле (ACN)) при повышенных значениях температуры получают промежуточное соединение **2c**. Посредством восстановления промежуточного соединения **2c** в присутствии металла (*т. е.* цинка), хлорида аммония (NH_4Cl) и растворителя (*т. е.* смеси ацетон/вода) необязательно при повышенной температуре получают промежуточное соединение **2d**. Посредством циклизации промежуточного соединения **2d** с **2e2** необязательно в растворителе (*т. е.* изопропанол) необязательно при повышенной температуре получают промежуточное соединение **2f**. В качестве альтернативы, промежуточное соединение **2f** можно получить в одну стадию из промежуточных соединений **2c** и **2e1** с применением

металла (*т. е.* железа), хлорида аммония (NH_4Cl) и растворителя (*т. е.* изопропанола) при повышенных значениях температуры. Промежуточное соединение **2i** получают путем обработки промежуточного соединения **2g** тионилхлоридом необязательно в присутствии растворителя с образованием хлорангирида с последующим ацилированием амина **2h** образованными хлорангидридом с применением основания (*т. е.* N,N -диизопропилэтиламина ($\text{i-Pr}_2\text{NEt}$)) и 4-диметиламинопиридина (DMAP) и необязательно в растворителе (*т. е.* дихлорметане (CH_2Cl_2)). Посредством сочетания алкина **2j** с бромидом **2f** в присутствии тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) ($\text{Pd(PPh}_3)_4$), йодида меди, основания (*т. е.* $\text{i-Pr}_2\text{NEt}$) и необязательно в растворителе (*т. е.* ACN) необязательно при повышенной температуре получают необходимые соединения формулы (I), где L представляет собой $-\text{C(O)NR}^5-$.

Общая схема 2



где A, R^1 - R^3 , R^5 и n определены для формулы (I).

[00140] Общий способ получения целевых соединений формулы (I), где L представляет собой $-\text{NR}^5\text{C(O)}-$, путем применения промежуточных соединений **2e** и **3a-3d** указан выше на общей схеме 2. Промежуточное соединение **3c** получают путем обработки промежуточного соединения **3b** тионилхлоридом необязательно в присутствии растворителя с образованием хлорангирида с последующим ацилированием амина **3a** образованным хлорангидридом с применением основания (*т. е.* N,N -диизопропилэтиламина ($\text{i-Pr}_2\text{NEt}$)) и 4-диметиламинопиридина (DMAP) и необязательно в растворителе (*т. е.* дихлорметане (CH_2Cl_2)). Посредством сочетания алкина **3d** с бромидом **2f** в присутствии тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0)

(Pd(PPh₃)₄), йодида меди, основания (*m. e.* i-Pr₂NEt), и необязательно в растворителе (*m. e.* ACN) необязательно при повышенной температура получают необходимые соединения формулы (I), где L представляет собой –NR⁵C(O)-.

[00141] Соединения формулы (I) могут существовать в виде энантиомерных или диастереомерных стереоизомеров. Энантимерно чистые соединения формулы (I) можно получать с применением энантимерно чистых хиральных структурных элементов. В качестве альтернативы, рацемические смеси конечных соединений или рацемическую смесь промежуточного соединения из последних стадий можно подвергать хиральной очистке, как описано в данном документе, для обеспечения необходимых энантимерно чистых промежуточных соединений или конечных соединений. В случаях, когда промежуточное соединение из последних стадий очищают с получением отдельных энантиомеров, каждый отдельный энантиомер можно использовать по отдельности для обеспечения конечных энантимерно чистых соединений формулы (I).

[00142] Следует понимать, что в описании и формуле, показанных выше, различные группа R¹-R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R⁷-R⁹, L, A, n, p и q и другие переменные определены выше, а исключением тех случаев, если указано иное. Кроме того, для целей синтеза соединения из общих схем 1 и 2 являются лишь иллюстративными с выборочными радикалами для иллюстрации общей методики синтеза соединений формулы (I), определенных в данном документе.

Способы применения раскрытых соединений

[00143] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, ассоциированных с модуляцией c-Kit. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболевания или нарушения, ассоциированных с модуляцией c-Kit, эффективного количества композиций и соединений формулы (I).

[00144] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу предупреждения заболевания или нарушения, ассоциированных с модуляцией c-Kit. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболевания или нарушения, ассоциированных с модуляцией c-Kit, эффективного количества композиций и соединений формулы (I).

[00145] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, опосредованных с-Kit. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболевания или нарушения, ассоциированных с модуляцией с-Kit, эффективного количества композиций и соединений формулы (I).

[00146] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу предупреждения заболевания или нарушения, опосредованных с-Kit. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, ассоциированных с модуляцией с-Kit, эффективного количества композиций и соединений формулы (I).

[00147] В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ ингибирования с-Kit. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I).

[00148] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения у пациента заболевания или нарушения, связанных с ингибированием с-Kit, при этом способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I). В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из группы, состоящей из рака и нарушений пролиферации клеток, рассеянного склероза, астмы, мастоцитоза, воспалительных нарушений, аллергических реакций, фиброзных нарушений и метаболических нарушений.

[00149] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу предупреждения у пациента заболевания или нарушения, ассоциированных с ингибированием с-Kit, при этом способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I).

[00150] Настоящее изобретение также относится к применению ингибитора с-Kit для получения лекарственного препарата, применяемого в лечении, предупреждении, подавлении и устранении заболевания или нарушения, опосредованных с-Kit, где лекарственный препарат содержит соединение формулы (I).

[00151] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу изготовления лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, опосредованных с-Kit, где лекарственный препарат содержит соединение формулы (I).

[00152] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, ассоциированных с ингибированием c-Kit.

[00153] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) в лечении заболевания или нарушения, ассоциированных с ингибированием c-Kit.

[00154] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) в предупреждении заболевания или нарушения, ассоциированных с ингибированием c-Kit.

[00155] В некоторых вариантах осуществления представленных выше способов заболевание или нарушение выбраны из группы, состоящей из рака, метастазов, воспаления и аутоиммунного патогенеза.

[00156] В некоторых вариантах осуществления способов выше заболевание или нарушение выбраны из группы, состоящей из нарушения пролиферации клеток, фиброзного нарушения и метаболического нарушения.

[00157] В одном варианте осуществления представленных выше способов заболевание или нарушение представляют собой рассеянный склероз.

[00158] В одном варианте осуществления представленных выше способов заболевание или нарушение представляют собой астму. В другом варианте осуществления представленных выше способов заболевание или нарушение представляют собой мастоцитоз.

[00159] В одном из вариантов осуществления представленных выше способов заболевание или нарушение представляют собой аллергическую реакцию.

[00160] В одном варианте осуществления представленных выше способов заболевание или нарушение представляют собой воспалительный артрит.

[00161] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I).

[00162] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из липосаркомы, нейробластомы, глиобластомы, рака мочевого пузыря, аденокортикального рака,

множественной миеломы, колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, орофарингеального рака, рака полового члена, рака анального канала, рака щитовидной железы, рака влагалища, рака желудка, рака прямой кишки, рака щитовидной железы, лимфомы Ходжкина и диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

[00163] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, мастоцитомы, мелкоклеточного рака легкого, рака яичка, рака желудочно-кишечного тракта, рака центральной нервной системы, рака женских половых путей, саркомы нейроэктодермального происхождения и неоплазии из шванновских клеток, ассоциированной с нейрофиброматозом.

[00164] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из мелкоклеточного рака легкого, острого миелоидного лейкоза (AML), карциномы вилочковой железы, десмоидной опухоли, нейробластомы, форм злокачественной меланомы, колоректального рака, системного мастоцитоза (SM) и гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST).

[00165] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу снижения ареста клеточного цикла, апоптоза в опухолевых клетках и/или усиления опухолеспецифичного Т-клеточного иммунитета. Способ предусматривает приведение в контакт клеток с эффективным количеством соединения формулы (I).

[00166] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению ингибитора c-Kit для получения лекарственного препарата, применяемого в лечении, предупреждении, подавлении или устранении заболевания или нарушения, ассоциированных с раком и метастазами.

[00167] В некоторых вариантах осуществления введение соединения формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, вызывает изменение клеточного цикла или жизнеспособности клеток.

[00168] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения воспаления. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I).

[00169] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения аутоиммунного патогенеза. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I).

[00170] Другой аспект настоящего изобретения направлен на фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

[00171] В одном варианте осуществления предусмотрены способы лечения заболевания или нарушения, ассоциированных с модуляцией c-Kit, в том числе рака и нарушений пролиферации клеток, рассеянного склероза, астмы, воспалительных нарушений, аллергических реакций, фиброзных нарушений и метаболических нарушений, предусматривающие введение пациенту, страдающему от по меньшей мере одного из указанных заболеваний или нарушения, соединения формулы (I).

[00172] В одном варианте осуществления предусмотрены способы лечения заболевания или нарушения, ассоциированных с модуляцией c-Kit, в том числе рака и метастазов, предусматривающие введение пациенту, страдающему от по меньшей мере одного из указанных заболевания или нарушения, соединения формулы (I).

[00173] Одно терапевтическое применение соединений или композиций согласно настоящему изобретению, которые ингибируют c-Kit, заключается в обеспечении лечения пациентов или субъектов, страдающих от рака и нарушений пролиферации клеток, рассеянного склероза, астмы, воспалительных нарушений, аллергических реакций, фиброзных нарушений и метаболических нарушений.

[00174] Другое терапевтическое применение соединений или композиций согласно настоящему изобретению, которые ингибируют c-Kit, заключается в обеспечении лечения пациентов или субъектов, страдающих от рака и метастазов.

[00175] Раскрытые соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в эффективных количествах для лечения или предупреждения нарушения и/или предупреждения его развития у субъектов.

[00176] Введение раскрытых соединений можно осуществлять посредством любого режима введения терапевтических средств. Эти режимы включают системное

или местное введение, такое как пероральное, назальное, парентеральное, трансдермальное, подкожное, вагинальное, буккальное, ректальное или местные режимы введения.

[00177] В зависимости от предполагаемого режима введения раскрытые композиции могут быть в форме твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме, такой как, например, инъекционные растворы, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы с замедленным высвобождением, элюенты, эликсиры, настои, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии или подобные, иногда в единичных дозах и в соответствии с обычной фармацевтической практикой. Аналогичным образом, их можно вводить в форме для внутривенного (как болюсно, так и в виде инфузии), интраперитонеального, подкожного или внутримышечного введения, и все с применением форм, хорошо известных специалистам в области фармацевтического производства.

[00178] Иллюстративные фармацевтические композиции представляют собой таблетки и желатиновые капсулы, содержащие соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, такой как а) разбавитель, *например*, очищенная вода, триглицеридные масла, такие как гидрогенизированное или частично гидрогенизированное растительное масло или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, виды рыбьего жира, такие как ЕРА или DHA, или их сложные эфиры, триглицериды или их смеси, омега-3 жирные кислоты или их производные, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, натрий, сахарин, глюкоза и/или глицин; б) смазывающее средство, *например*, диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, ее магниевая соль или кальциевая соль, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; также для таблеток; с) связующее, *например*, алюмосиликат магния, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, карбонат магния, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или альгинат натрия, воски и/или поливинилпирролидон, при необходимости; d) разрыхлитель, *например*, крахмалы, агар, метилцеллюлоза, бентонит, ксантановая камедь, альгиновая кислота или ее натриевая соль, или шипучие смеси; e) абсорбент, краситель, ароматизатор и

подсластитель; f) эмульгатор или диспергирующее средство, такое как Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, капроил 909, лабрафак, лабрафил, пецеол, транскутол, капмул MCM, капмул PG-12, каптекс 355, гелусир, витамин E, TGPS или другой подходящий эмульгатор; и/или, g) средство, усиливающее абсорбцию соединения, например, циклодекстрин, гидроксипропил-циклодекстрин, PEG 400, PEG 200.

[00179] Жидкие композиции, в частности для инъекций, можно, например, получать путем растворения, диспергирования и т. д. Например, раскрытое соединение растворяют в фармацевтически приемлемом растворителе или смешивают с ним, как, например, в воде, солевом растворе, водной декстрозе, глицерине, этаноле и т. п., с тем, чтобы таким образом образовался изотонический раствор для инъекций или суспензия. Для солюбилизации раскрытых соединений можно применять белки, такие как альбумин, частицы хиломикрона или белки сыворотки крови.

[00180] Раскрытые соединения также можно составлять в виде суппозиториев, которые можно получать из эмульсий или суспензии жирных кислот; с использованием в качестве носителя полиалкиленгликолей, таких как пропиленгликоль.

[00181] Раскрытые соединения можно также вводить в форме систем липосомной доставки, таких как моноламеллярные везикулы небольших размеров, моноламеллярные везикулы крупных размеров и мультламеллярные везикулы. Липосомы могут быть образованы из различных фосфолипидов, содержащих холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины. В некоторых вариантах осуществления пленка из липидных компонентов гидратирована с помощью водного раствора лекарственного средства с образованием липида, инкапсулирующего лекарственное средство, как описано в патенте США № 5262564, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00182] Раскрытые соединения также можно доставлять с помощью моноклональных антител в качестве отдельных носителей, к которым присоединены раскрытые соединения. Раскрытые соединения также могут быть связаны с растворимыми полимерами в качестве целевых носителей для лекарственных средств. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, пирановый сополимер, полигидроксипропилметакриламид-фенол, полигидроксиэтиламинопирфенол или полиэтиленоксинолизин, замещенный пальмитоиловыми остатками. Кроме того,

раскрытые соединения могут быть связаны с классом биоразлагаемых полимеров, пригодных для обеспечения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, полимолочной кислотой, полиэпсилон-капролактоном, полигидроксibuтановой кислотой, сложными полиортоэфирами, полиацеталями, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей. В одном варианте осуществления раскрытые соединения не связаны ковалентной связью с полимером, *например*, полимером на основе поликарбоновой кислоты или полиакрилата.

