

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201992628 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.04.29

(22) Дата подачи заявки  
2018.05.25

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)  
*C07D 401/12* (2006.01)  
*C07D 403/12* (2006.01)  
*C07D 413/14* (2006.01)  
*C07D 403/14* (2006.01)  
*C07D 409/14* (2006.01)  
*C07D 417/14* (2006.01)  
*A61K 31/4184* (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ VCL6, ПОЛУЧЕННЫЕ ИЗ БЕНЗИМИДАЗОЛОНА

(31) 1708502.8; 1806130.9

(32) 2017.05.26; 2018.04.13

(33) GB

(86) PCT/GB2018/051447

(87) WO 2018/215801 2018.11.29

(71) Заявитель:

КЭНСЕР РИСЕРЧ ТЕКНОЛОДЖИ  
ЛИМИТЕД; ДЕ ИНСТИТЮТ ОФ  
КЭНСЕР РИСЕРЧ: РОЯЛ КЭНСЕР  
ХОСПИТАЛ (GB)

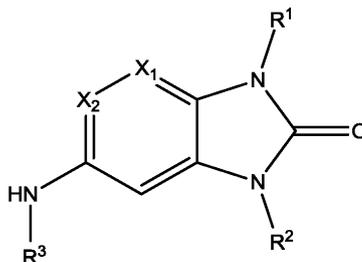
(72) Изобретатель:

Беллени Бенджамин Ричард, Картер  
Майкл Кит, Чын Квай Мин Джэк,  
Дэвис Оуэн Александер, Хёлдер Свен,  
Ллойд Мэттью Гарт, Варела Родригез  
Ана, Вудворд Ханна, Инноченти  
Паоло (GB)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, которые выполняют функцию ингибиторов активности VCL6 (белка В-клеточной лимфомы 6)



формула I,

где каждый из X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> определен в данном документе. Настоящее изобретение также относится к способам получения данных соединений, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в лечении пролиферативных нарушений, таких как рак, а также других заболеваний или состояний, в которые вовлечена активность VCL6.

A1

201992628

201992628

A1

## **ИНГИБИТОРЫ BCL6, ПОЛУЧЕННЫЕ ИЗ БЕНЗИМИДАЗОЛОНА**

### ***ВВЕДЕНИЕ***

**[0001]** Настоящее изобретение относится к определенным соединениям, которые выполняют функцию ингибиторов активности BCL6 (белка В-клеточной лимфомы 6). Настоящее изобретение также относится к способам получения данных соединений, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в лечении пролиферативных нарушений, таких как рак, а также других заболеваний или состояний, в которые вовлечена активность BCL6.

### ***УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ***

**[0002]** BCL6 представляет собой репрессор транскрипции с доменом «цинковых пальцев», который играет ключевую роль в образовании и развитии герминативных центров, в которых В-клетки подвергаются соматической гипермутации и рекомбинации генов иммуноглобулинов с образованием разнообразия антител к ряду чужеродных антигенов (Dent et al., Science, 1997, 276, 589-592). BCL6 обеспечивает пролиферацию В-клеток, продуцирующих антитела, путем репрессии генов, вовлеченных в ответ на повреждение ДНК, остановку клеточного цикла и апоптоз. BCL6 опосредует данную репрессию путем рекрутирования белков-корепрессоров SMRT, NCoR и BCoR в мотив большой бороздки, который образуется вдоль границы цепей димера домена BCL6 ВТВ (BR-C, Ttk и Bab) (Ahmad et al., Mol Cell, 2003, 12, 1551-1564; Ghetu et al., Mol Cell, 2008, 29, 384-391). Генетическое повышение экспрессии гена BCL6, как наблюдается при многих видах лимфомы, приводит к пролиферации злокачественных В-клеток (Hatzl & Melnick, Trends Mol Med, 2014, 20, 343-352). Следовательно, существует необходимость в разработке средств, которые подавляют опухолеобразующие свойства BCL6 либо путем селективного связывания с доменом ВТВ и предотвращения вовлечения корепрессора, либо путем связывания с доменом ВТВ и индуцирования разрушения белка (Kerres et al. Cell Rep., 2017, 20, 2860-2875).

### ***КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ***

**[0003]** В соответствии с первым аспектом настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват,

определенные в данном документе.

**[0004]** В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, определенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, в смеси с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

**[0005]** В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ подавления активности BCL6 *in vitro* или *in vivo*, при этом указанный способ предусматривает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе.

**[0006]** В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ подавления пролиферации клеток *in vitro* или *in vivo*, при этом указанный способ предусматривает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, или фармацевтической композиции, определенной в данном документе.

**[0007]** В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ лечения заболевания или нарушения, в которые вовлечена активность BCL6, у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом указанный способ предусматривает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, или фармацевтической композиции, определенной в данном документе.

**[0008]** В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ лечения пролиферативного нарушения у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом указанный способ предусматривает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, или фармацевтической композиции, определенной в данном документе.

**[0009]** В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в таком лечении, при

этом указанный способ предусматривает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, или фармацевтической композиции, определенной в данном документе.

**[0010]** В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват или фармацевтическая композиция, определенные в данном документе, для применения в терапии.

**[0011]** В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, определенные в данном документе, или фармацевтическая композиция, определенная в данном документе, для применения в лечении пролиферативного состояния.

**[0012]** В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват или фармацевтическая композиция, определенные в данном документе, для применения в лечении рака. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак у человека.

**[0013]** В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, определенные в данном документе, для применения в подавлении активности BCL6.

**[0014]** В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, определенные в данном документе, для применения в лечении заболевания или нарушения, в которые вовлечена активность BCL6.

**[0015]** В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения пролиферативного состояния.

**[0016]** Предпочтительно пролиферативное нарушение представляет собой рак,

подходящим примером является рак человека (например, виды гемобластоза, такие как виды лимфомы (в том числе диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), фолликулярная лимфома (FL), лимфома Беркитта (BL) и ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома (AITL)), виды лейкоза (в том числе острый лимфобластный лейкоз (ALL) и хронический миелоидный лейкоз (CML)), и множественная миелома, и солидные опухоли (в том числе глиома, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) и виды плоскоклеточной карциномы (SCC) (в том числе SCC головы и шеи, пищевода, легкого и яичника))).

**[0017]** В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака.

**[0018]** В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для подавления активности BCL6.

**[0019]** В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, в которые вовлечена активность BCL6.

**[0020]** В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ получения соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе.

**[0021]** В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, получаемые с помощью, или полученные с помощью, или непосредственно полученные с помощью способа получения соединения, определенного в данном документе.

**[0022]** В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрены новые промежуточные соединения, определенные в данном документе,

которые являются подходящими для применения в любом из способов синтеза, изложенных в данном документе.

**[0023]** Признаки, включающие необязательные, подходящие и предпочтительные признаки, по отношению к одному аспекту настоящего изобретения, также могут являться признаками, включающими необязательные, подходящие и предпочтительные признаки, по отношению к любому другому аспекту настоящего изобретения.

## ***ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ***

### **Определения**

**[0024]** Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения, изложенные ниже.

**[0025]** Следует принимать во внимание, что ссылки на термин "осуществление лечения" или "лечение" включают профилактику, а также облегчение установленных симптомов состояния. Следовательно, термин "осуществление лечения" или "лечение" болезненного состояния, нарушения или состояния включает: (1) предупреждение или замедление появления клинических симптомов болезненного состояния, нарушения или состояния, развивающихся у человека, который может быть поражен болезненным состоянием, нарушением или состоянием или предрасположен к ним, но еще не испытывает клинические или субклинические симптомы болезненного состояния, нарушения или состояния, или они не проявляются у него, (2) подавление болезненного состояния, нарушения или состояния, т. е. купирование, снижение степени или замедление развития заболевания или его рецидива (в случае поддерживающего лечения) или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома или (3) облегчение или ослабление заболевания, т. е. обеспечение регрессии болезненного состояния, нарушения или состояния или по меньшей мере одного из их клинических или субклинических симптомов.

**[0026]** "Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое, при введении млекопитающему для лечения заболевания, является достаточным для осуществления такого лечения заболевания. "Терапевтически эффективное количество" будет изменяться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также возраста, веса и т. д. млекопитающего, подлежащего лечению.

**[0027]** В настоящем описании термин "алкил" включает алкильные группы как с прямой, так и с разветвленной цепью. Ссылки на отдельные алкильные группы, такие как "пропил", являются характерными исключительно для варианта с прямой цепью, а ссылки на отдельные алкильные группы с разветвленной цепью, такие как "изопропил", являются характерными исключительно для варианта с разветвленной цепью. Например, "(1-6C)алкил" включает (1-4C)алкил, (1-3C)алкил, пропил, изопропил и *трет*-бутил.

**[0028]** Термин "(m-nC)" или "(m-nC)группа", используемый отдельно или в качестве приставки, означает какую-либо группу, содержащую m-n атомов углерода.

**[0029]** "Алкиленовая" группа представляет собой алкильную группу, которая расположена между двумя другими химическими группами и служит для их соединения. Таким образом, "(1-6C)алкилен" означает линейный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал с одним - шестью атомами углерода или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал с тремя - шестью атомами углерода, например, метилен (-CH<sub>2</sub>-), этилен (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), пропилен (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2-метилпропилен (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), пентилен (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) и т. п.

**[0030]** "(3-10C)Циклоалкил" означает углеводородное кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов углерода, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и бицикло[2.2.1]гептил.