[00183] Парентеральное инъекционное введение в общем применяют для инъекций и инфузий для подкожного, внутримышечного или внутривенного введения. Инъекционные препараты можно получать в традиционных формах либо в виде жидких растворов, либо в виде суспензии или твердых форм, подходящих для растворения жидкости перед инъекцией.

[00184] Другой аспект настоящего изобретения направлен на фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

[00185] Композиции могут быть получены в соответствии с традиционными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытий соответственно, и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут содержать от приблизительно 0,1% до приблизительно 99%, от приблизительно 5% до приблизительно 90% или от приблизительно 1% до приблизительно 20% раскрытого соединения по весу или объему.

[00186] Режим дозирования с использованием раскрытого соединения выбирают в соответствии с рядом факторов, включая тип, виды, возраст, вес, пол и состояние пациента; тяжесть подлежащего лечению состояния; путь введения; функционирование почек или печени пациента и конкретное раскрытое соединение. Врач или ветеринар с обычной квалификацией в данной области техники может легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предотвращения, противодействия или остановки прогрессирования состояния.

[00187] Эффективные величины дозы раскрытых соединений при использовании в отношении указанных эффектов находятся в диапазоне от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5000 мг раскрытого соединения, как необходимо для лечения состояния. Композиции для применения *in vivo* или *in vitro* могут содержать приблизительно 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг раскрытого соединения или в диапазоне от одного значения до другого количества в перечне доз. В одном варианте осуществления композиции представлены в форме таблетки, которая может представлять собой делимую таблетку.

Примеры

[00188] Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами и схемами синтеза, которые не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение в объеме или сущности конкретных процедур, описанных в данном документе. Следует понимать, что примеры приведены для иллюстрации определенных вариантов осуществления и что никакое ограничение объема изобретения не подразумевается. Следует также понимать, что можно прибегнуть к различным другим вариантам осуществления, модификациям и их эквивалентам, которые могут быть очевидны специалистам в данной области техники без отклонения от сущности настоящего изобретения и или объема прилагаемой формулы изобретения.

Аналитические методы, материалы и приборы

[00189] Если не указано иное, реагенты и растворители были использованы в том виде, как были получены от коммерческих поставщиков. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали на спектрометрах Bruker при 400 МГц. Спектры представлены в ppm (δ), и константы взаимодействия, J, приведены в Герц. Тетраметилсилан (TMS) применяли в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры записывали с использованием одноквадрупольного масс-спектрометра Waters ZQ (ионизация электрораспылением с применением ионной ловушки (ESI)). Чистоту и данные масс-спектропии низкого разрешения измеряли с использованием системы сверхэффективной жидкостной хроматографии Waters Acquity i-class (UPLC) с детектором с фотодиодной матрицей Acquity, испарительным детектором светорассеяния Acquity (ELSD) и масс-спектрометром Waters ZQ. Данные получали с

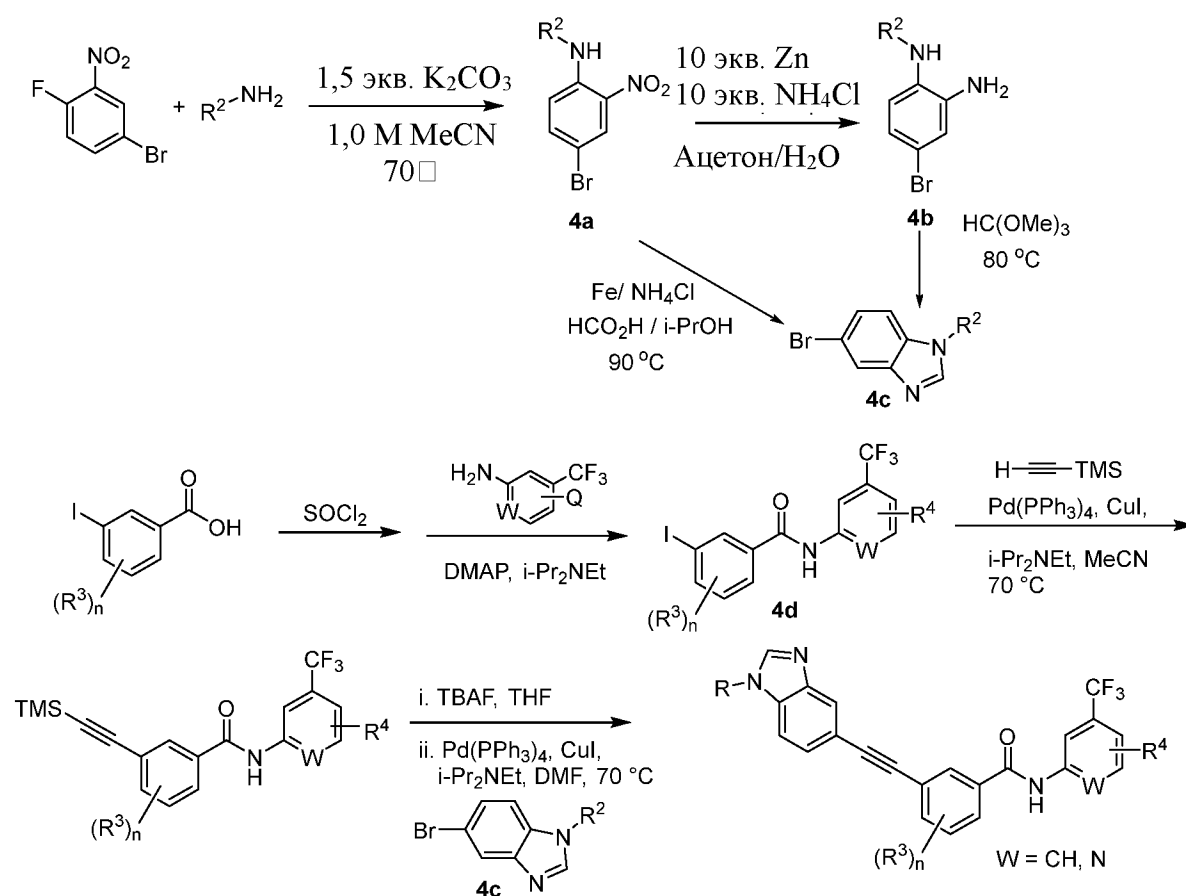
применением программного обеспечения Waters MassLynx 4.1, и чистоту определяли с применением длины волны УФ-излучения 220 нм, с испарительной детекцией светорассеяния (ELSD) и электрораспылением в режиме положительно заряженных ионов (ESI). (Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм 2,1 x 50 мм; скорость потока 0,6 мл/мин; растворитель А (95/5/0,1%: 10 мкМ формиат аммония/ацетонитрил/муравьиная кислота), растворитель В (95/5/0,09%: ацетонитрил/вода/муравьиная кислота); градиент: 5-100% В от 0 до 2 мин., удерживание 100% В в течение 2,2 мин. и 5% В за 2,21 мин.

[00190] В следующих примерах и в другом месте используются следующие сокращения:

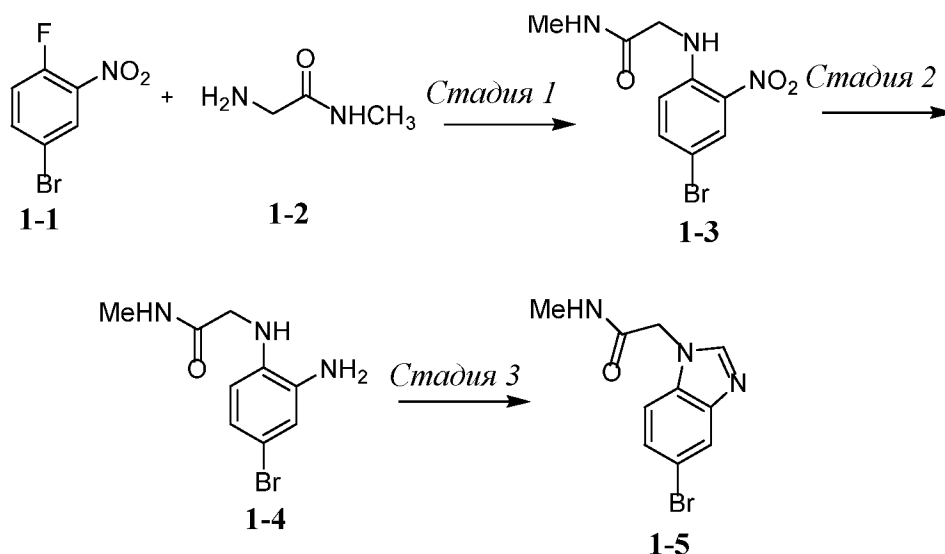
ACN	ацетонитрил
br	широкий
DCM	дихлорметан
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EI	электронная ионизация
ESI	ионизация электрораспылением
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
GCMS	газовая хроматография–масс-спектрометрия
ч.	час(часы)
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
LCMS	жидкостная хроматография–масс-спектрометрия
m	мультиплет
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол

МГц	мегагерц
мин.	минуты
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
ppm	частей на миллион
PSI	Фунтов на квадратный дюйм
s	синглет
TBAF	фторид тетра-н-бутиламмония
об.	объем
вес.	вес

Общий способ А для синтеза соединений формулы (I)



Пример 1. 2-(5-Бром-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-N-метилацетамид (промежуточное соединение 1-5)



Стадия 1. 2-((4-Бром-2-нитрофенил)амино)-N-метилацетамид (1-3)

[00191] К раствору 4-бром-1-фтор-2-нитробензола (1-1, 1,10 г, 4,55 ммоль) в 43 мл MeCN добавляли 2-амино-N-метилацетамид (1-2, 500 мг, 5,69 ммоль). Смесь перемешивали при 45°C в течение 16 ч. Полученный осадок собирали на воронке Бюхнера и ополаскивали с помощью DCM (3 x 10 мл) с последующим ополаскиванием с помощью Et₂O (3 x 10 мл) с получением соединения, представляющего собой 2-((4-бром-2-нитрофенил)амино)-N-метилацетамид 2-3, в виде ярко-оранжевого рыхлого порошка.

Стадия 2. 2-((2-Амино-4-бромфенил)амино)-N-метилацетамид (1-4)

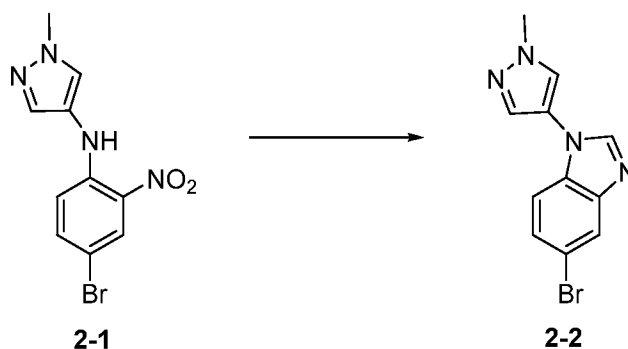
[00192] После перемешивания смеси 2-((4-бром-2-нитрофенил)амино)-N-метилацетамида (1-3, 932 мг, 3,23 ммоль) и цинка(0) (1,68 г, 25,84 ммоль) в ацетоне в течение примерно 1 мин. добавляли предварительно смешанный раствор NH₄Cl (2,57 г, 48,45 ммоль) в воде и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при к. т. с получением бесцветного раствора и затем концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток экстрагировали с помощью DCM (3 x 100 мл) и объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали через целит и концентрировали

in vacuo с получением соединения, представляющего собой 2-((2-амино-4-бромфенил)амино)-N-метилацетамид **1-4**.