**[0031]** "(3-10C)Циклоалкенил" означает углеводородное кольцо, содержащее от 3 до 10 атомов углерода и по меньшей мере одну двойную связь, например, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил или циклогептенил, такой как 3-циклогексен-1-ил или циклооктенил.

**[0032]** Термин "галоген" или "галогено" означает фтор, хлор, бром и йод, предпочтительно фтор, хлор и бром, более предпочтительно фтор и хлор.

**[0033]** Термин "гетероциклил", "гетероциклический" или "гетероцикл" означает неароматическую(неароматические) насыщенную(насыщенные) или частично насыщенную(насыщенные) моноциклическую(моноциклические), конденсированную(конденсированные), соединенную(соединенные) мостиковой связью или спиро-бициклическую(спиро-бициклические)

гетероциклическую(гетероциклические) кольцевую(кольцевые) систему(системы). Моноциклические гетероциклические кольца содержат от приблизительно 3 до 12 (предпочтительно от 3 до 7) атомов кольца, при этом от 1 до 5 (предпочтительно 1, 2 или 3) гетероатомов в кольце выбраны из азота, кислорода или серы. Бициклические гетероциклы содержат в кольце от 7 до 17 атомов-членов, предпочтительно от 7 до 12 атомов-членов. Бициклические гетероциклические кольца могут представлять собой конденсированные, спиро- или соединенные мостиковой связью кольцевые системы. Примеры гетероциклических групп включают циклические простые эфиры, такие как оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, диоксанил, и замещенные циклические простые эфиры. Гетероциклы, содержащие атом азота, включают, например, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротриазинил, тетрагидропиразолил и т. п. Характерные серосодержащие гетероциклы включают тетрагидротиенил, дигидро-1,3-дитиол, тетрагидро-2*H*-тиопиран и гексагидротиепин. Другие гетероциклы включают дигидрооксатиолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидрооксадиазолил, тетрагидродиоксазолил, тетрагидрооксатиазолил, гексагидротриазинил, тетрагидрооксазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидропиримидинил, диоксолинил, октагидробензофуранил, октагидробензимидазолил и октагидробензотиазолил. Касательно гетероциклов, содержащих серу, также включены гетероциклы с окисленной серой, содержащие SO- или SO<sub>2</sub>-группы. Примеры включают сульфоксидные и сульфоновые формы тетрагидротиенила и тиоморфолинила, такие как тетрагидротиен-1,1-диоксид и тиоморфолинил-1,1-диоксид. Подходящим примером гетероциклической группы, которая несет 1 или 2 оксо- (=O) или тиоксо- (=S) заместителя, является, например, 2-оксопирролидинил, 2-тиоксопирролидинил, 2-оксоимидазолидинил, 2-тиоксоимидазолидинил, 2-оксопиперидинил, 2,5-диоксопирролидинил, 2,5-диоксоимидазолидинил или 2,6-диоксопиперидинил. Конкретные гетероциклические группы представляют собой насыщенные моноциклические 3-7-членные гетероциклилы, содержащие 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из азота, кислорода или серы, например, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, морфолинил, тетрагидротиенил, тетрагидротиенил-1,1-диоксид, тиоморфолинил, тиоморфолинил-1,1-диоксид, пиперидинил, гомопиперидинил, пиперазинил или гомопиперазинил. Специалисту будет понятно, что любой гетероцикл может быть связан с другой группой посредством какого-либо подходящего атома, например,

посредством атома углерода или азота. Тем не менее, ссылка в данном документе на пиперидино или морфолино означает пиперидин-1-ильное или морфолин-4-ильное кольцо, которое связано посредством атома азота кольца.

**[0034]** Под "соединенными мостиковой связью кольцевыми системами" подразумевают кольцевые системы, в которых два кольца являются связанными посредством более двух атомов, см., например, *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4<sup>th</sup> Edition, Wiley Interscience, pages 131-133, 1992. Примеры соединенных мостиковой связью гетероциклических кольцевых систем включают аза-бицикло[2.2.1]гептан, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан, аза-бицикло[2.2.2]октан, аза-бицикло[3.2.1]октан и хинуклидин.

**[0035]** Под "спиро-бициклическими кольцевыми системами" авторы настоящего изобретения подразумевают, что две кольцевые системы являются связанными посредством одного общего спиро-атома углерода, т. е. гетероциклическое кольцо связано с дополнительным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом через один общий спиро-атом углерода. Примеры спиро-кольцевых систем включают 6-азаспиро[3.4]октан, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октан, 2-азаспиро[3.3]гептаны, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептаны, 7-окса-2-азаспиро[3.5]нонан, 6-окса-2-азаспиро[3.4]октан, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан и 2-окса-6-азаспиро[3.5]нонан.

**[0036]** Термин "гетероарил" или "гетероароматический" означает ароматическое моно-, би- или полициклическое кольцо, содержащее один или несколько (например, 1-4, в частности 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы. Термин гетероарил включает как одновалентное соединение, так и двухвалентное соединение. Примерами гетероарильных групп являются моноциклические и бициклические группы, содержащие от пяти до двенадцати членов кольца и чаще от пяти до десяти членов кольца. Гетероарильная группа может представлять собой, например, 5- или 6-членное моноциклическое кольцо или 9- или 10-членное бициклическое кольцо, например бициклическую структуру, образованную из конденсированных пяти- и шестичленного колец или двух конденсированных шестичленных колец. Каждое кольцо может содержать не более приблизительно четырех гетероатомов, как правило, выбранных из азота, серы и кислорода. Как правило, гетероарильное кольцо будет содержать не более 3 гетероатомов, чаще не более 2, например один гетероатом. В одном варианте осуществления гетероарильное кольцо содержит по меньшей мере

один атом азота кольца. Атомы азота в гетероарильных кольцах могут быть основными, как в случае имидазола или пиридина, или, по сути, неосновными, как в случае индола или пиррола. В целом количество основных атомов азота, присутствующих в гетероарильной группе, включая любые заместители кольца в виде аминогрупп, будет составлять менее пяти.

**[0037]** Примеры гетероарила включают фурил, пирролил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, 1,3,5-триазенил, бензофуранил, индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензотиазолил, индазолил, пуринил, бензофуразанил, хинолил, изохинолил, хиназолинил, хиноксалинил, циннолинил, птеридинил, нафтиридинил, карбазолил, феназинил, бензизохинолинил, пиридопиразинил, тиено[2,3-*b*]фуранил, 2*H*-фуро[3,2-*b*]-пиранил, 5*H*-пиридо[2,3-*d*]-о-оксазинил, 1*H*-пиразоло[4,3-*d*]-оксазолил, 4*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазолил, пиразино[2,3-*d*]пиридазинил, имидазо[2,1-*b*]тиазолил, имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазинил. "Гетероарил" также охватывает частично ароматические би- или полициклические кольцевые системы, где по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо, и одно или несколько других колец представляют собой неароматическое, насыщенное или частично насыщенное кольцо, при условии, что по меньшей мере одно кольцо содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы. Примеры частично ароматических гетероарильных групп включают, например, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, дигидробензтиенил, дигидробензфуранил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, бензо[1,3]диоксолил, 2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиенил, 4,5,6,7-тетрагидробензофуранил, индолинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинил, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиразинил и 3,4-дигидро-2*H*-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазинил.

**[0038]** Примеры пятичленных гетероарильных групп включают без ограничения пирролильную, фуранильную, тиенильную, имидазолильную, фуразанильную, оксазолильную, оксадиазолильную, оксатриазолильную, изоксазолильную, тиазолильную, изотиазолильную, пиразолильную, триазолильную и тетразолильную группы.

**[0039]** Примеры шестичленных гетероарильных групп включают без ограничения пиридил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил и триазинил.

**[0040]** Например, бициклическая гетероарильная группа может представлять собой группу, выбранную из:

бензольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома кольца;

пиридинового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома кольца;

пиримидинового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома кольца;

пиррольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома кольца;

пиразольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома кольца;

пиразинового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома кольца;

имидазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома кольца;

оксазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома кольца;

изоксазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома кольца;

тиазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома кольца;

изотиазольного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома кольца;

тиофенового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома кольца;

фуранового кольца, конденсированного с 5- или 6-членным кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома кольца;

циклогексильного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным гетероароматическим кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома кольца, и циклопентильного кольца, конденсированного с 5- или 6-членным гетероароматическим кольцом, содержащим 1, 2 или 3 гетероатома кольца.

**[0041]** Конкретные примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих шестичленное кольцо, конденсированное с пятичленным кольцом, включают без ограничения бензфуранильную, бензтиофенильную, бензимидазолильную, бензоксазолильную, бензизоксазолильную, бензтиазолильную, бензизотиазолильную, изобензофуранильную, индолильную, изоиндолильную, индолизинильную, индолинильную, изоиндолинильную, пуринильную (например, аденинильную, гуанинильную), индазолильную, бензодиоксолильную и пиразолопиридинильную группы.

**[0042]** Конкретные примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих два конденсированных шестичленных кольца, включают без ограничения хинолинильную, изохинолинильную, хроманильную, тиохроманильную, хроменильную, изохроменильную, хроманильную, изохроманильную, бензодиоксанильную, хинолизинильную, бензоксазинильную, бензодиазинильную, пиридопиридинильную, хиноксалинильную, хиназолинильную, циннолинильную, фталазинильную, нафтиридинильную и птеридинильную группы.

**[0043]** Термин "арил" означает циклическое или полициклическое ароматическое кольцо, содержащее от 5 до 12 атомов углерода. Термин арил включает как одновалентное соединение, так и двухвалентное соединение. Примеры арильных групп включают без ограничения фенил, бифенил, нафтил и т. п. В конкретном варианте осуществления арил представляет собой фенил.

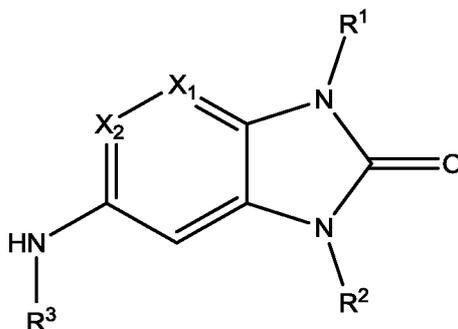
**[0044]** Термин "необязательно замещенная" означает любую из групп, структур или молекул, которые замещены, и таковые, которые не являются замещенными. Термин "где любая/какая-либо  $\text{CH}$ -,  $\text{CH}_2$ -,  $\text{CH}_3$ -группа или гетероатом (т. е.  $\text{NH}$ ) в составе  $\text{R}^1$ -группы необязательно замещены", предпочтительно означает, что (какой-либо) один из водородных радикалов  $\text{R}^1$ -группы замещен соответствующей предусмотренной группой.

**[0045]** Если необязательные заместители выбраны из "одной или нескольких" групп, то следует понимать, что данное определение включает все заместители, выбранные из одной из определенных групп, или заместители, выбранные из двух или более определенных групп.

**[0046]** Выражение "соединение по настоящему изобретению" означает такие соединения, которые раскрыты в данном документе, как в общем, так и конкретно.

### Соединения по настоящему изобретению

**[0047]** В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам или сольватам, характеризующимся структурной формулой (I), показанной ниже:



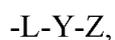
формула (I),

где:

$X_1$  выбран из N или  $CR^a$ , где  $R^a$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, галогена, гидроксигруппы, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила, нитро, циано или  $NR^bR^c$ , где  $R^b$  и  $R^c$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

$X_2$  выбран из N или  $CR^d$ , где  $R^d$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксигруппы, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

$R^1$  выбран из водорода или группы формулы



где:

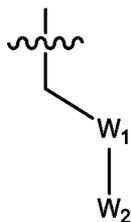
L отсутствует или представляет собой (1-5C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

Y отсутствует или представляет собой O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>e</sup>), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>e</sup>), N(R<sup>e</sup>)C(O), N(R<sup>e</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>), N(R<sup>e</sup>)C(O)O, OC(O)N(R<sup>e</sup>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>) или N(R<sup>e</sup>)SO<sub>2</sub>, где каждый из R<sup>e</sup> и R<sup>f</sup> независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Z представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-6C)алкенил, (2-6C)алкинил, арил, (3-10C)циклоалкил, (3-10C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амина, (1-4C)аминоалкила, циано, гидроксид, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто, уреидо, NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, OR<sup>g</sup>, C(O)R<sup>g</sup>, C(O)OR<sup>g</sup>, OC(O)R<sup>g</sup>, C(O)N(R<sup>g</sup>)R<sup>h</sup>, N(R<sup>g</sup>)C(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>y</sub>R<sup>g</sup> (где y равняется 0, 1 или 2), SO<sub>2</sub>N(R<sup>g</sup>)R<sup>h</sup>, N(R<sup>g</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, Si(R<sup>g</sup>)(R<sup>h</sup>)R<sup>i</sup> или (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup> (где z равняется 1, 2 или 3); где каждый из R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> и R<sup>i</sup> независимо выбран из водорода, (1-6C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-9-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, амина, циано или гидроксид;

R<sup>2</sup> выбран из:

- (i) водорода или метила;
- (ii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

W<sub>1</sub> выбран из CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> или C(O), при этом R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, фтора, гидроксид, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или NR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>, где R<sup>j</sup> и R<sup>k</sup> независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; или

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, амина, циано или гидроксид;

W<sub>2</sub> выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила, C(O)R<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, C(O)OCH<sub>3</sub>, C(O)N(H)CH<sub>3</sub>, CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup> или NR<sup>1</sup>R<sup>m</sup>, где R<sup>1</sup> и R<sup>m</sup> независимо выбраны из водорода или (1-4C)алкила, и где

R<sup>6</sup> выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксид, амина, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

R<sup>7</sup> выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксид, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или группы формулы



где:

$Y_2$  отсутствует или выбран из O,  $N(R^n)$ , S, SO,  $SO_2$ , C(O), C(O)O, OC(O), C(O) $N(R^n)$ ,  $N(R^n)C(O)$ ,  $S(O)_2N(R^n)$  или  $N(R^n)SO_2$ , при этом  $R^n$  выбран из водорода или (1-2C)алкила;

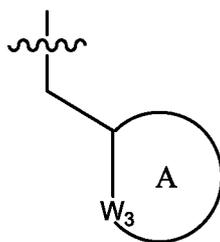
$L_2$  отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

$Z_2$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, фенил, (3-6C)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероцикл; при этом  $Z_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, amino, циано, нитро, гидроксид, C(O) $R^o$ , C(O)OR $^o$ , OC(O) $R^o$ , C(O) $N(R^o)R^p$ ,  $NR^oC(O)R^p$ , где  $R^o$  и  $R^p$  независимо выбраны из водорода или (1-4C)алкила; и

$R^8$  выбран из (1-2C)алкила, -C(O)OR $^q$ , OR $^q$ , -C(O)NR $^q$ , NR $^q$ R $^r$ , фенила или 5-членного гетероарила, где  $R^q$  и  $R^r$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

или  $R^6$  и  $R^7$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, amino, циано или гидроксид; или

(iii) группы формулы



где:

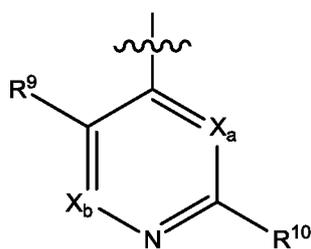
обозначает точку присоединения;

кольцо А представляет собой 4-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одной или несколькими группами-заместителями, выбранными из (1-2С)алкила, галогена, гидроксидной, циано или (1-2С)алкоксидной;

$W_3$  выбран из  $NR^{100}$  или  $CR^{101}R^{102}$ , где  $R^{100}$  выбран из водорода, (1-2С)алкила, (1-4С)галогеналкила, (1-4С)гидроксиалкила,  $-C(O)-CH_3$  или  $-C(O)OR^{ab}$ , где  $R^{ab}$  представляет собой (1-4С)алкил, каждый из  $R^{101}$  и  $R^{102}$  независимо выбран из водорода, (1-2С)алкила, циклопропила, фтора, хлора, брома, гидроксидной, амино, циано, нитро, (1-2С)алкоксидной, (1-2С)галогеналкила, (1-2С)галогеналкоксидной,  $-C(O)OR^{ac}$ ,  $-NR^{ac}R^{ad}$ , фенила или 5-членного гетероарила, где  $R^{ac}$  и  $R^{ad}$  независимо выбраны из водорода или (1-2С)алкила; и

$R^3$  выбран из:

i) группы формулы А, показанной ниже:



формула А,

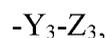
где:

обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^9$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

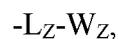


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой O,  $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$  (где  $q1$  равняется 0, 1 или 2), S, SO,  $SO_2$ , C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N( $R^s$ ), N( $R^s$ )C(O), N( $R^s$ )C(O)N( $R^t$ ), N( $R^s$ )C(O)O, OC(O)N( $R^s$ ), S(O) $_2$ N( $R^s$ ), N( $R^s$ )SO $_2$ , где каждый из  $R^s$  и  $R^t$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, гетероарил или 4-11-членный гетероциклил; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)гидроксиалкила, амино, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто, C(O)NR $^u$ R $^v$ , NR $^u$ R $^v$  или OR $^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или

(3-6C)циклоалкила; и/или  $Z^3$  необязательно дополнительно замещен группой формулы

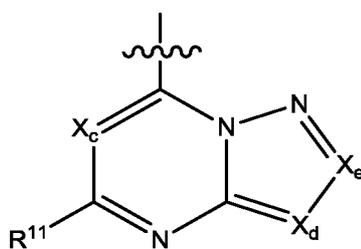


где:

$L_Z$  отсутствует или представляет собой (1-5C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо; и

$W_Z$  представляет собой арил, гетероарил, 4-7-членный гетероциклил, 3-6-членный карбоциклил, галоген, (1-4C)галогеналкил, (1-4C)галогеналкокси, циано, гидроксид, (1-4C)алкокси,  $C(O)R^{xa}$ ,  $COOR^{xa}$ ,  $C(O)NR^{xa}R^{xb}$  или  $NR^{xa}R^{xb}$ , где каждый из  $R^{xa}$  и  $R^{xb}$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и при этом каждый арил, гетероарил, 4-7-членный гетероциклил или 3-6-членный карбоциклил необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, амина, циано или гидроксид;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



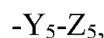
формула В,

где:

$\curvearrowright$  обозначает точку присоединения;

$X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl, C-CN или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