Стадия 3. 2-(5-Бром-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-N-метилацетамид (1-5)

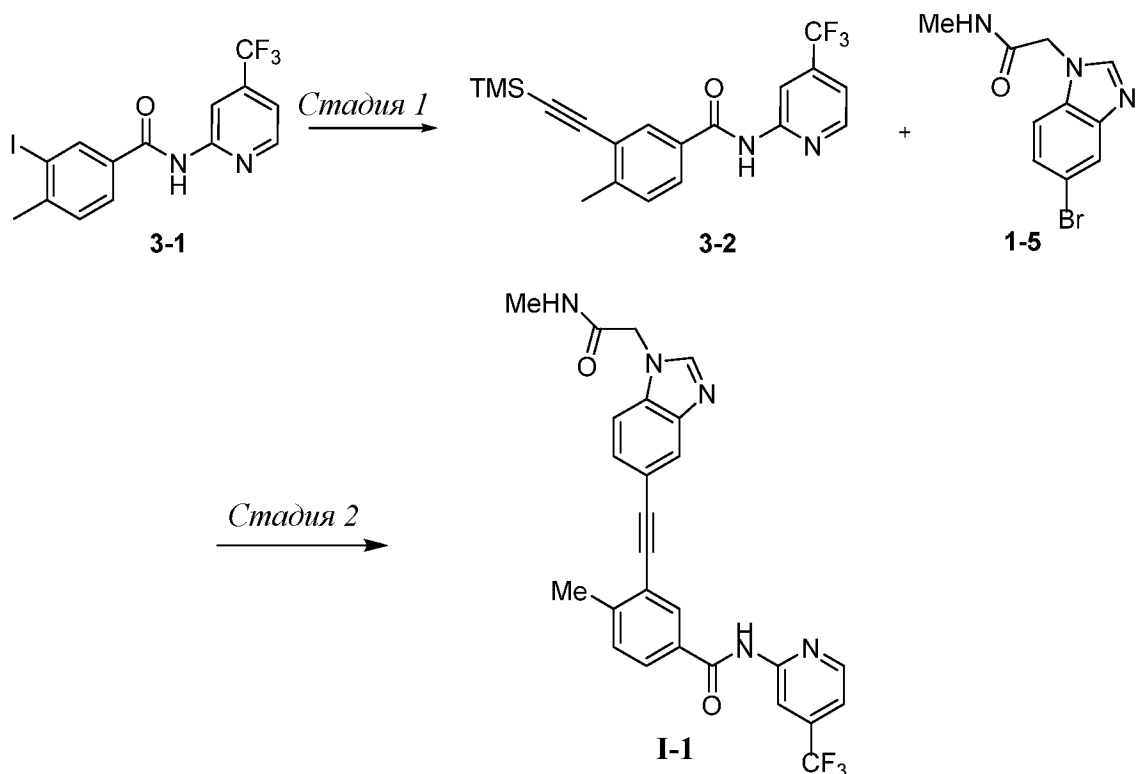
[00193] 2-((2-Амино-4-бромфенил)амино)-N-метилацетамид (**1-4**, 300 мг, 1,16 ммоль) и триметилортоформиат (12 мл) объединяли и перемешивали в течение 24 ч. при 80°C в атмосфере аргона. Полученную смесь концентрировали *in vacuo* с получением коричневого твердого вещества. Твердое вещество промывали с помощью Et₂O (3 x 10 мл) с получением соединения, представляющего собой 2-(5-бром-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)-N-метилацетамид **1-5**, в виде коричневого порошка.

Пример 2. 5-Бром-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазол (промежуточное соединение 2-2)



[00194] *N*-(4-Бром-2-нитрофенил)-1-метил-1Н-пиразол-4-амин (**2-1**, 6,85 г, 23,14 ммоль) объединяли с железом (Fe) (12,9 г, 231,14 ммоль), хлоридом аммония (12,9 г, 231,14 ммоль), 20 мл муравьиной кислоты (НСООН) и 20 мл изопропанола. Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Твердое вещество фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью от 0 до 15% MeOH/EtOAc с получением 5,1 г 5-бром-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-бензо[d]имидазола **2-2** в виде серого твердого вещества.

Пример 3. 4-Метил-3-((1-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-1)



Стадия 1. 4-Метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3-((триметилсилил)этинил)бензамид (3-2)

[00195] 3-Йод-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (3-1, 5 г, 12,3 ммоль) объединяли с $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (430 мг, 0,37 ммоль) и CuI (120 мг, 0,63 ммоль) в колбе Шленка. Колбу помещали в инертную атмосферу путем создания вакуума и снова заполняли колбу Шленка с помощью N_2 . Затем добавляли DIPEA (4,3 мл, 24,6 ммоль), этинилтриметилсилан (3,5 мл, 24,6 ммоль) и 25 мл MeCN. Затем полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч., охлаждали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с применением от 0 до 10% смеси EtOAc/гептан с получением 4,47 г 4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3-((триметилсилил)этинил)бензамида 3-2 в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 2. 4-Метил-3-((1-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-1)

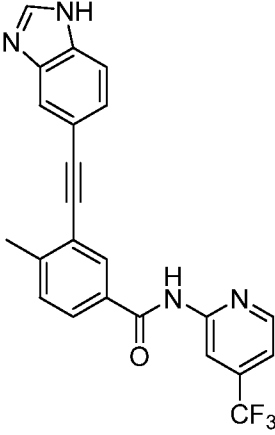
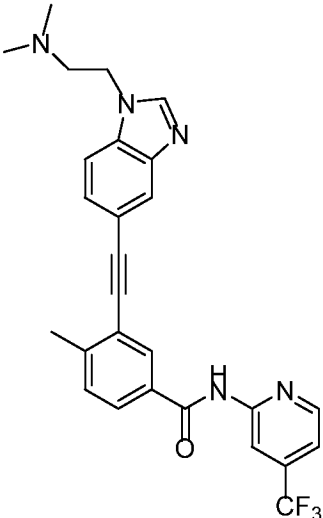
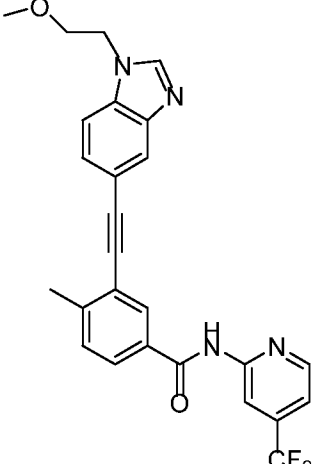
[00196] 4-Метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3-((триметилсилил)этинил)бензамид (3-2, 150 мг, 0,40 ммоль) добавляли к раствору

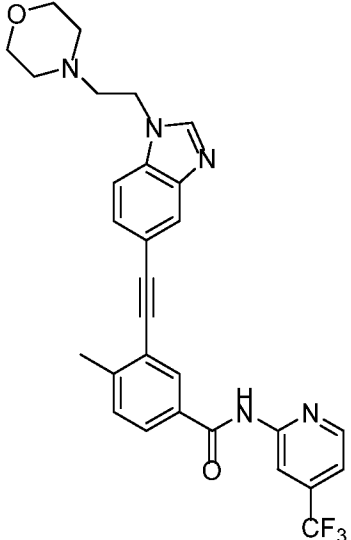
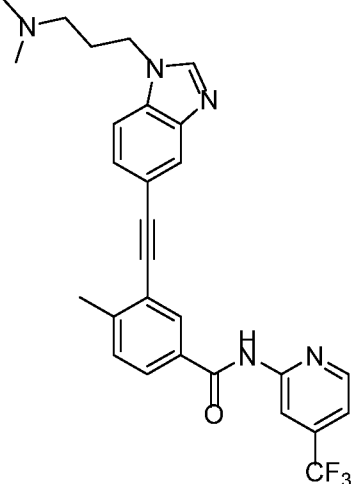
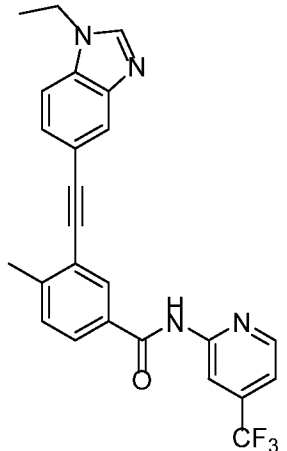
ТВАФ (0,42 мл, 0,40 ммоль) в 2 мл THF во флакон для микроволновой обработки и полученный коричневый раствор перемешивали в течение 10 мин. при к. т. Реакционную смесь концентрировали с применением потока азота с получением масла. Затем во флакон добавляли 2-(5-бром-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)-N-метилацетамид (**1-5**, 71 мг, 0,27 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (9 мг, 0,0078 ммоль), 1 мл iPr₂NH и 4 мл DMF и смесь перемешивали в течение 1 мин. Добавляли CuI (3 мг, 0,016 ммоль) и флакон продували аргоном и затем нагревали 100°C в течение 45 мин. в микроволновой печи. После охлаждения до к. т. реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование с помощью от 0% до 15% MeOH/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого порошка (**I-1**). Выход 71%. ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ: 11,31 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 5,0 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,16—8,30 (m, 3H), 7,96 (dd, *J* = 7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,91 (d, *J* = 0,6 Гц, 1H), 7,53—7,58 (m, 2H), 7,46—7,52 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 2,66 (d, *J* = 4,5 Гц, 3H), 2,59 (s, 3H). ESI-MS масса/заряд: 492,1 [M+H]⁺.

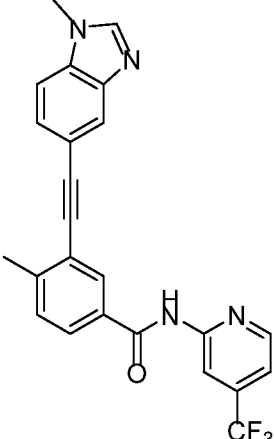
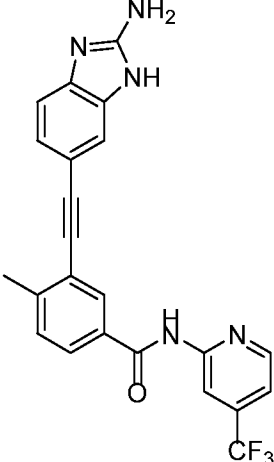
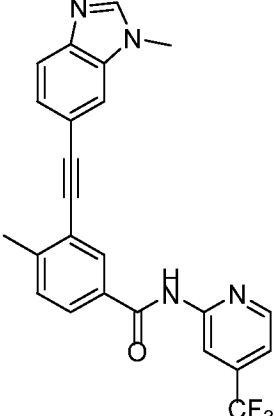
[00197] Следующие соединения в таблице 1 получали аналогично примеру 3. Представляющие собой бромиды промежуточные соединения **4c** либо приобретали у коммерческих источников, либо синтезировали как описано в примерах 1 или 2. Промежуточное соединение **4d** или его аналоги, представляющие собой обратные амиды, получали с помощью стандартного способа образования амида, описанного в *J. Med. Chem.* 2009, **52**, 4743 и *J. Med. Chem.* 2010, **53**, 4701. Для соединения I-26 применяемый исходный анилин представлял собой трет-бутил-4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат **A**, показанный в данном документе ниже. Для соединения I-35 и соединения I-43 применяемый исходный анилин представлял собой 1-тозил-1H-пиразол-4-амин **B**, показанный в данном документе ниже.

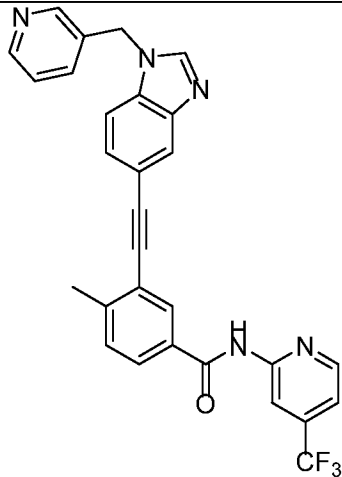
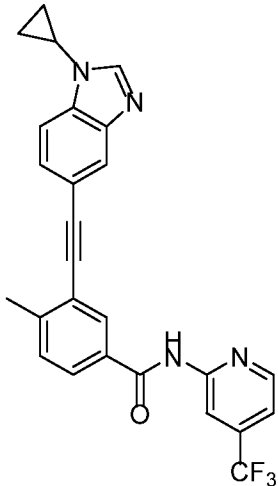
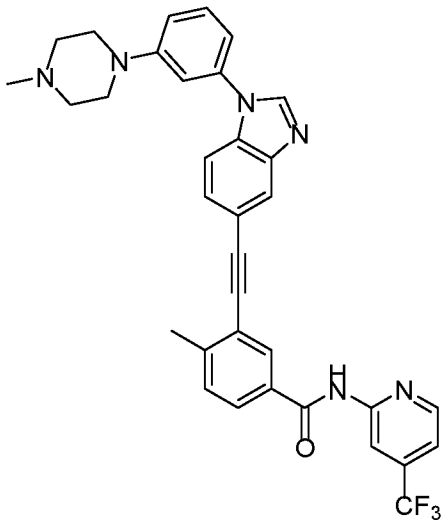
ТАБЛИЦА 1

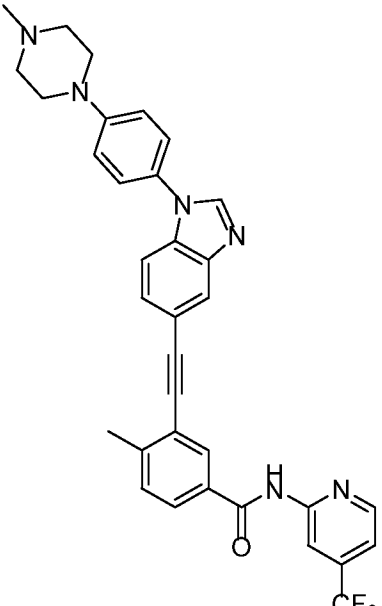
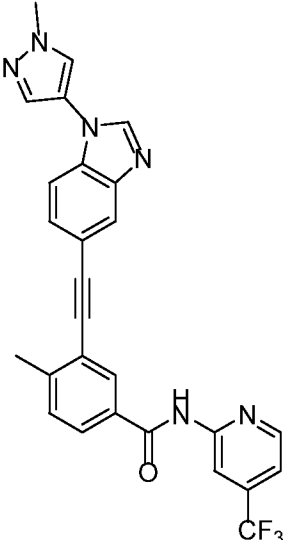
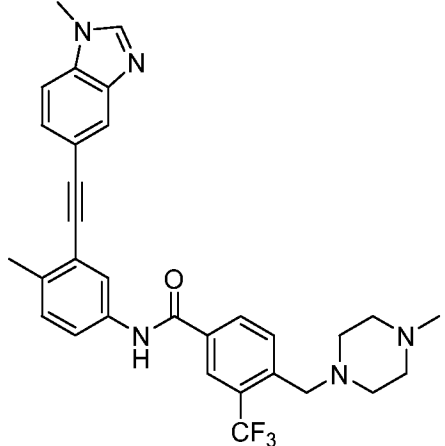
№ соед.	Структура соединения	¹ H ЯМР (400 МГц) δ (ppm):	ESI- MS масса/з аряд [M+H] +
I-2			421,1