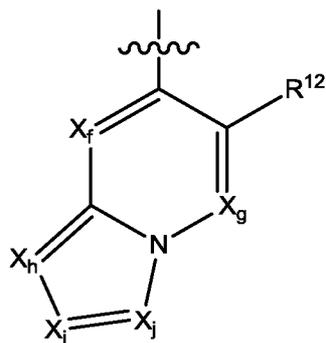


где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O,  $N(R^w)$ , C(O), C(O)O, OC(O), C(O) $N(R^w)$ ,  $N(R^w)C(O)$ ,  $N(R^w)C(O)N(R^x)$ ,  $N(R^w)C(O)O$ , OC(O) $N(R^w)$ , S(O)<sub>2</sub> $N(R^w)$ ,  $N(R^w)SO_2$ , где каждый из  $R^w$  и  $R^x$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)гидроксиалкила, amino, циано, гидрокси, амидо, карбокси, карбамоила, сульфамоида, меркапто,  $NR^yR^z$ ,  $OR^y$ , где каждый из  $R^y$  и  $R^z$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

iii) группы формулы C, показанной ниже:



формула С,

где:

 обозначает точку присоединения;

$R^{12}$  выбран из фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

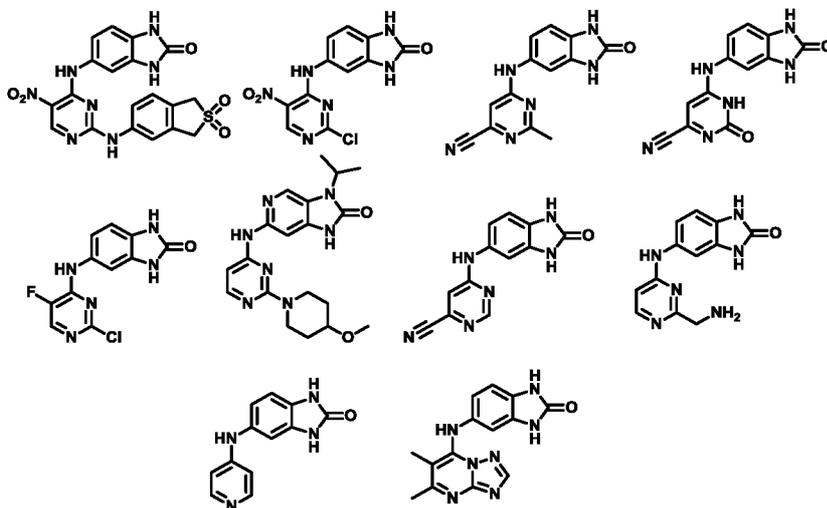
$X_f$  и  $X_g$  независимо выбраны из N или  $CR^{13}$ , где  $R^{13}$  выбран из водорода, фтора, хлора, (1-2C)алкила, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

$X_h$ ,  $X_i$  и  $X_j$  независимо выбраны из N или  $CR^{14}$ , где  $R^{14}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

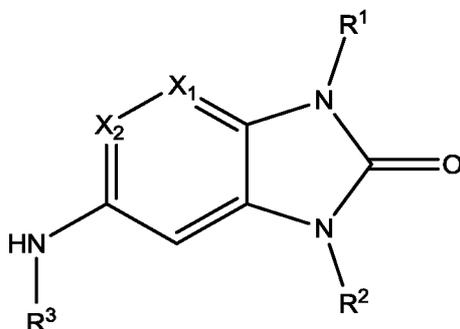
при условии, что:

- (i) если  $R^3$  представляет собой группу формулы В, то не более чем два из  $X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  представляют собой азот;
- (ii) если  $R^3$  представляет собой группу формулы С, то не более чем три из  $X_f$ ,  $X_g$ ,  $X_h$ ,  $X_i$  и  $X_j$  представляют собой азот;
- (iii) если  $X_1$  и  $X_2$  представляют собой  $CH$ ,  $R^1$  и  $R^2$  представляют собой водород или метил,  $R^3$  представляет собой группу формулы А,  $X_a$  представляет собой N,  $X_b$  представляет собой  $CH$ , и  $R^9$  представляет собой метил или фтор, то  $R^{10}$  является отличным от метилсульфониламинофенила или аминосульфониламинофенила;

- (iv) если  $Y_3$  представляет собой NH, то каждый из  $R^1$  и  $R^2$  является отличным от водорода или метила; и
- (v) соединение является отличным от одного из следующих:



**[0048]** В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам или сольватам, характеризующимся структурной формулой (I), показанной ниже:



формула (I),

где:

$X_1$  выбран из N или  $CR^a$ , где  $R^a$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, галогена, гидроксигруппы, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила, нитро, циано или  $NR^bR^c$ , где  $R^b$  и  $R^c$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

$X_2$  выбран из N или  $CR^d$ , где  $R^d$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксигруппы, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

$R^1$  выбран из водорода или группы формулы



где:

L отсутствует или представляет собой (1-5C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

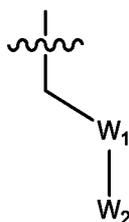
Y отсутствует или представляет собой O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>e</sup>), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>e</sup>), N(R<sup>e</sup>)C(O), N(R<sup>e</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>), N(R<sup>e</sup>)C(O)O, OC(O)N(R<sup>e</sup>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>) или N(R<sup>e</sup>)SO<sub>2</sub>, где каждый из R<sup>e</sup> и R<sup>f</sup> независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Z представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-6C)алкенил, (2-6C)алкинил, арил, (3-10C)циклоалкил, (3-10C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амина, (1-4C)аминоалкила, циано, гидроксид, карбокси, карбамоила, сульфамоида, меркапто, уреидо, NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, OR<sup>g</sup>, C(O)R<sup>g</sup>, C(O)OR<sup>g</sup>, OC(O)R<sup>g</sup>, C(O)N(R<sup>g</sup>)R<sup>h</sup>, N(R<sup>g</sup>)C(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>y</sub>R<sup>g</sup> (где y равняется 0, 1 или 2), SO<sub>2</sub>N(R<sup>g</sup>)R<sup>h</sup>, N(R<sup>g</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, Si(R<sup>g</sup>)(R<sup>h</sup>)R<sup>i</sup> или (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup> (где z равняется 1, 2 или 3); где каждый из R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> и R<sup>i</sup> независимо выбран из водорода, (1-6C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-9-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, амина, циано или гидроксид;

$R^2$  выбран из:

- (i) водорода или метила;

(ii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

W<sub>1</sub> выбран из CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> или C(O), при этом R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, фтора, гидроксид, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или NR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>, где R<sup>j</sup> и R<sup>k</sup> независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; или

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, амина, циано или гидроксид;

W<sub>2</sub> выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила, C(O)R<sup>l</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>l</sup>, C(O)OCH<sub>3</sub>, C(O)N(H)CH<sub>3</sub>, CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup> или NR<sup>l</sup>R<sup>m</sup>, где R<sup>l</sup> и R<sup>m</sup> независимо выбраны из водорода или (1-4C)алкила, и где

R<sup>6</sup> выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксид, амина, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

R<sup>7</sup> выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксид, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или группы формулы



где:

$Y_2$  отсутствует или выбран из O, N(R<sup>n</sup>), S, SO, SO<sub>2</sub>, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>n</sup>), N(R<sup>n</sup>)C(O), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>n</sup>) или N(R<sup>n</sup>)SO<sub>2</sub>, при этом R<sup>n</sup> выбран из водорода или (1-2C)алкила;

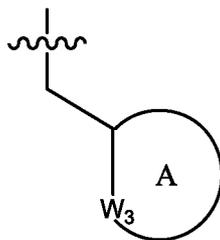
$L_2$  отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

$Z_2$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, фенил, (3-6C)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил; при этом  $Z_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, amino, циано, нитро, гидроксид, C(O)R<sup>o</sup>, C(O)OR<sup>o</sup>, OC(O)R<sup>o</sup>, C(O)N(R<sup>o</sup>)R<sup>p</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>p</sup>, где R<sup>o</sup> и R<sup>p</sup> независимо выбраны из водорода или (1-4C)алкила; и

R<sup>8</sup> выбран из (1-2C)алкила, -C(O)OR<sup>q</sup>, OR<sup>q</sup>, -C(O)NR<sup>q</sup>, NR<sup>q</sup>R<sup>r</sup>, фенила или 5-членного гетероарила, где R<sup>q</sup> и R<sup>r</sup> независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

или R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, amino, циано или гидроксид; или

(iii) группы формулы



где:

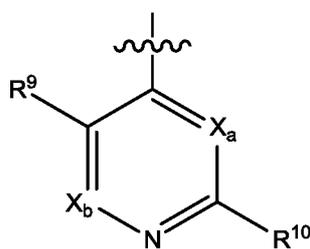
обозначает точку присоединения;

кольцо А представляет собой 4-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одной или несколькими группами-заместителями, выбранными из (1-2С)алкила, галогена, гидроксид, циано или (1-2С)алкокси;

$W_3$  выбран из  $NR^{100}$  или  $CR^{101}R^{102}$ , где  $R^{100}$  выбран из водорода, (1-2С)алкила, (1-4С)галогеналкила, (1-4С)гидроксиалкила,  $-C(O)-CH_3$  или  $-C(O)OR^{ab}$ , где  $R^{ab}$  представляет собой (1-2С)алкил, каждый из  $R^{101}$  и  $R^{102}$  независимо выбран из водорода, (1-2С)алкила, циклопропила, фтора, хлора, брома, гидроксид, амино, циано, нитро, (1-2С)алкокси, (1-2С)галогеналкила, (1-2С)галогеналкокси,  $-C(O)OR^{ac}$ ,  $-NR^{ac}R^{ad}$ , фенила или 5-членного гетероарила, где  $R^{ac}$  и  $R^{ad}$  независимо выбраны из водорода или (1-2С)алкила; и

$R^3$  выбран из:

i) группы формулы А, показанной ниже:



формула А,

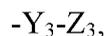
где:

обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^9$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

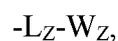


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой O,  $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$  (где  $q1$  равняется 0, 1 или 2), S, SO,  $SO_2$ , C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>s</sup>), N(R<sup>s</sup>)C(O), N(R<sup>s</sup>)C(O)N(R<sup>t</sup>), N(R<sup>s</sup>)C(O)O, OC(O)N(R<sup>s</sup>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>s</sup>), N(R<sup>s</sup>)SO<sub>2</sub>, где каждый из R<sup>s</sup> и R<sup>t</sup> независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, гетероарил или 4-11-членный гетероциклил; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфамоида, меркапто, C(O)NR<sup>u</sup>R<sup>v</sup>, NR<sup>u</sup>R<sup>v</sup> или OR<sup>u</sup>, где каждый из R<sup>u</sup> и R<sup>v</sup> независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или

$Z^3$  необязательно дополнительно замещен группой формулы

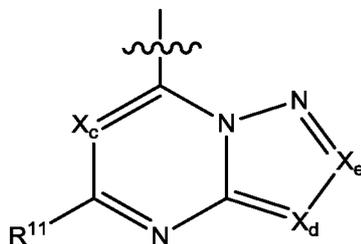


где:

$L_Z$  представляет собой (1-5C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо; и

$W_Z$  представляет собой галоген, (1-4C)галогеналкил, (1-4C)галогеналкокси, циано, гидрокси, (1-4C)алкокси,  $C(O)R^{xa}$ ,  $COOR^{xa}$ ,  $C(O)NR^{xa}R^{xb}$  или  $NR^{xa}R^{xb}$ , где каждый из  $R^{xa}$  и  $R^{xb}$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



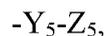
формула В,

где:

 обозначает точку присоединения;

$X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl, C-CN или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

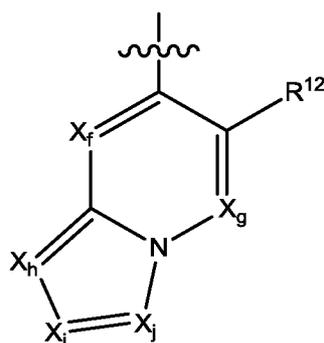


где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O,  $N(R^w)$ , C(O), C(O)O, OC(O), C(O) $N(R^w)$ ,  $N(R^w)C(O)$ ,  $N(R^w)C(O)N(R^x)$ ,  $N(R^w)C(O)O$ , OC(O) $N(R^w)$ ,  $S(O)_2N(R^w)$ ,  $N(R^w)SO_2$ , где каждый из  $R^w$  и  $R^x$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амино, циано, гидрокси, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто,  $NR^yR^z$ ,  $OR^y$ , где каждый из  $R^y$  и  $R^z$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

iii) группы формулы С, показанной ниже:



формула С,

где:

 обозначает точку присоединения;

$R^{12}$  выбран из фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

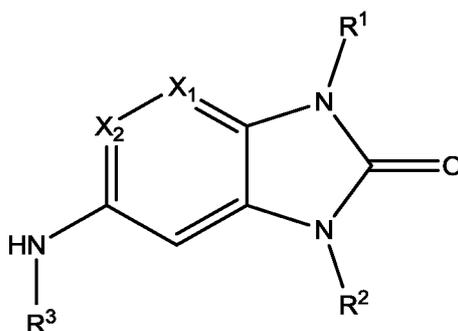
$X_f$  и  $X_g$  независимо выбраны из N или  $CR^{13}$ , где  $R^{13}$  выбран из водорода, фтора, хлора, (1-2C)алкила, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

$X_h$ ,  $X_i$  и  $X_j$  независимо выбраны из N или  $CR^{14}$ , где  $R^{14}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

при условии, что:

- (i) если  $R^3$  представляет собой группу формулы В, не более чем два из  $X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  представляют собой азот; и
- (ii) если  $R^3$  представляет собой группу формулы С, не более чем три из  $X_f$ ,  $X_g$ ,  $X_h$ ,  $X_i$  и  $X_j$  представляют собой азот.

**[0049]** В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам или сольватам, характеризующимся структурной формулой (I), показанной ниже:



формула (I),

где:

$X_1$  выбран из N или  $CR^a$ , где  $R^a$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, галогена, гидрокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила, нитро, циано или  $NR^bR^c$ , где  $R^b$  и  $R^c$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

$X_2$  выбран из N или  $CR^d$ , где  $R^d$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксид, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

$R^1$  выбран из водорода или группы формулы



где:

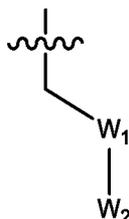
L отсутствует или представляет собой (1-5C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

Y отсутствует или представляет собой O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>e</sup>), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>e</sup>), N(R<sup>e</sup>)C(O), N(R<sup>e</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>), N(R<sup>e</sup>)C(O)O, OC(O)N(R<sup>e</sup>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>) или N(R<sup>e</sup>)SO<sub>2</sub>, где каждый из R<sup>e</sup> и R<sup>f</sup> независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Z представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-6C)алкенил, (2-6C)алкинил, арил, (3-10C)циклоалкил, (3-10C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амина, (1-4C)аминоалкила, циано, гидроксид, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто, уреидо, NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, OR<sup>g</sup>, C(O)R<sup>g</sup>, C(O)OR<sup>g</sup>, OC(O)R<sup>g</sup>, C(O)N(R<sup>g</sup>)R<sup>h</sup>, N(R<sup>g</sup>)C(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>y</sub>R<sup>g</sup> (где y равняется 0, 1 или 2), SO<sub>2</sub>N(R<sup>g</sup>)R<sup>h</sup>, N(R<sup>g</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, Si(R<sup>g</sup>)(R<sup>h</sup>)R<sup>i</sup> или (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup> (где z равняется 1, 2 или 3); где каждый из R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> и R<sup>i</sup> независимо выбран из водорода, (1-6C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-9-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, амина, циано или гидроксид;

$R^2$  выбран из:

- (i) водорода или метила;
- (ii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

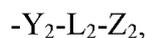
$W_1$  выбран из  $CR^4R^5$  или  $C(O)$ , при этом  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, фтора, гидрокси, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или  $NR^jR^k$ , где  $R^j$  и  $R^k$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; или

$R^4$  и  $R^5$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, амина, циано или гидрокси;

$W_2$  выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила,  $C(O)OCH_3$ ,  $C(O)N(H)CH_3$ ,  $CR^6R^7R^8$  или  $NR^lR^m$ , где  $R^l$  и  $R^m$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила, и где

$R^6$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидрокси, амина, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

$R^7$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксид, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или группы формулы



где:

$Y_2$  отсутствует или выбран из O, N( $R^n$ ), S, SO, SO<sub>2</sub>, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N( $R^n$ ), N( $R^n$ )C(O), S(O)<sub>2</sub>N( $R^n$ ) или N( $R^n$ )SO<sub>2</sub>, при этом  $R^n$  выбран из водорода или (1-2C)алкила;

$L_2$  отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

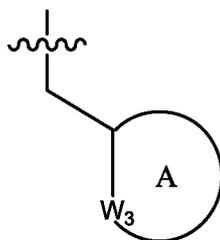
$Z_2$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, фенил, (3-6C)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероцикл; при этом  $Z_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, амина, циано, нитро, гидроксид, C(O) $R^o$ , C(O)OR<sup>o</sup>, OC(O) $R^o$ , C(O)N( $R^o$ )R<sup>p</sup>, NR<sup>o</sup>C(O)R<sup>p</sup>, где  $R^o$  и  $R^p$  независимо выбраны из водорода или (1-4C)алкила; и

$R^8$  выбран из (1-2C)алкила, -C(O)OR<sup>q</sup>, OR<sup>q</sup>, -C(O)NR<sup>q</sup>, NR<sup>q</sup>R<sup>r</sup>, фенила или 5-членного гетероарила, где  $R^q$  и  $R^r$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

или  $R^6$  и  $R^7$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями,

выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, amino, циано или гидроксила; или

(iii) группы формулы



где:

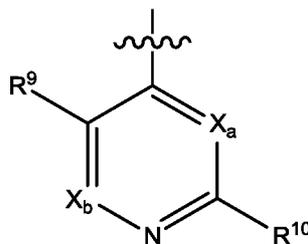
 обозначает точку присоединения;

кольцо А представляет собой 4-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;

$W_3$  выбран из  $NR^{100}$  или  $CR^{101}R^{102}$ , где  $R^{100}$  выбран из водорода, (1-2C)алкила,  $-C(O)-CH_3$  или  $-C(O)OR^{ab}$ , где  $R^{ab}$  представляет собой (1-2C)алкил, каждый из  $R^{101}$  и  $R^{102}$  независимо выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксильной, амино, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси,  $-C(O)OR^{ac}$ ,  $-NR^{ac}R^{ad}$ , фенила или 5-членного гетероарила, где  $R^{ac}$  и  $R^{ad}$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; и

$R^3$  выбран из:

i) группы формулы А, показанной ниже:



формула А,

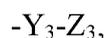
где:

$\curvearrowright$  обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^9$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