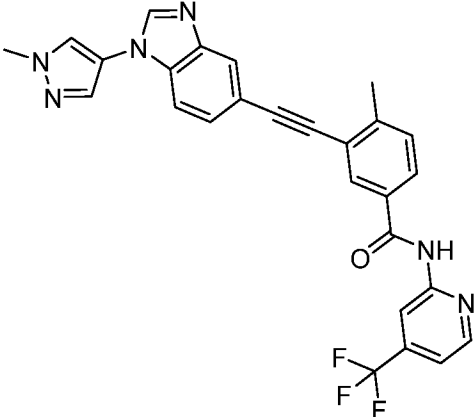
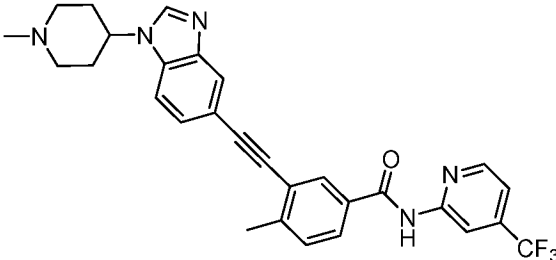
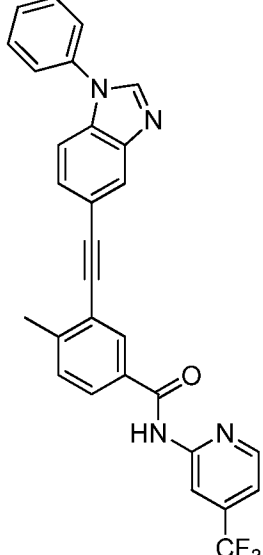
№ соед.	Структура соединения	¹ H ЯМР (400 МГц) δ (ppm):	ESI- MS масса/з аряд [M+H] +
			
I-3		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,31 (s, 1H), 8,70 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,97 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,43-7,59 (m, 3H), 4,37 (t, <i>J</i> = 6,3 Гц, 2H), 2,62—2,72 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,20 (s, 6H)	492,2
I-4		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,31 (s, 1H), 8,70 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,97 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,46—7,59 (m, 3H), 4,46 (s, 2H), 3,71 (t, <i>J</i> = 5,1 Гц, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,59 (s, 3H)	479,1

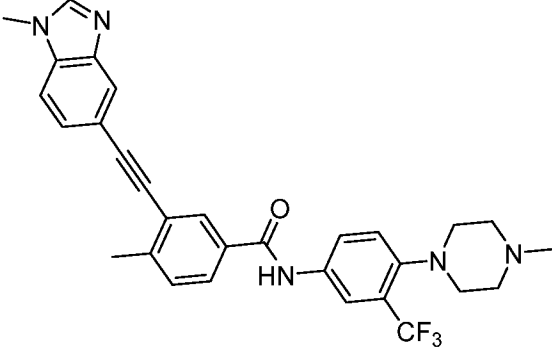
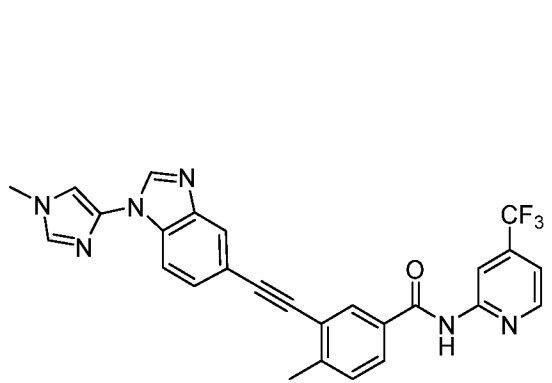
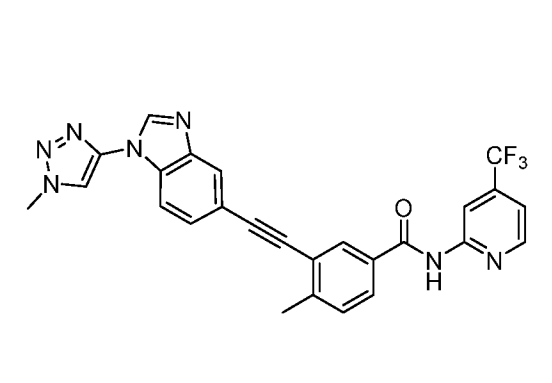
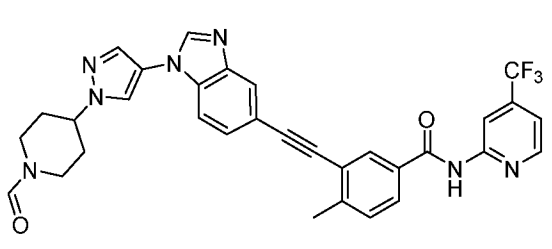
№ соед.	Структура соединения	¹ H ЯМР (400 МГц) δ (ppm):	ESI- MS масса/з аряд [M+H] +
I-5		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,31 (s, 1H), 8,70 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (br. s., 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,97 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 5,0, 1,0 Гц, 1H), 7,46—7,53 (m, 2H), 4,40 (t, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 3,47—3,61 (m, 4H), 2,71 (t, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,41—2,48 (m, 4H)	534,2
I-6		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,31 (s, 1H), 8,69 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,97 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,46—7,59 (m, 3H), 4,31 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,11—2,21 (m, 8H), 1,95 (t, <i>J</i> = 6,9 Гц, 2H)	506,2
I-7		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,31 (s, 1H), 8,70 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,97 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,0 Гц, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 4,32 (q, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,44 (t, <i>J</i> = 7,3 Гц, 3H)	449,1

№ соед.	Структура соединения	¹ H ЯМР (400 МГц) δ (ppm):	ESI- MS масса/з аряд [M+H] +
I-8		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,31 (s, 1H), 8,70 (d, <i>J</i> = 5,0 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,31 (br. s., 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,87—8,01 (m, 2H), 7,64—7,70 (m, 1H), 7,51 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,59 (s, 3H)	435,1
I-10		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,28 (s, 1H), 10,92 (br. s., 1H), 8,69 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,93 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 5,1, 1,0 Гц, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,40 (br. s., 2H), 2,55 (s, 3H)	
I-11		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,32 (s, 1H), 8,70 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,21—8,36 (m, 2H), 7,98 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 1,0 Гц, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,48—7,58 (m, 2H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,5 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,60 (s, 3H)	

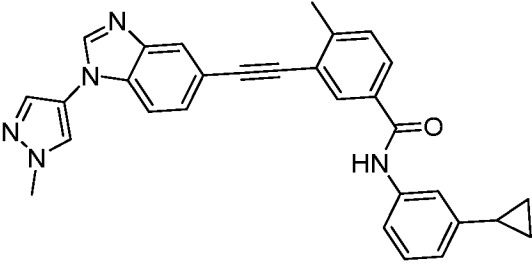
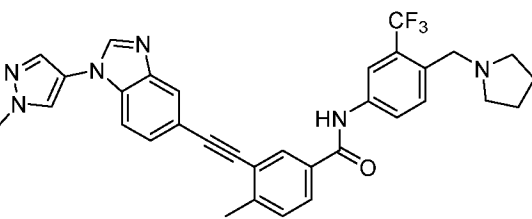
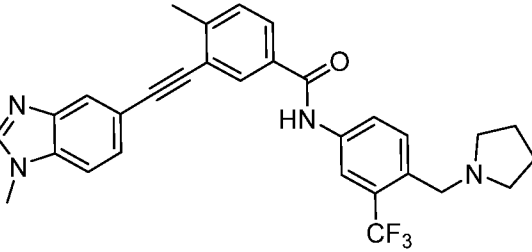
N_o соед.	Структура соединения	¹H ЯМР (400 МГц) δ (ppm):	ESI-MS масса/z аряд [M+H] +
I-12		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,30 (s, 1H), 8,69 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 2H), 8,47—8,60 (m, 3H), 8,23 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,87—8,03 (m, 2H), 7,71 (dd, <i>J</i> = 16,1, 8,2 Гц, 2H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 5,2, 0,9 Гц, 1H), 7,44—7,52 (m, 2H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 7,8, 4,8 Гц, 1H), 5,61 (s, 2H), 2,57 (s, 3H)	
I-13		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,31 (s, 1H), 8,70 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,97 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,45—7,59 (m, 3H), 3,56 (dt, <i>J</i> = 7,2, 3,4 Гц, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,03—1,17 (m, 4H)	
I-14		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,32 (s, 1H), 8,70 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 8,02—8,05 (m, 1H), 7,96—8,01 (m, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,45—7,61 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 7,09—7,17 (m, 2H), 3,37—3,55 (m, 2H), 2,81—3,21 (m, 4H), 2,60 (m, 5H)	595,2

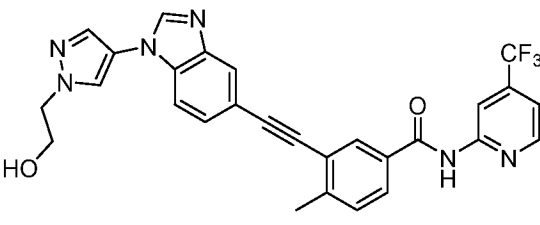
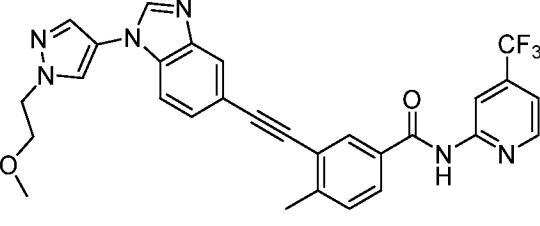
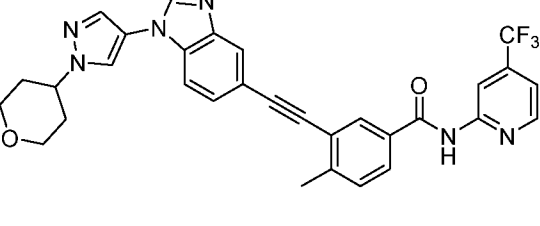
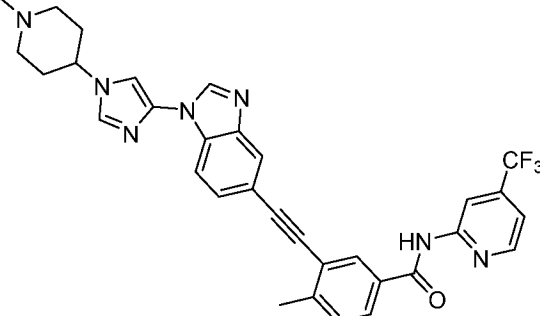
№ соед.	Структура соединения	^1H ЯМР (400 МГц) δ (ppm):	ESI- MS масса/з аряд [M+H] +
I-15		(DMSO- d_6): δ 11,31 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,26 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,93—8,05 (m, 2H), 7,49—7,62 (m, 6H), 7,17 (d, $J = 9,2$ Гц, 2H), 3,24—3,29 (m, 4H), 2,60 (s, 3H), 2,27 (s, 3H)	595,2
I-17		(DMSO- d_6): δ 10,52 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,18 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,88—7,94 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,49—7,55 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,51 (br. s., 2H), 2,59 (s, 3H), 2,20 (s, 6H)	491,2
I-18		(DMSO- d_6): δ 10,53 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 (dd, $J = 19,6, 1,9$ Гц, 2H), 8,06—8,13 (m, 1H), 7,88—7,96 (m, 2H), 7,64—7,77 (m, 2H), 7,52 (dt, $J = 8,3, 1,5$ Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,37 (br. s., 4H)	546,2

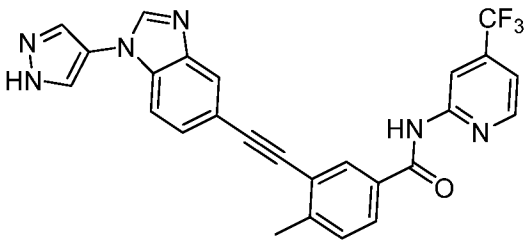
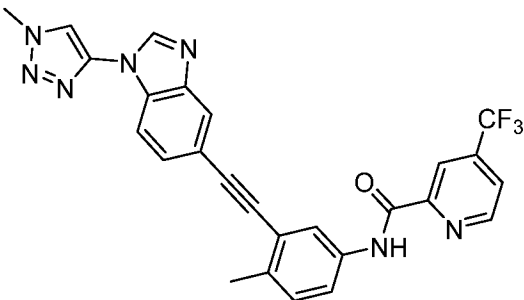
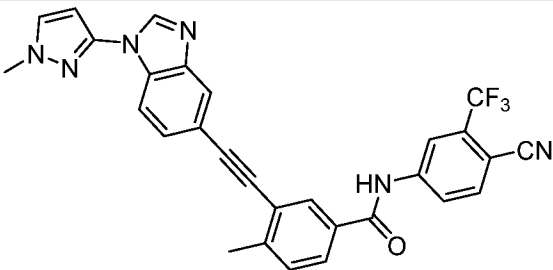
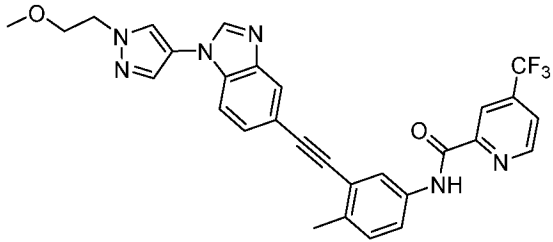
№ соед.	Структура соединения	¹ H ЯМР (400 МГц) δ (ppm):	ESI- MS масса/з аряд [M+H] +
I-19		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,31 (s, 1H), 8,70 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,94—8,05 (m, 3H), 7,63—7,71 (m, 1H), 7,48—7,60 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 2,60 (s, 3H)	501,1
I-20		(Хлороформ- <i>d</i>): δ 8,73 (d, <i>J</i> = 4,3 Гц, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 8,03—8,12 (m, 3H), 7,83 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,40—7,55 (m, 3H), 7,28 (s, 4H), 3,10 (d, <i>J</i> = 4,8 Гц, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,16—2,31 (m, 6H), 1,62 (br. s., 7H)	518,5
I-21		(Хлороформ- <i>d</i>): δ 8,68—8,76 (m, 2H), 8,51 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10—8,14 (m, 2H), 7,84 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,51—7,66 (m, 7H), 7,44 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 7,28 (s, 5H), 2,67 (s, 3H), 1,59 (br. s., 3H)	497,4

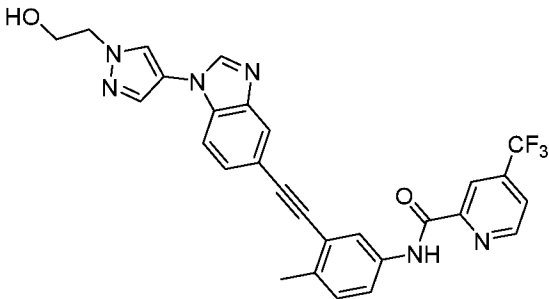
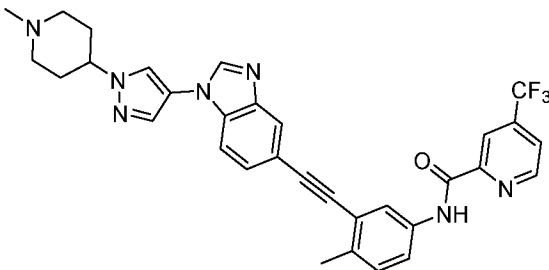
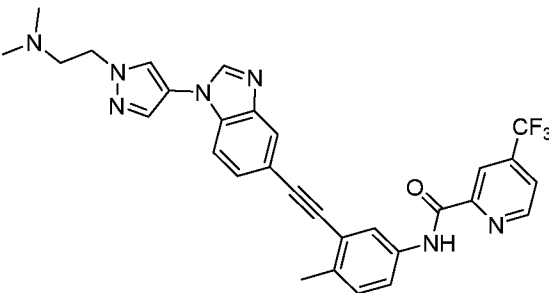
№ соед.	Структура соединения	¹ H ЯМР (400 МГц) δ (ppm):	ESI- MS масса/з аряд [M+H] +
I-22			532,2
I-23		(Хлороформ- <i>d</i>): δ: 8,80 (s, 1H), 8,70 (dt, <i>J</i> = 1,6, 0,9 Гц, 1H), 8,47 (dt, <i>J</i> = 5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,15—7,98 (m, 2H), 7,80 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 1,4 Гц, 1H), 7,43—7,36 (m, 1H), 7,29 (ddd, <i>J</i> = 5,1, 1,6, 0,7 Гц, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,63 (s, 3H)	501,1
I-24		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,31 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,71—8,65 (m, 1H), 8,54 (dt, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Гц, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,04 (dd, <i>J</i> = 1,6, 0,7 Гц, 1H), 7,95 (ddd, <i>J</i> = 16,2, 8,2, 1,4 Гц, 2H), 7,63 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,58—7,46 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 2,59 (s, 3H)	502,1
I-25		(Хлороформ- <i>d</i>): δ 8,71 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 8,48 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 8,17—7,99 (m, 4H), 7,87—7,71 (m, 3H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,40 (t, <i>J</i> = 8,6 Гц, 2H), 7,30 (dd,	598,2

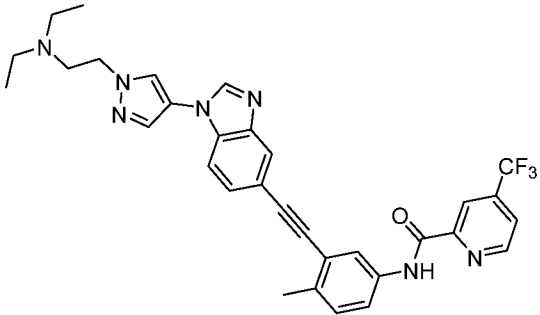
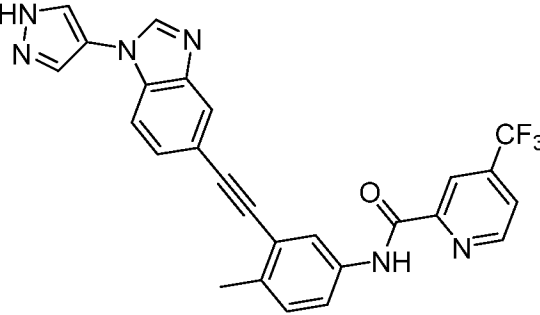
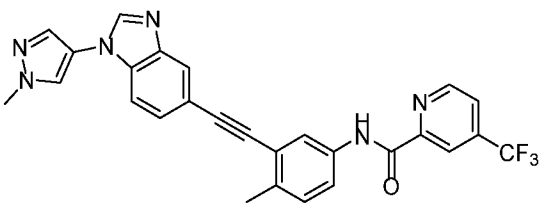
N_o соед.	Структура соединения	¹H ЯМР (400 МГц) δ (ppm):	ESI-MS масса/ заряд [M+H] +
		<i>J</i> = 5,2, 1,5 Гц, 1H), 4,60 (d, <i>J</i> = 13,7 Гц, 1H), 4,49 (tt, <i>J</i> = 11,3, 4,0 Гц, 1H), 3,86 (d, <i>J</i> = 13,3 Гц, 1H), 3,41— 3,25 (m, 1H), 2,90 (ddd, <i>J</i> = 13,6, 11,9, 3,2 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,34 (dd, <i>J</i> = 27,1, 12,7 Гц, 2H), 2,03 (dq, <i>J</i> = 18,7, 12,0, 4,7 Гц, 2H)	
I-26		(Хлороформ- <i>d</i>): δ 8,85 (s, 1H), 8,70 (p, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 8,14—7,95 (m, 3H), 7,81 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,78—7,69 (m, 2H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,44—7,33 (m, 2H), 7,32—7,28 (m, 1H), 4,31 (tt, <i>J</i> = 11,7, 4,1 Гц, 1H), 3,29 (d, <i>J</i> = 12,5 Гц, 2H), 2,95— 2,73 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,25 (d, <i>J</i> = 11,6 Гц, 2H), 1,98 (td, <i>J</i> = 12,2, 4,0 Гц, 2H), 1,70 (s, 1H)	570,4
I-27		(Хлороформ- <i>d</i>): δ 8,64-8,82 (m, 2H), 8,48 (d, <i>J</i> = 5,14 Гц, 1H), 7,98— 8,15 (m, 3H), 7,69—7,87 (m, 3H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 1,38, 8,41 Гц, 1H), 7,39 (t, <i>J</i> = 7,53 Гц, 2H), 7,27— 7,33 (m, 1H), 4,06—4,34 (m, 1H), 2,98—3,11 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,08—2,30 (m, 6H)	584,4

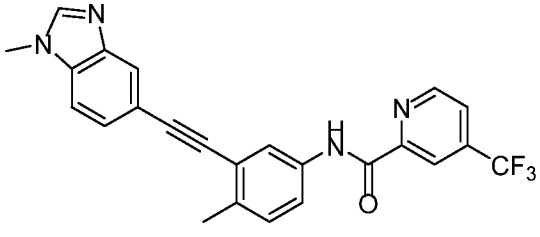
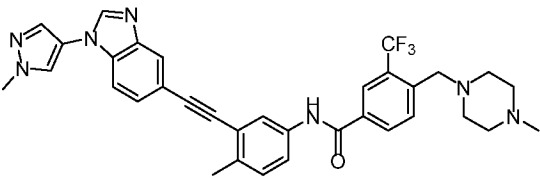
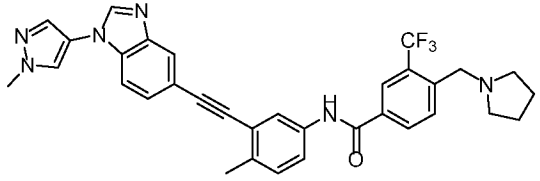
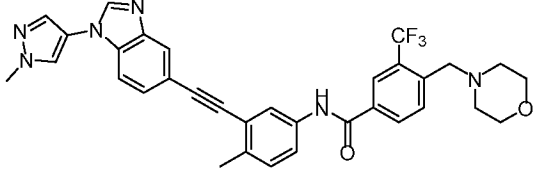
№ соед.	Структура соединения	¹ H ЯМР (400 МГц) δ (ppm):	ESI- MS масса/з аряд [M+H] +
I-28		(Метанол- <i>d</i> ₄): δ 9,12 (s, 1H), 8,30—8,22 (m, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,02 (dd, <i>J</i> = 1,3, 0,8 Гц, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 7,86 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,73 (dd, <i>J</i> = 3,4, 1,1 Гц, 2H), 7,50—7,42 (m, 3H), 7,27—7,19 (m, 1H), 6,95—6,86 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,94 (tt, <i>J</i> = 8,4, 5,1—Гц, 1H), 1,05—0,94 (m, 2H), 0,76—0,65 (m, 2H)	472,1
I-29		(Хлороформ- <i>d</i>): δ 8,37 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,03—7,96 (m, 3H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,77 (dd, <i>J</i> = 7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,73 (dd, <i>J</i> = 9,3, 0,8 Гц, 2H), 7,49 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,39—7,31 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 2,63 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 4H), 2,60 (s, 3H), 1,89—1,79 (m, 4H)	583,2
I-30		(Хлороформ- <i>d</i>): δ 8,30 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 21,7 Гц, 2H), 8,01—7,96 (m, 2H), 7,94 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,74 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 2,63 (s, 4H), 2,58 (s, 3H)	517,2

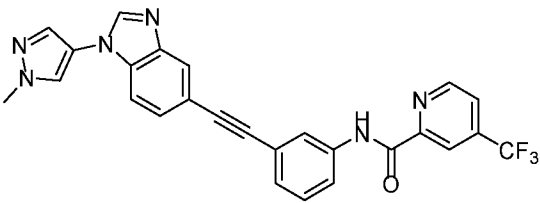
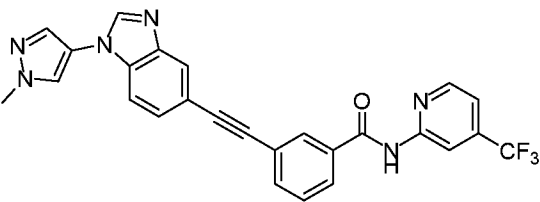
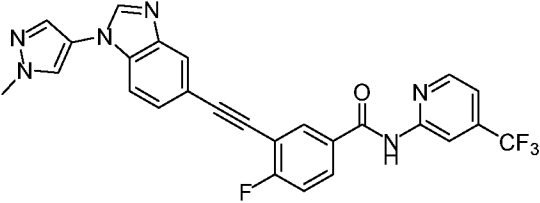
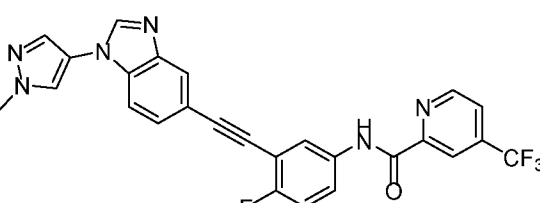
№ соед.	Структура соединения	¹ H ЯМР (400 МГц) δ (ppm):	ESI- MS масса/з аряд [M+H] +
I-31		(Хлороформ- <i>d</i>): δ 8,73—8,66 (m, 2H), 8,49 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 8,11—8,01 (m, 3H), 7,85—7,77 (m, 3H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,41 (dt, <i>J</i> = 8,4, 0,9 Гц, 2H), 7,33—7,25 (m, 1H), 4,41—4,34 (m, 2H), 4,13 (q, <i>J</i> = 5,4 Гц, 2H), 2,64 (s, 3H)	531,3
I-32		(Хлороформ- <i>d</i>): δ 8,75—8,67 (m, 2H), 8,48 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 3H), 7,86—7,74 (m, 3H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 8,2, 6,4 Гц, 2H), 7,33—7,24 (m, 1H), 4,44—4,36 (m, 2H), 3,86—3,79 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,63 (s, 3H)	545,3
I-33		(Хлороформ- <i>d</i>): δ 8,84 (s, 1H), 8,70 (dt, <i>J</i> = 1,5, 0,8 Гц, 1H), 8,47 (dt, <i>J</i> = 5,1, 0,8 Гц, 1H), 8,11—8,01 (m, 3H), 7,84—7,69 (m, 3H), 7,52 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,1 Гц, 2H), 7,32—7,24 (m, 1H), 4,52—4,33 (m, 1H), 4,21—4,12 (m, 2H), 3,59 (td, <i>J</i> = 11,6, 2,7 Гц, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,28—2,07 (m, 4H)	571,4
I-34		(Хлороформ- <i>d</i>): δ 8,65 (d, <i>J</i> = 11,9 Гц, 2H), 8,41 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,04—7,96 (m, 2H), 7,74 (dd, <i>J</i> = 8,0, 2,1 Гц, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,55—7,43 (m, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H),	584,5