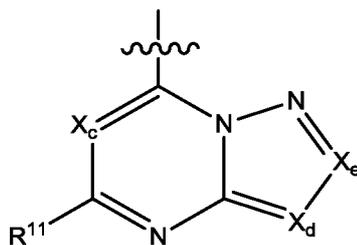


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $C(O)N(R^s)$ ,  $N(R^s)C(O)$ ,  $N(R^s)C(O)N(R^t)$ ,  $N(R^s)C(O)O$ ,  $OC(O)N(R^s)$ ,  $S(O)_2N(R^s)$ ,  $N(R^s)SO_2$ , где каждый из  $R^s$  и  $R^t$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероциклил; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амино, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



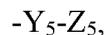
формула В,

где:

 обозначает точку присоединения;

$X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl, C-CN или  $CCH_3$ ;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы



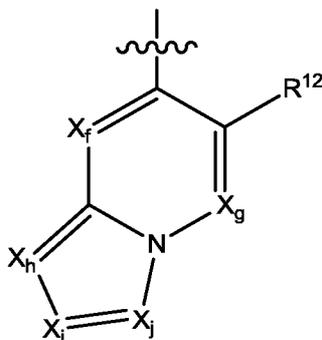
где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O,  $N(R^w)$ , C(O), C(O)O, OC(O), C(O) $N(R^w)$ ,  $N(R^w)C(O)$ ,  $N(R^w)C(O)N(R^x)$ ,  $N(R^w)C(O)O$ , OC(O) $N(R^w)$ ,  $S(O)_2N(R^w)$ ,  $N(R^w)SO_2$ , где каждый из  $R^w$  и  $R^x$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, гидрокси, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто,

$NR^yR^z$ ,  $OR^y$ , где каждый из  $R^y$  и  $R^z$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

iii) группы формулы С, показанной ниже:



формула С,

где:

 обозначает точку присоединения;

$R^{12}$  выбран из фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$X_f$  и  $X_g$  независимо выбраны из N или  $CR^{13}$ , где  $R^{13}$  выбран из водорода, фтора, хлора, (1-2C)алкила, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

$X_h$ ,  $X_i$  и  $X_j$  независимо выбраны из N или  $CR^{14}$ , где  $R^{14}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

при условии, что:

- (i) если  $R^3$  представляет собой группу формулы В, только один или два из  $X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  представляют собой азот; и
- (ii) если  $R^3$  представляет собой группу формулы С, не более чем три из  $X_f$ ,  $X_g$ ,  $X_h$ ,  $X_i$  и  $X_j$  представляют собой азот.

**[0050]** В конкретной группе соединений по настоящему изобретению, если  $R^3$  представляет собой группу формулы В, то не более чем один из  $X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  представляет собой азот.

**[0051]** В конкретной группе соединений по настоящему изобретению, если  $R^3$  представляет собой группу формулы С, то не более чем два из  $X_f$ ,  $X_g$ ,  $X_h$ ,  $X_i$  и  $X_j$  представляют собой азот.

**[0052]** В конкретной группе соединений по настоящему изобретению, если  $R^3$  представляет собой группу формулы С, то не более чем один из  $X_f$ ,  $X_g$ ,  $X_h$ ,  $X_i$  и  $X_j$  представляет собой азот.

**[0053]** В конкретной группе соединений по настоящему изобретению, если  $R^1$  представляет собой водород, то  $R^2$  является отличным от водорода.

**[0054]** Конкретные соединения по настоящему изобретению включают, например, соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и/или сольваты, где, если не указано иное, каждый из  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и любых связанных групп-заместителей имеет любое из значений, определенных выше в данном документе или в любом из абзацев (1) – (89) ниже в данном документе:

- (1)  $X_1$  выбран из N или  $CR^a$ , где  $R^a$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксид, (1-2C)алкокси,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , ацетиленила, нитро, циано или  $NR^bR^c$ , где  $R^b$  и  $R^c$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;
- (2)  $X_1$  выбран из N или  $CR^a$ , где  $R^a$  выбран из водорода, метила, фтора, хлора, гидроксид,  $OCH_3$ ,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , ацетиленила, циано или  $NH_2$ ;
- (3)  $X_1$  выбран из N или  $CR^a$ , где  $R^a$  выбран из водорода, метила, фтора, хлора, гидроксид,  $OCH_3$ ,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ , ацетиленила, циано или  $NH_2$ ;
- (4)  $X_1$  выбран из N или  $CR^a$ , где  $R^a$  выбран из водорода, метила, фтора, хлора, гидроксид,  $OCH_3$ , ацетиленила или циано;
- (5)  $X_1$  выбран из N или  $CR^a$ , где  $R^a$  выбран из водорода, метила, фтора, хлора, гидроксид,  $OCH_3$  или циано;
- (6)  $X_1$  выбран из N или  $CR^a$ , где  $R^a$  выбран из водорода, метила, фтора или хлора;

- (7)  $X_1$  выбран из N или CH;
- (8)  $X_1$  представляет собой N;
- (9)  $X_1$  представляет собой CH;
- (10)  $X_2$  выбран из N, CH, CF или C-CH<sub>3</sub>;
- (11)  $X_2$  выбран из N или CH;
- (12)  $X_2$  представляет собой N;
- (13)  $X_2$  выбран из CH, CF или C-CH<sub>3</sub>;
- (14)  $X_2$  представляет собой CH;
- (15)  $R^1$  выбран из водорода или группы формулы



где:

L отсутствует или представляет собой (1-5C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо;

Y отсутствует или представляет собой O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>e</sup>), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>e</sup>), N(R<sup>e</sup>)C(O), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>) или N(R<sup>e</sup>)SO<sub>2</sub>, где R<sup>e</sup> выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Z представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-6C)алкенил, (2-6C)алкинил, арил, (3-10C)циклоалкил, (3-10C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амина, (1-4C)аминоалкила, циано, гидроксид, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто, уреидо, NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, OR<sup>g</sup>, C(O)R<sup>g</sup>, C(O)OR<sup>g</sup>, OC(O)R<sup>g</sup>, C(O)N(R<sup>g</sup>)R<sup>h</sup>, N(R<sup>g</sup>)C(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>y</sub>R<sup>g</sup> (где y равняется 0, 1 или 2), SO<sub>2</sub>N(R<sup>g</sup>)R<sup>h</sup>, N(R<sup>g</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, Si(R<sup>g</sup>)(R<sup>h</sup>)R<sup>i</sup> или (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup> (где z равняется 1, 2 или 3); где каждый из R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> и R<sup>i</sup> независимо выбран из водорода, (1-6C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или R<sup>g</sup>

и  $R^h$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-9-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, amino, циано или гидроксид;

(16)  $R^1$  выбран из водорода или группы формулы



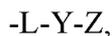
где:

L отсутствует или представляет собой (1-5C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила;

Y отсутствует или представляет собой O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>e</sup>), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>e</sup>), N(R<sup>e</sup>)C(O), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>) или N(R<sup>e</sup>)SO<sub>2</sub>, где R<sup>e</sup> выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Z представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-6C)алкенил, (2-6C)алкинил, арил, (3-10C)циклоалкил, (3-10C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, (1-4C)аминоалкила, циано, гидроксид, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто, уреидо, NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, OR<sup>g</sup>, C(O)R<sup>g</sup>, C(O)OR<sup>g</sup>, OC(O)R<sup>g</sup>, C(O)N(R<sup>g</sup>)R<sup>h</sup>, N(R<sup>g</sup>)C(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>y</sub>R<sup>g</sup> (где y равняется 0, 1 или 2), SO<sub>2</sub>N(R<sup>g</sup>)R<sup>h</sup>, N(R<sup>g</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, Si(R<sup>g</sup>)(R<sup>h</sup>)R<sup>i</sup> или (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup> (где z равняется 1, 2 или 3); где каждый из R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> и R<sup>i</sup> независимо выбран из водорода, (1-6C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-9-членное гетероциклическое кольцо;

(17)  $R^1$  выбран из водорода или группы формулы



где:

L отсутствует или представляет собой (1-5C)алкилен;

Y отсутствует или представляет собой O, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>e</sup>), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>e</sup>), N(R<sup>e</sup>)C(O), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>) или N(R<sup>e</sup>)SO<sub>2</sub>, где R<sup>e</sup> выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Z представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-6C)алкенил, (2-6C)алкинил, арил, (3-10C)циклоалкил, (3-10C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, (1-4C)аминоалкила, циано, гидроксид, карбокси, карбамоила, сульфамоида, меркапто, уреидо, NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, OR<sup>g</sup>, C(O)R<sup>g</sup>, C(O)OR<sup>g</sup>, OC(O)R<sup>g</sup>, C(O)N(R<sup>g</sup>)R<sup>h</sup>, N(R<sup>g</sup>)C(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>y</sub>R<sup>g</sup> (где y равняется 0, 1 или 2), SO<sub>2</sub>N(R<sup>g</sup>)R<sup>h</sup>, N(R<sup>g</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, Si(R<sup>g</sup>)(R<sup>h</sup>)R<sup>i</sup> или (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup> (где z равняется 1, 2 или 3); где каждый из R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> и R<sup>i</sup> независимо выбран из водорода, (1-6C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

(18) R<sup>1</sup> выбран из водорода или группы формулы



где:

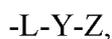
L отсутствует или представляет собой (1-5C)алкилен;

Y отсутствует или представляет собой O, SO<sub>2</sub>, C(O), C(O)O, C(O)N(R<sup>e</sup>) или S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>), где R<sup>e</sup> выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Z представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-6C)алкенил, (2-6C)алкинил, арил, (3-10C)циклоалкил, (3-10C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила,

галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, амина, (1-2C)аминоалкила, циано, гидроксид, карбоксид, карбамоил, сульфамид, меркапто, уреид,  $\text{NR}^g\text{R}^h$ ,  $\text{OR}^g$ ,  $\text{C(O)R}^g$ ,  $\text{C(O)OR}^g$ ,  $\text{OC(O)R}^g$ ,  $\text{C(O)N(R}^g\text{)R}^h$ ,  $\text{N(R}^g\text{)C(O)R}^h$ ,  $\text{S(O)}_y\text{R}^g$  (где  $y$  равняется 0, 1 или 2),  $\text{SO}_2\text{N(R}^g\text{)R}^h$ ,  $\text{N(R}^g\text{)SO}_2\text{R}^g$ ,  $\text{Si(R}^g\text{)(R}^h\text{)R}^i$  или  $(\text{CH}_2)_z\text{NR}^g\text{R}^h$  (где  $z$  равняется 1, 2 или 3); где каждый из  $\text{R}^g$ ,  $\text{R}^h$  и  $\text{R}^i$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

(19)  $\text{R}^1$  выбран из водорода или группы формулы



где:

L отсутствует или представляет собой (1-5C)алкилен;

Y отсутствует или представляет собой O,  $\text{SO}_2$ , C(O), C(O)O, C(O)N( $\text{R}^e$ ) или  $\text{S(O)}_2\text{N(R}^e\text{)}$ , где  $\text{R}^e$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Z представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-6C)алкенил, (2-6C)алкинил, арил, (3-10C)циклоалкил, (3-10C)циклоалкенил, гетероарил или гетероцикл; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, амина, (1-2C)аминоалкила, циано, гидроксид, карбоксид, карбамоил, сульфамид, меркапто, уреид,  $\text{NR}^g\text{R}^h$  или  $\text{OR}^g$ ; где каждый из  $\text{R}^g$ ,  $\text{R}^h$  и  $\text{R}^i$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

(20)  $\text{R}^1$  выбран из водорода или группы формулы



где:

L отсутствует или представляет собой (1-5C)алкилен;

Y отсутствует или представляет собой O,  $\text{SO}_2$ , C(O), C(O)O, C(O)N( $\text{R}^e$ ) или  $\text{S(O)}_2\text{N(R}^e\text{)}$ , где  $\text{R}^e$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Z представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-6C)алкенил, (2-6C)алкинил, арил, (3-10C)циклоалкил, (3-10C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, амина, (1-2C)аминоалкила, циано, гидроксид,  $\text{NR}^g\text{R}^h$  или  $\text{OR}^g$ ; где каждый из  $\text{R}^g$ ,  $\text{R}^h$  и  $\text{R}^i$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

(21)  $\text{R}^1$  выбран из водорода или группы формулы



где:

L отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен;

Y отсутствует или представляет собой O, C(O), C(O)O или C(O)N( $\text{R}^e$ ), где  $\text{R}^e$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Z представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, арил, (3-6C)циклоалкил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-7-членный гетероциклил; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, амина, (1-2C)аминоалкила, циано, гидроксид,  $\text{NR}^g\text{R}^h$  или  $\text{OR}^g$ ; где каждый из  $\text{R}^g$ ,  $\text{R}^h$  и  $\text{R}^i$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

(22)  $\text{R}^1$  выбран из водорода или группы формулы



где:

L отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен;

Y отсутствует или представляет собой O, C(O), C(O)O или C(O)N( $\text{R}^e$ ), где  $\text{R}^e$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Z представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, арил, (3-6C)циклоалкил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероциклил; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, amino, (1-2C)аминоалкила, циано, гидроксид,  $\text{NR}^g\text{R}^h$  или  $\text{OR}^g$ , где каждый из  $\text{R}^g$ ,  $\text{R}^h$  и  $\text{R}^i$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

(23)  $\text{R}^1$  выбран из водорода или группы формулы



где:

L отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен;

Y отсутствует или представляет собой O, C(O), C(O)O или C(O)N( $\text{R}^e$ ), где  $\text{R}^e$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Z представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-7-членный гетероциклил; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, amino, (1-2C)аминоалкила, циано, гидроксид или  $\text{NH}_2$ ;

(24)  $\text{R}^1$  выбран из водорода или группы формулы



где:

L отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен;

Y отсутствует или представляет собой O, C(O), C(O)O или C(O)N( $\text{R}^e$ ), где  $\text{R}^e$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероциклил; при этом  $Z$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, амина, (1-2C)аминоалкила, циано, гидроксид или  $\text{NH}_2$ ;

(25)  $\text{R}^1$  выбран из водорода или группы формулы



где:

$L$  отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен; и

$Z$  представляет собой (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-7-членный гетероциклил; при этом  $Z$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, амина, (1-2C)аминоалкила, циано, гидроксид,  $\text{NR}^g\text{R}^h$  или  $\text{OR}^g$ ; где каждый из  $\text{R}^g$  и  $\text{R}^h$  независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

(26)  $\text{R}^1$  выбран из водорода или группы формулы



где:

$L$  отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

$Z$  представляет собой (1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил или 4-7-членный гетероциклил; при этом  $Z$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, амина, (1-2C)аминоалкила, циано, гидроксид,  $\text{NR}^g\text{R}^h$  или  $\text{OR}^g$ ; где каждый из  $\text{R}^g$  и  $\text{R}^h$  независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

(27)  $R^1$  выбран из водорода, (1-6C)алкила или группы формулы



где:

L представляет собой (1-2C)алкилен; и

Z представляет собой (3-6C)циклоалкил или 4-7-членный гетероциклил; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, амина, (1-2C)аминоалкила, циано, гидроксид,  $NR^gR^h$  или  $OR^g$ , где каждый из  $R^g$  и  $R^h$  независимо выбран из водорода или метила;

(28)  $R^1$  выбран из водорода, (1-6C)алкила или (3-6C)циклоалкила; где каждый (1-6C)алкил или (3-6C)циклоалкил необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, амина, (1-2C)аминоалкила, циано, гидроксид или  $NH_2$ ;

(29)  $R^1$  выбран из водорода, (1-6C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

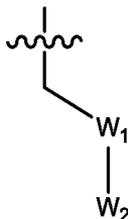
(30)  $R^1$  выбран из водорода или (1-4C)алкила (например, представляет собой метил);

(31)  $R^1$  представляет собой (1-4C)алкил (например метил);

(32)  $R^2$  выбран из:

(i) водорода или метила;

(ii) группы формулы



где:

$\curvearrowright$  обозначает точку присоединения;

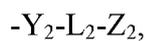
$W_1$  выбран из  $CR^4R^5$  или  $C(O)$ , при этом  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, фтора, гидроксид, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или  $NR^jR^k$ , где  $R^j$  и  $R^k$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; или

$R^4$  и  $R^5$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, амина, циано или гидроксид;

$W_2$  выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила,  $C(O)R^1$ ,  $SO_2R^1$ ,  $C(O)OCH_3$ ,  $C(O)N(H)CH_3$ ,  $CR^6R^7R^8$  или  $NR^lR^m$ , где  $R^1$  и  $R^m$  независимо выбраны из водорода или (1-4C)алкила, и где

$R^6$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксид, амина, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

$R^7$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксид, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или группы формулы



где:

$Y_2$  отсутствует или выбран из  $O$ ,  $N(R^n)$ ,  $S$ ,  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $C(O)N(R^n)$  или  $N(R^n)C(O)$ , где  $R^n$  выбран из водорода или (1-2C)алкила;

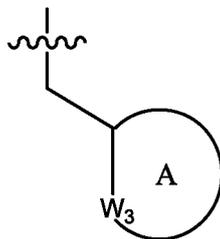
$L_2$  отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

$Z_2$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, фенил, (3-6C)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил; при этом  $Z_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, амино, циано, нитро или гидроксид; и

$R^8$  выбран из (1-2C)алкила,  $-C(O)OR^q$ ,  $OR^q$ ,  $-C(O)NR^q$ ,  $NR^qR^r$ , фенила или 5-членного гетероарила, где  $R^q$  и  $R^r$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

или  $R^6$  и  $R^7$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, фтора, хлора,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ , (1-2C)алкокси, амино, циано или гидроксид; или

(iii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

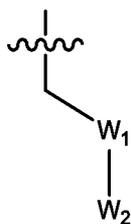
кольцо А представляет собой 4-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одной или

несколькими группами-заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, гидроксид, циано или (1-2C)алкокси;

$W_3$  выбран из  $NR^{100}$  или  $CR^{101}R^{102}$ , где  $R^{100}$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)гидроксиалкила,  $-C(O)-CH_3$  или  $-C(O)OR^{ab}$ , где  $R^{ab}$  представляет собой (1-4C)алкил, каждый из  $R^{101}$  и  $R^{102}$  независимо выбран из водорода, (1-2C)алкила, циклопропила, фтора, хлора, брома, гидроксид, амино, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси,  $-C(O)OR^{ac}$ ,  $-NR^{ac}R^{ad}$ , фенила или 5-членного гетероарила, где  $R^{ac}$  и  $R^{ad}$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

(33)  $R^2$  выбран из:

- (i) водорода или метила;
- (ii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