№ соед.	Структура соединения	¹ H ЯМР (400 МГц) δ (ppm):	ESI- MS масса/з аряд [M+H] +
		7,22 (t, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 3,96 (s, 1H), 2,99 (d, <i>J</i> = 9,5 Гц, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,13—1,93 (m, 6H)	
I-35		(Хлороформ- <i>d</i>): δ 11,52 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,55 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 8,31 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 8,05—7,96 (m, 4H), 7,89 (dd, <i>J</i> = 7,9, 2,1 Гц, 1H), 7,43—7,26 (m, 5H), 2,63 (s, 3H)	487,1
I-36		(Хлороформ- <i>d</i>): δ 9,88 (s, 1H), 8,82 (dt, <i>J</i> = 5,0, 0,7 Гц, 1H), 8,54 (dt, <i>J</i> = 1,7, 0,8 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (dd, <i>J</i> = 1,5, 0,7 Гц, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75—7,64 (m, 3H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,25 (s, 3H), 2,55 (s, 3H)	502,4
I-37		(Хлороформ- <i>d</i>): δ 8,35 (s, 1H), 8,17—8,07 (m, 2H), 8,05—7,98 (m, 3H), 7,87—7,67 (m, 4H), 7,50 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,2 Гц, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,62 (s, 3H)	525,3
I-38		(Хлороформ- <i>d</i>) δ 9,91 (s, 1H), 8,84 (d, <i>J</i> = 5,0 Гц, 1H), 8,58 (dd, <i>J</i> = 1,8, 0,9 Гц, 1H), 8,07 (dd, <i>J</i> = 1,4, 0,7 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 7,81—7,70 (m, 3H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,42 (dd, <i>J</i> = 8,4,	545,2

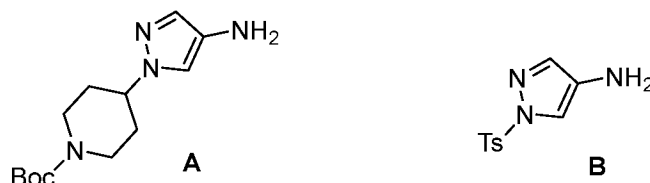
№ соед.	Структура соединения	¹ H ЯМР (400 МГц) δ (ppm):	ESI- MS масса/з аряд [M+H] +
		0,7 Гц, 1H), 7,34—7,27 (m, 1H), 4,42 (dd, <i>J</i> = 5,5, 4,6 Гц, 2H), 3,85 (dd, <i>J</i> = 5,5, 4,6 Гц, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,58 (s, 3H)	
I-39		(Хлороформ- <i>d</i>): δ 9,81 (s, 1H), 8,75 (dd, <i>J</i> = 4,9, 0,8 Гц, 1H), 8,48 (dt, <i>J</i> = 1,7, 0,8 Гц, 1H), 8,00—7,92 (m, 2H), 7,96—7,82 (m, 1H), 7,77—7,67 (m, 2H), 7,68—7,61 (m, 2H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,5 Гц, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 8,4, 0,7 Гц, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,34—4,24 (m, 2H), 4,10—4,03 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,95 (s, 1H)	531,2
I-40		(Хлороформ- <i>d</i>): δ 9,91 (s, 1H), 8,84 (dt, <i>J</i> = 5,0, 0,7 Гц, 1H), 8,57 (dt, <i>J</i> = 1,7, 0,8 Гц, 1H), 8,09—8,01 (m, 1H), 7,94 (d, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 7,81—7,71 (m, 4H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,39 (dd, <i>J</i> = 8,3, 0,7 Гц, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,09—3,01 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (dd, <i>J</i> = 7,1, 2,7 Гц, 1H), 2,26 (s, 1H), 2,27—2,07 (m, 3H)	584,5
I-41		(Хлороформ- <i>d</i>): δ 9,72 (s, 1H), 8,65 (dt, <i>J</i> = 5,0, 0,8 Гц, 1H), 8,38 (dt, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Гц, 1H), 7,95—7,78 (m, 2H), 7,79—7,66 (m, 2H), 7,61—7,52 (m, 3H), 7,40—7,25 (m, 1H), 7,28—7,17 (m, 1H), 7,18—	558,2

№ соед.	Структура соединения	¹ H ЯМР (400 МГц) δ (ppm):	ESI- MS масса/з аряд [M+H] +
		7,01 (m, 1H), 4,16 (dd, $J = 7,3, 5,4$ Гц, 2H), 2,67 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,16 (s, 6H).	
I-42		(Хлороформ- <i>d</i>): δ 9,72 (s, 1H), 8,64 (dt, $J = 5,0, 0,8$ Гц, 1H), 8,37 (dt, $J = 1,6, 0,8$ Гц, 1H), 7,92—7,79 (m, 2H), 7,82—7,70 (m, 1H), 7,71—7,62 (m, 1H), 7,61—7,50 (m, 3H), 7,35 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Гц, 1H), 7,27—7,15 (m, 1H), 7,14—7,04 (m, 1H), 4,09 (t, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,75 (t, $J = 6,2$ Гц, 2H), 2,47—2,34 (m, 7H), 0,84 (t, $J = 7,1$ Гц, 5H).	586,2
I-43		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 13,34 (s, 1H), 10,84 (s, 1H), 9,05 (dt, $J = 5,0, 0,8$ Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,43—8,33 (m, 2H), 8,18—8,06 (m, 2H), 8,04—7,94 (m, 2H), 7,81 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Гц, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,4, 0,7$ Гц, 1H), 7,57—7,45 (m, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 2,50 (s, 3H)	487,1
I-44		(Хлороформ- <i>d</i>): δ 9,91 (s, 1H), 8,84 (d, $J = 5,02$ Гц, 1H), 8,56—8,59 (m, 1H), 8,09 (br, 2H), 7,94 (d, $J = 2,26$ Гц, 1H), 7,69—7,80 (m, 4H), 7,48—7,61 (m, 1H), 7,36—7,48 (m, 1H), 7,29—7,35 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,58 (s, 3H)	501,1

№ соед.	Структура соединения	¹ H ЯМР (400 МГц) δ (ppm):	ESI- MS масса/з аряд [M+H] +
I-45		(Хлороформ- <i>d</i>): δ 9,90 (s, 1H), 8,84 (d, <i>J</i> = 5,02 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,05 (br s, 1H), 7,88—8,00 (m, 2H), 7,72—7,78 (m, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,28 Гц, 1H), 7,44 (br s, 1H), 7,30—7,33 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,58 (s, 3H)	435,1
I-46		(Метанол- <i>d</i> ₄): 8,40 (s, 1H), 8,26—8,34 (m, 1H), 8,17—8,21 (m, 2H), 8,01 (d, <i>J</i> = 8,16 Гц, 1H), 7,89—7,94 (m, 3), 7,55—7,65 (m, 3H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,41 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 2,70—2,94 (m, 4H), 2,64 (br s, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,44 (s, 3H)	612,2
I-47		(Метанол- <i>d</i> ₄): δ 8,40 (s, 1H), 8,27—8,32 (m, 1H), 8,17—8,22 (m, 2H), 7,89—8,01 (m, 4H), 7,55—7,64 (m, 3H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,41 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 2,60—2,71 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 1,88 (td, <i>J</i> = 3,25, 6,93 Гц, 4H)	583,2
I-48		(Метанол- <i>d</i> ₄): δ 8,41 (br s, 1H), 8,24—8,33 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 7,65 Гц, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 8,16 Гц, 1H), 7,88—7,95 (m, 3H), 7,53—7,66 (m, 3H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,28 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,74—3,76 (m, 6H), 2,46—2,60 (m, 7H)	599,2

№ соед.	Структура соединения	¹ H ЯМР (400 МГц) δ (ppm):	ESI- MS масса/з аряд [M+H] +
I-49		(Метанол- <i>d</i> ₄): 9,00 (d, <i>J</i> = 5,02 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10—8,12 (m, 1H), 7,89—7,98 (m, 3H), 7,82 (ddd, <i>J</i> = 1,25, 2,20, 7,97 Гц, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 1,00 Гц, 2H), 7,37—7,47 (m, 2H), 4,04 (s, 3H)	487,1
I-50		(Метанол- <i>d</i> ₄): δ 8,54—8,65 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,11—8,20 (m, 2H), 7,97 (d, <i>J</i> = 7,52 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (td, <i>J</i> = 1,27, 7,87 Гц, 1H), 7,51—7,58 (m, 3H), 7,41 (td, <i>J</i> = 1,07, 5,14 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H)	487,1
I-51		(Метанол- <i>d</i> ₄): δ 8,60 (s, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> = 5,61 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,27 (dd, <i>J</i> = 2,32, 6,71 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 (ddd, <i>J</i> = 2,38, 4,86, 8,69 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 0,88 Гц, 2H), 7,43 (d, <i>J</i> = 5,33 Гц, 1H), 7,38 (t, <i>J</i> = 8,96 Гц, 1H), 4,04 (s, 3H)	505,1
I-52		(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11,02 (s, 1H), 9,06 (d, <i>J</i> = 5,02 Гц, 1H), 8,48—8,71 (m, 1H), 8,36—8,41 (m, 2H), 8,26 (dd, <i>J</i> = 2,76, 6,53 Гц, 1H), 8,12 (dd, <i>J</i> = 1,13, 5,02 Гц, 1H), 7,94—8,02 (m, 3H), 7,53—7,70 (m, 2H), 7,39 (t, <i>J</i> = 9,10 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H)	505,1

^a Исходный анилин представлял собой трет-бутил-4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат **A**. ^b Исходный анилин представлял собой 1-тозил-1H-пиразол-4-амин **B**. **A** и **B** показаны в данном документе ниже.



Биохимические анализы

Пример 2. Анализ c-Kit

Получение сконструированных линий клеток Ba/F3, мутантных по KIT

[00198] cDNA KIT синтезировали с помощью GenScript и клонировали в вектор PIVX-IRES-Puro (Clontech). Вирусные частицы получали путем трансфекции векторов PIVX-IRES-puro, содержащих мутантные гены KIT, в клетки HEK293 (Invitrogen) с использованием набора транс-лентивирусов с ORF (Thermo Scientific). Через 48 часов после трансфекции надосадочные жидкости, содержащие вирус, собирали и инкубировали в течение еще 48—72 часов с родительскими клетками Ba/F3 (DSMZ) в присутствии 10 нг/мл IL-3 (R&D Systems). Затем трансдуцированные клетки Ba/F3 отбирали путем удаления IL-3 и пуромицина (0,5-1 мкг/мл, Invitrogen).

Анализы жизнеспособности

[00199] Клеточные линии (*m. e* EX11DEL, EX11DEL/D816H, EX11DEL/T670I и EX11DEL/V654A) высевали в 384-луночные планшеты с использованием RPMI 1640, дополненной 10% FBS, при плотностях, которые обеспечивали линейный рост, и инкубировали при 37°C в 5% (об./об.) CO₂. Клетки обрабатывали с помощью восьми концентраций соединения при 4-кратном разведении (10 мкМ до 0,61 нМ) и жизнеспособность оценивали с применением анализа Cell Titer-Glo (Promega) через 72 часа. Данные наносили на график в виде процента жизнеспособности относительно клеток, обработанных средой-носителем. Получали кривые доза-ответы и использовали для расчета значений IC₅₀.

[00200] Таблица 2. Активность в отношении c-Kit соединений согласно настоящему изобретению в анализе c-Kit. ++++ указывает на IC₅₀, составляющую менее приблизительно 10 нМ, +++ указывает на IC₅₀, составляющую от

приблизительно 10 нМ до приблизительно 50 нМ, ++ указывает на IC₅₀, составляющую от приблизительно 50 нМ до приблизительно 100 нМ, и + указывает на IC₅₀, составляющую более приблизительно 100 нМ и менее приблизительно 10 мкМ.

ТАБЛИЦА 2. Анализ skit.

№ соед.	BAF3 FL KIT EX11DEL (нМ)	BAF3 FL KIT EX11DEL/D816 H (нМ)	BAF3 FL KIT EX11DEL/T67 OI (нМ)	BAF3 FL KIT EX11DEL/V654 A (нМ)
I-1	++++	+	+	+
I-2	++++	++	+++	+++
I-3	++	+	+	+
I-4	++++	+	++	++
I-5	++	+	+	+
I-6	+++	+	++	+
I-7	+++	+	++	+
I-8	+++	++	+++	+++
I-9	+++	+	+	+
I-10	+++	+	+	+
I-11	+	+	+	+
I-12	+++	+	+	+
I-13	+++	+	+	+
I-14	++	+	+	+
I-15	++	+	+	+
I-16	+++	+	+	+
I-17	+++	++	+++	+++
I-18	+	+	+	+
I-19	++++	+++	++++	+++
I-20	+++	+	+	+
I-21	+	+	+	+
I-22	+	+	+	+
I-23	++++	+++	++++	+++
I-24	++++	+++	++++	+++
I-25	++++	+++	++++	+++
I-26	++++	+++	+++	+++
I-27	++++	+++	+++	+++
I-28	+++	++	+++	++
I-29	+++	+++	+++	++
I-30	+++	+	++	++
I-31	++++	+++	++++	+++
I-32	++++	+++	++++	+++
I-33	++++	+++	++++	+++
I-34	++++	+	+++	+

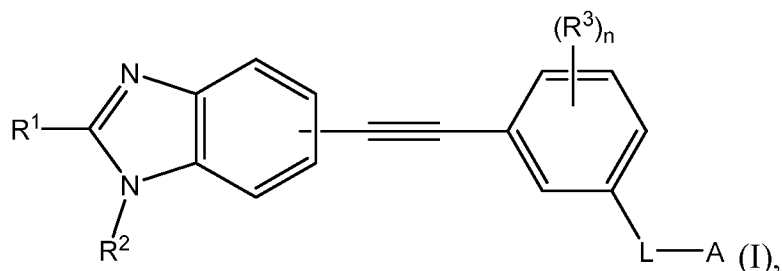
№ соед.	BAF3 FL KIT EX11DEL (нМ)	BAF3 FL KIT EX11DEL/D816 H (нМ)	BAF3 FL KIT EX11DEL/T67 OI (нМ)	BAF3 FL KIT EX11DEL/V654 A (нМ)
I-35	++++	+++	+++	+++
I-36	++++	+++	+++	+++
I-37	++++	+++	+++	++
I-38	++++	++	+++	+++
I-39	++++	+++	++++	+++
I-40	++++	+	+++	+
I-41	++++	+	+++	++
I-42	+++	+	+++	++
I-43	++++	++	++	+
I-44	++++	+++	+++	+++
I-45	+++	++	+++	++
I-46	+++	+	++	+
I-47	+++	+	++	+
I-48	++++	++	+++	++
I-49	++++	+	+++	++
I-50	++++	+	++++	++
I-51	++++	+	++++	+++
I-52	++++	+	++++	++

Эквиваленты

[00201] Специалист в данной области техники поймет или сможет определить с помощью не более чем обычных экспериментов многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных в данном документе. Такие эквиваленты предназначены для включения в объем следующей формулы изобретения.

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I),



или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер,

где

L представляет собой $-C(O)NR^5-$ или $-NR^5C(O)-$;

A представляет собой (C_6-C_{10}) арил или 5—10-членный гетероарил, где арил или гетероарил необязательно замещены одним или более R^4 ;

R^1 представляет собой H, (C_1-C_6) алкиламино или (C_1-C_6) диалкиламино;

R^2 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, $-(C(R^{6a})_2)_p-(C_3-C_7)$ циклоалкил, $-(C(R^{6a})_2)_p$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4—7-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, $-(C(R^{6a})_2)_p-(C_6-C_{10})$ арил или $-(C(R^{6a})_2)_p$ -гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом алкил необязательно замещен одним или более R^7 , при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещены одним или более R^9 ;

каждый R^3 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген или OH;

каждый R^4 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, -OH, CN, (C_3-C_7) циклоалкил, $-(C(R^{6b})_2)_q-NH_2$, $-(C(R^{6b})_2)_q-(C_1-C_6)$ алкиламино, $-(C(R^{6b})_2)_q-(C_1-C_6)$ диалкиламино, $-(C(R^{6b})_2)_q$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4—7-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, или $-(C(R^{6b})_2)_q$ -гетероарил, где гетероарил содержит 5—6-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и при этом гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещены одним или

более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино и (C₁-C₆)диалкиламино;

R⁵ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₆)галогеналкил;

каждый из R^{6a} и R^{6b} независимо представляет собой H или (C₁-C₆)алкил;

R⁷ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкокси, -OH, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино или -C(O)N(R⁸)₂;

каждый R⁸ независимо представляет собой H, (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₆)галогеналкил;

каждый R⁹ в каждом случае независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, -C(O)H, -C(O)(C₁-C₆)алкил или 5—7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -C(O)H или -C(O)(C₁-C₆)алкила, и при этом алкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкокси, -OH, (C₁-C₆)галогеналкокси, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино или (C₁-C₆)диалкиламино; и

каждый из n, p и q независимо равен 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, где L представляет собой -C(O)NR⁵-.

3. Соединение по п. 1, где L представляет собой -NR⁵C(O)-.

4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R³ представляет собой (C₁-C₆)алкил или галоген.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R³ представляет собой метил или F.

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R³ представляет собой метил.

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R¹ представляет собой H.

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где A представляет собой (C₆-C₁₀)арил, необязательно замещенный одним или двумя R⁴.

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или двумя R^4 .

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А представляет собой фенил или пиридинил, необязательно замещенные одним или двумя R^4 .

11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А представляет собой фенил или пиридинил, замещенные одним R^4 .

12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А представляет собой фенил или пиридинил, замещенные двумя R^4 .

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^5 представляет собой Н.

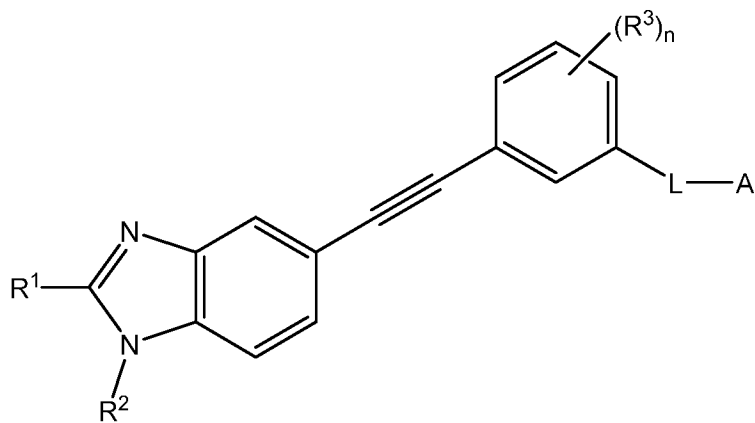
14. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где n равен 0.

15. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где n равен 1.

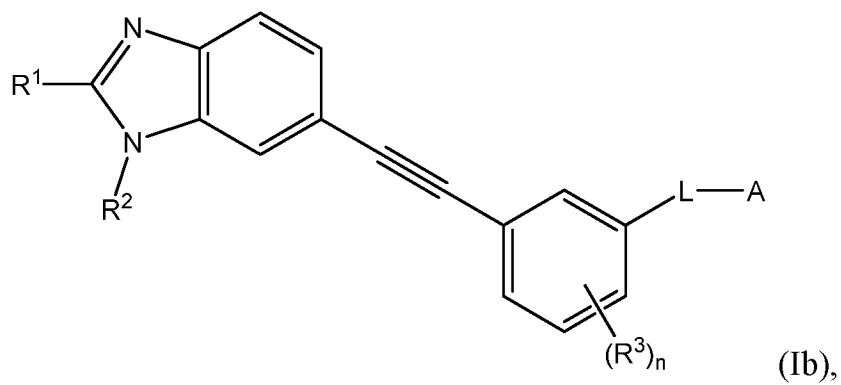
16. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А представляет собой фенил или пиридинил, замещенные одним R^4 , и R^4 представляет собой CF_3 или циклопропил.

17. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где А представляет собой фенил или пиридинил, замещенные двумя R^4 , и по меньшей мере один R^4 представляет собой CF_3 .

18. Соединение по п. 1, характеризующееся одной из следующих формул (Ia) или (Ib),

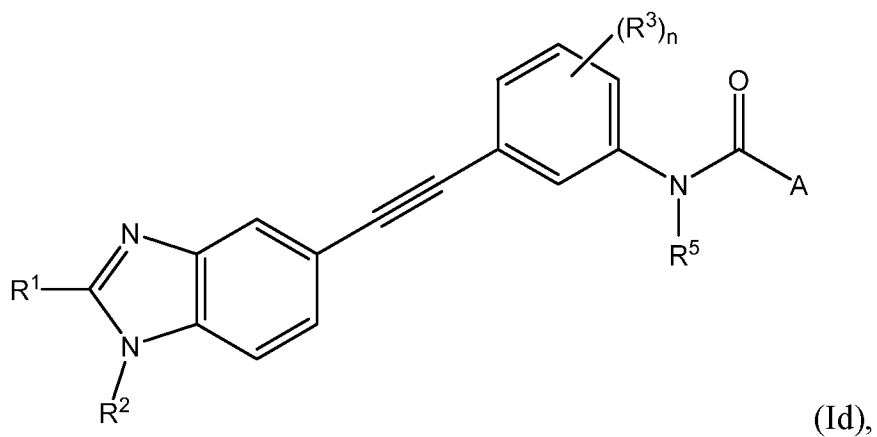
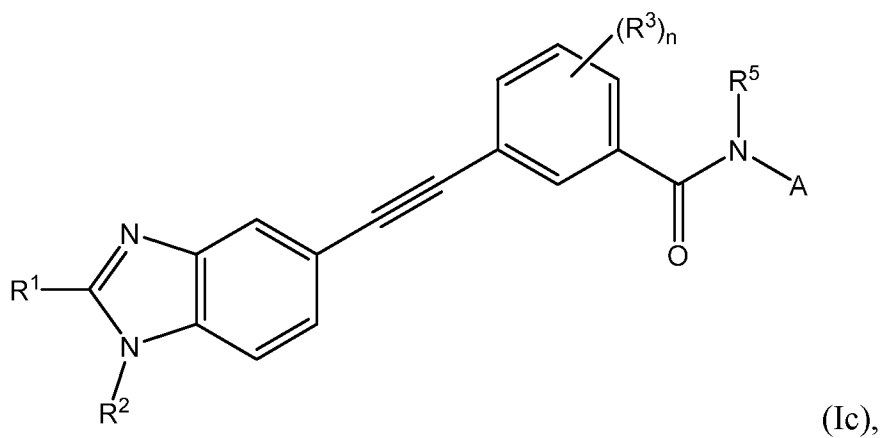


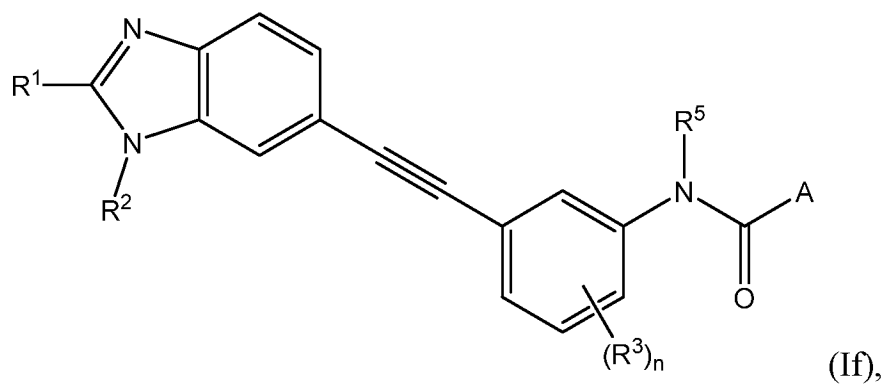
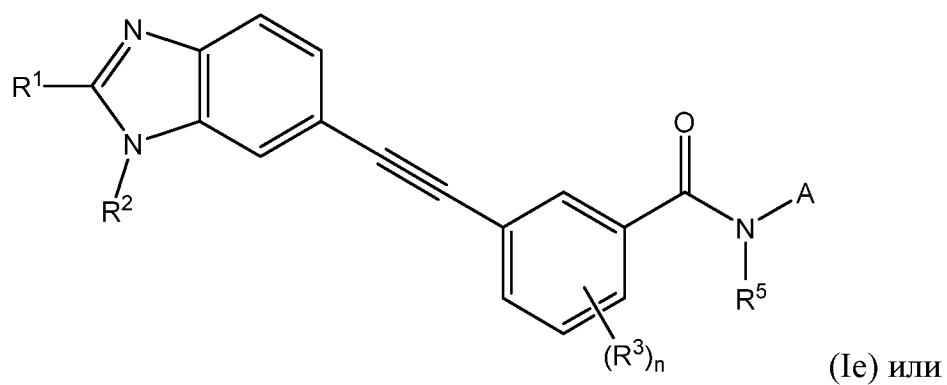
(Ia) или



или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

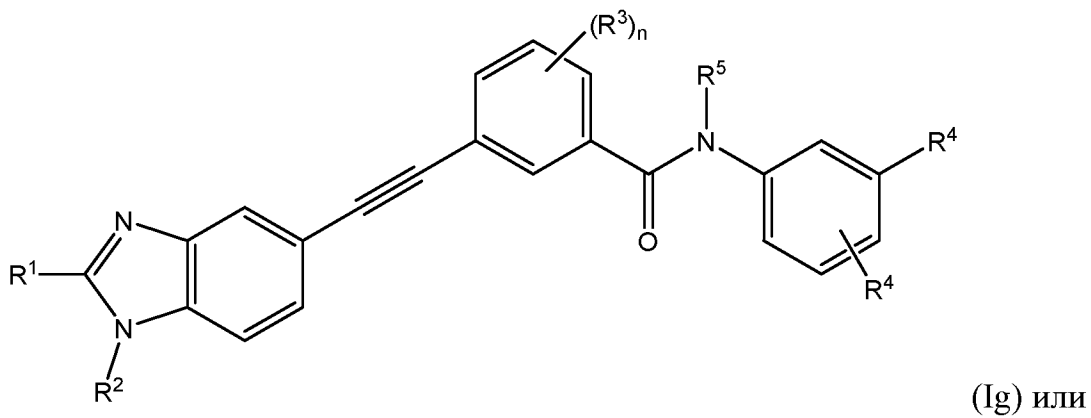
19. Соединение по п. 1, характеризующееся одной из следующих формул (Ic), (Id), (Ie) или (If);

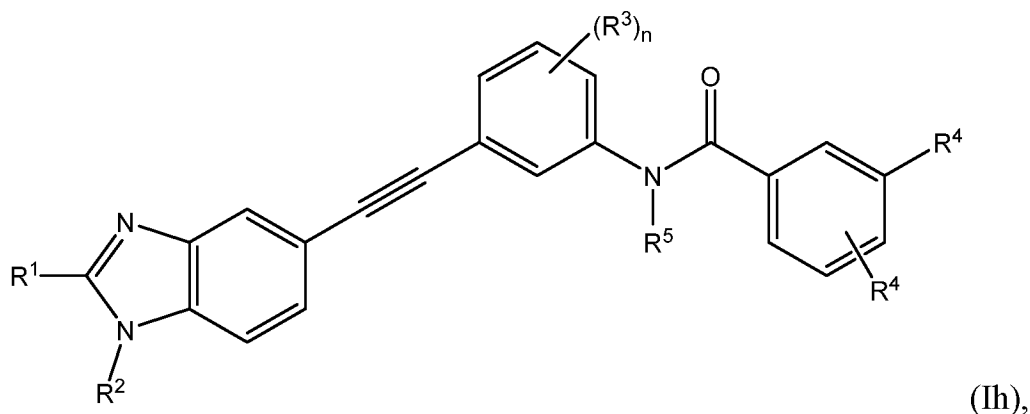




или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

20. Соединение по п. 1, характеризующееся одной из следующих формул (Ig) или (Ih);





или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер.

21. Соединение по п. 20, где R^5 представляет собой H.

22. Соединение по п. 20 или п. 21, где n равен 1, и R^3 представляет собой метил.

23. Соединение по любому из пп. 20—22, где R^1 представляет собой H.

24. Соединение по любому из пп. 20—23, где один R^4 представляет собой (C_1-C_6) галогеналкил, и другой R^4 представляет собой CN, $-(CH_2)-(C_1-C_6)$ диалкиламино, -гетероциклоалкил или $-(CH_2)$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4-7-членное кольцо и 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более (C_1-C_3) алкилами.

25. Соединение по любому из пп. 20—24, где один R^4 представляет собой CF_3 , и другой R^4 представляет собой CN, $-(CH_2)-(C_1-C_6)$ диалкиламино, -гетероциклоалкил или $-(CH_2)$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4-7-членное кольцо и 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более (C_1-C_3) алкилами.

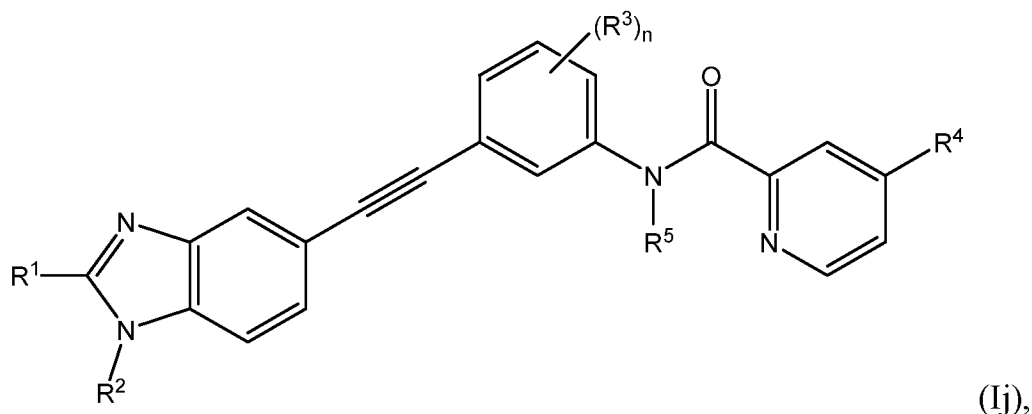
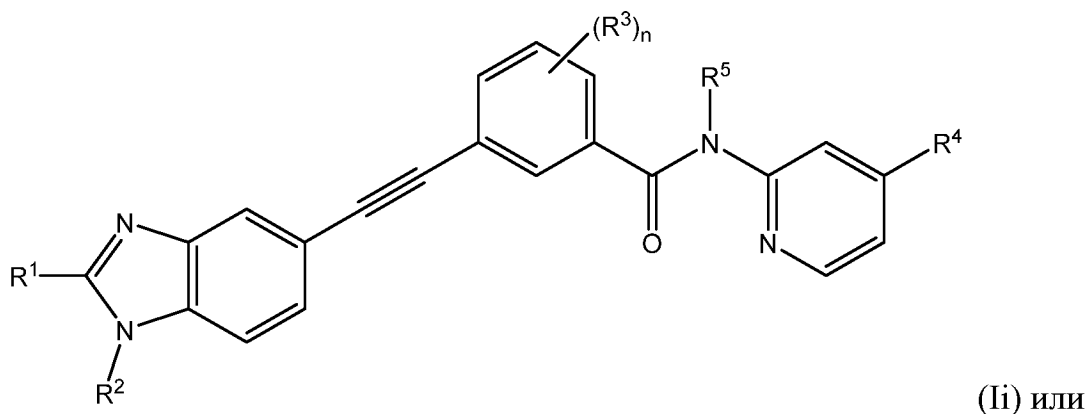
26. Соединение по любому из пп. 20—25, где один R^4 представляет собой CF_3 , и другой R^4 представляет собой CN, $-(CH_2)-N(CH_3)_2$, пиперазинил, $-(CH_2)$ -пиперазинил, $-(CH_2)$ -морфолинил или $-(CH_2)$ -пирролидинил, где пиперазинил, морфолино или пирролидинил необязательно замещены одним или более (C_1-C_3) алкилами.

27. Соединение по любому из пп. 20—25, где один R^2 представляет собой (C_1-C_6) алкил или $-(C(R^{6b})_2)_q$ -гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1—3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и замещен одним - двумя (C_1-C_6) алкилами.

28. Соединение по любому из пп. 20—26, где один R^2 представляет собой CH_3 или гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и замещен одним - двумя (C_1-C_6) алкилами.

29. Соединение по любому из пп. 20—26, где один R^2 представляет собой CH_3 или пиразолил, замещенный одним - двумя (C_1-C_6) алкилами.

30. Соединение по п. 1, характеризующееся одной из следующих формул (Ii) или (Ij);



или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

31. Соединение по п. 30, где R^5 представляет собой H.

32. Соединение по п. 30 или п. 31, где R^4 представляет собой (C_1-C_6) галогеналкил.

33. Соединение по любому из пп. 30—32, где R^4 представляет собой CF_3 .

34. Соединение по любому из пп. 30—33, где n равняется 1, R^3 представляет собой метил, R^1 представляет собой H, и R^2 представляет собой H; CH_3 ; CH_2CH_3 ; -

$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$; $-(\text{CH}_2)_2$ морфолинил; $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$; пиперидинил, замещенный метилом; фенил, необязательно замещенный 4-метилпиперазином; $-\text{CH}_2$ -пиридинил; циклопропил; триазилил, замещенный метилом; или имидазолил, замещенный метилом или N-метилпиперидинилом.

35. Соединение по любому из пп. 30—33, где n равен 1, и R^3 представляет собой метил, R^1 представляет собой пиразолил, необязательно замещенный метилом; $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$; $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; морфолинил или пиперидинил, необязательно замещенный метилом или $-\text{C}(\text{O})\text{H}$.

36. Соединение по любому из пп. 30—33, где n равен 0 или 1, и R^3 представляет собой F, R^1 представляет собой пиразолил, необязательно замещенный метилом.

37. Соединение по любому из пп. 30—34, где n равняется 1, R^3 представляет собой метил, R^1 представляет собой NH_2 и R^2 представляет собой H.

38. Соединение по любому из пп. 1—37, выбранное из группы, состоящей из 4-метил-3-((1-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

3-((1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

3-((1-(2-(диметиламино)этил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

3-((1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

4-метил-3-((1-(2-морфолиноэтил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

3-((1-(3-(диметиламино)пропил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

3-((1-этил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

4-метил-3-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

3-((2-амино-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

4-метил-3-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

4-метил-3-((1-(пиридин-3-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

3-((1-циклопропил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

4-метил-3-((1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

4-метил-3-((1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

4-метил-3-((1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

N-(4-метил-3-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)фенил)-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)бензамида;

4-метил-3-((1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

4-метил-3-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

4-метил-3-((1-фенил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

4-метил-3-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-(трифторметил)фенил)бензамида;

4-метил-3-((1-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

4-метил-3-((1-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

3-((1-(1-(1-формилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

4-метил-3-((1-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

4-метил-3-((1-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

N-(3-циклопропилфенил)-4-метил-3-((1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)бензамида;

4-метил-3-((1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(пирролидин-1-илметил)-3-(трифторметил)фенил)бензамида;

4-метил-3-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(пирролидин-1-илметил)-3-(трифторметил)фенил)бензамида;

3-((1-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

3-((1-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

4-метил-3-((1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

4-метил-3-((1-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

3-((1-(1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

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

N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-4-метил-3-((1-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)бензамида;

N-(3-((1-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамида;

N-(3-((1-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамида;

N-(3-((1-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамида;

N-(3-((1-(1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамида;

N-(3-((1-(1-(2-(диэтиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамида;

N-(3-((1-(1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамида;

N-(4-метил-3-((1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамида;

N-(4-метил-3-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамида;

N-(4-метил-3-((1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)фенил)-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)бензамида;

N-(4-метил-3-((1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(пирролидин-1-илметил)-3-(трифторметил)бензамида;

N-(4-метил-3-((1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(морфолинометил)-3-(трифторметил)бензамида;

N-(3-((1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамида;

3-((1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида;

4-фтор-3-((1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида и

N-(4-фтор-3-((1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамида.

39. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1—38 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый разбавитель, вспомогательное вещество или носитель.

40. Способ лечения заболевания или нарушения, опосредованных с-Kit, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1—38 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера.

41. Способ по п. 40, где заболевание или нарушение, опосредованные с-Kit, выбраны из нарушения пролиферации клеток, фиброзного нарушения и метаболического нарушения.

42. Способ по п. 41, где указанное нарушение пролиферации клеток представляет собой рак.

43. Способ по п. 42, где указанный рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, мастоцитомы, мелкоклеточного рака легкого, рака яичка, рака желудочно-кишечного тракта, рака центральной нервной системы, рака женских половых путей, саркомы нейроэктодермального происхождения и неоплазии из шванновских клеток, ассоциированной с нейрофиброматозом.

44. Способ по п. 42, где указанный рак выбран из группы, состоящей из мелкоклеточной карциномы легкого, острого миелоидного лейкоза (AML), нейробластомы, форм злокачественной меланомы, колоректального рака, системного мастоцитоза (SM) и гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST).

45. Способ по п. 40, где указанные заболевание или нарушение, опосредованные с-Kit, представляют собой рассеянный склероз.

46. Способ по п. 40, где указанные заболевание или нарушение, опосредованные с-Kit, представляют собой астму.

47. Способ по п. 40, где указанные заболевание или нарушение, опосредованные с-Kit, представляют собой аллергическую реакцию.

48. Способ по п. 40, где указанные заболевание или нарушение, опосредованные с-Kit, представляют собой воспалительный артрит.

49. Способ по п. 40, где указанные заболевание или нарушение, опосредованные с-Kit, представляют собой мастоцитоз.

50. Способ модуляции с-Kit, предусматривающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1—38.

51. Способ ингибирования с-Kit, предусматривающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1—38.

52. Способ лечения или предупреждения заболевания, в котором задействована с-Kit, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1—38.