$W_1$  выбран из  $CR^4R^5$  или  $C(O)$ , при этом  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, фтора, гидроксид, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или  $NR^jR^k$ , где  $R^j$  и  $R^k$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; или

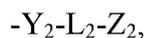
$R^4$  и  $R^5$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-

2С)галогеналкила, (1-2С)галогеналкокси, (1-2С)алкокси, (1-2С)алкиламино, amino, циано или гидроксид;

$W_2$  выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила,  $C(O)R^1$ ,  $SO_2R^1$ ,  $C(O)OCH_3$ ,  $C(O)N(H)CH_3$ ,  $CR^6R^7R^8$  или  $NR^1R^m$ , где  $R^1$  и  $R^m$  независимо выбраны из водорода или (1-4С)алкила, и где

$R^6$  выбран из водорода, (1-2С)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксид, amino, циано, нитро, (1-2С)алкокси, (1-2С)галогеналкила или (1-2С)галогеналкокси;

$R^7$  выбран из водорода, (1-2С)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксид, циано, нитро, (1-2С)алкокси, (1-2С)галогеналкила, (1-2С)галогеналкокси или группы формулы



где:

$Y_2$  отсутствует или выбран из O,  $N(R^n)$ , S, SO,  $SO_2$ , C(O), C(O)O, OC(O), C(O) $N(R^n)$  или  $N(R^n)C(O)$ , где  $R^n$  выбран из водорода или (1-2С)алкила;

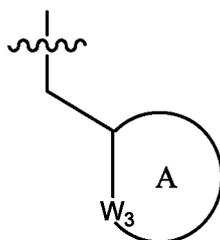
$L_2$  отсутствует или представляет собой (1-2С)алкилен; и

$Z_2$  представляет собой водород, (1-6С)алкил, (2-4С)алкенил, (2-4С)алкинил, фенил, (3-6С)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероцикл; при этом  $Z_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4С)алкила, галогена, (1-4С)галогеналкила, (1-4С)галогеналкокси, (1-4С)алкокси, (1-4С)алкиламино, amino, циано, нитро или гидроксид, и

$R^8$  выбран из (1-2C)алкила,  $-C(O)OR^q$ ,  $OR^q$ ,  $-C(O)NR^q$ ,  $NR^qR^r$ , фенила или 5-членного гетероарила, где  $R^q$  и  $R^r$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

или  $R^6$  и  $R^7$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, фтора, хлора,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ , (1-2C)алкокси, amino, циано или гидрокси; или

(iii) группы формулы



где:

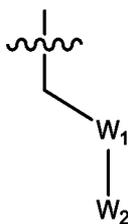
 обозначает точку присоединения;

кольцо A представляет собой 4-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одной или несколькими группами-заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, гидрокси, циано или (1-2C)алкокси;

$W_3$  выбран из  $NR^{100}$  или  $CR^{101}R^{102}$ , где  $R^{100}$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)гидроксиалкила,  $-C(O)-CH_3$  или  $-C(O)OR^{ab}$ , где  $R^{ab}$  представляет собой (1-2C)алкил, каждый из  $R^{101}$  и  $R^{102}$  независимо выбран из водорода, (1-2C)алкила, циклопропила, фтора, хлора, брома, гидрокси, amino, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси,  $-C(O)OR^{ac}$ ,  $-NR^{ac}R^{ad}$ , фенила или 5-членного гетероарила, где  $R^{ac}$  и  $R^{ad}$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

(34)  $R^2$  выбран из:

- (i) водорода или метила;  
(ii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

W<sub>1</sub> выбран из CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> или C(O), при этом R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, фтора, гидроксид, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или NR<sup>j</sup>R<sup>k</sup>, где R<sup>j</sup> и R<sup>k</sup> независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; или

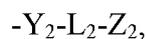
R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, амино, циано или гидроксид;

W<sub>2</sub> выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила, C(O)R<sup>1</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, C(O)OCH<sub>3</sub>, C(O)N(H)CH<sub>3</sub>, CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>R<sup>8</sup> или NR<sup>1</sup>R<sup>m</sup>, где R<sup>1</sup> и R<sup>m</sup> независимо выбраны из водорода или (1-4C)алкила, и где

R<sup>6</sup> выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксид, амино, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

R<sup>7</sup> выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксид, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-

2С)галогеналкила, (1-2С)галогеналкокси или группы формулы



где:

$Y_2$  отсутствует или выбран из O, N(R<sup>n</sup>), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>n</sup>) или N(R<sup>n</sup>)C(O), где R<sup>n</sup> выбран из водорода или (1-2С)алкила;

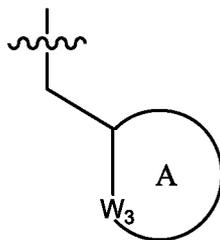
$L_2$  отсутствует или представляет собой (1-2С)алкилен; и

$Z_2$  представляет собой водород, (1-6С)алкил, (2-4С)алкенил, (2-4С)алкинил, фенил, (3-6С)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил; при этом  $Z_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4С)алкила, галогена, (1-4С)галогеналкила, (1-4С)галогеналкокси, (1-4С)алкокси, (1-4С)алкиламино, амино, циано, нитро или гидроксид; и

R<sup>8</sup> выбран из (1-2С)алкила, -C(O)OR<sup>q</sup>, OR<sup>q</sup>, -C(O)NR<sup>q</sup>, NR<sup>q</sup>R<sup>r</sup>, фенила или 5-членного гетероарила, где R<sup>q</sup> и R<sup>r</sup> независимо выбраны из водорода или (1-2С)алкила;

или R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2С)алкила, фтора, хлора, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>2</sub>H или CF<sub>3</sub>, (1-2С)алкокси, амино, циано или гидроксид; или

(iii) группы формулы



где:

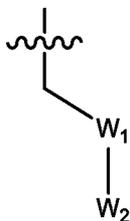
 обозначает точку присоединения;

кольцо А представляет собой 4-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одной или несколькими группами-заместителями, выбранными из (1-2С)алкила, галогена, гидроксидной, циано или (1-2С)алкоксидной;

$W_3$  выбран из  $NR^{100}$  или  $CR^{101}R^{102}$ , где  $R^{100}$  выбран из водорода, (1-2С)алкила, (1-2С)галогеналкила, (1-2С)гидроксиалкила,  $-C(O)-CH_3$  или  $-C(O)OR^{ab}$ , где  $R^{ab}$  представляет собой (1-2С)алкил, каждый из  $R^{101}$  и  $R^{102}$  независимо выбран из водорода, (1-2С)алкила, циклопропила, фтора, хлора, брома, гидроксидной, аминной, циано, (1-2С)алкоксидной, (1-2С)галогеналкила, (1-2С)галогеналкоксидной,  $-C(O)OR^{ac}$ ,  $-NR^{ac}R^{ad}$ , фенила или 5-членного гетероарила, где  $R^{ac}$  и  $R^{ad}$  независимо выбраны из водорода или метила;

(35)  $R^2$  выбран из:

- (i) водорода или метила;
- (ii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

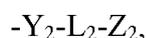
$W_1$  выбран из  $CR^4R^5$  или  $C(O)$ , где  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, фтора, гидроксид, циано, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или  $NR^jR^k$ , где  $R^j$  и  $R^k$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; или

$R^4$  и  $R^5$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)алкокси, амина, циано или гидроксид;

$W_2$  выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила,  $C(O)R^1$ ,  $SO_2R^1$ ,  $C(O)OCH_3$ ,  $C(O)N(H)CH_3$ ,  $CR^6R^7R^8$  или  $NR^1R^m$ , где  $R^1$  и  $R^m$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила, и где

$R^6$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксид, амина, циано, нитро, (1-2C)алкокси,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^7$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксид, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или группы формулы



где:

$Y_2$  отсутствует или выбран из  $O$ ,  $N(R^n)$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $C(O)N(R^n)$  или  $N(R^n)C(O)$ , где  $R^n$  выбран из водорода или (1-2C)алкила;

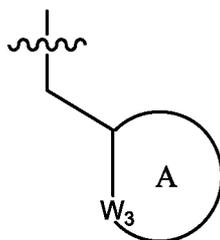
$L_2$  отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

$Z_2$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, фенил, (3-6C)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил; при этом  $Z_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, амино, циано, нитро или гидроксид; и

$R^8$  выбран из (1-2C)алкила,  $-C(O)OR^q$ ,  $OR^q$ ,  $-C(O)NR^q$ ,  $NR^qR^r$ , фенила или 5-членного гетероарила, где  $R^q$  и  $R^r$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

или  $R^6$  и  $R^7$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо; или

(iii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

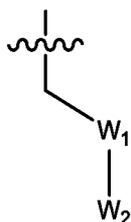
кольцо A представляет собой 4-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одной или несколькими группами-заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или галогена;

$W_3$  выбран из  $NR^{100}$  или  $CR^{101}R^{102}$ , где  $R^{100}$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)гидроксиалкила,  $-C(O)-CH_3$  или  $-C(O)OR^{ab}$ , где  $R^{ab}$  представляет собой (1-2C)алкил, каждый из

$R^{101}$  и  $R^{102}$  независимо выбран из (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидрокси, (1-2C)алкокси,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $-C(O)OR^{ac}$  или  $-NR^{ac}R^{ad}$ , где  $R^{ac}$  и  $R^{ad}$  независимо выбраны из водорода или метила;

(36)  $R^2$  выбран из:

- (i) водорода или метила;
- (ii) группы формулы



где:

$\text{---}$  обозначает точку присоединения;

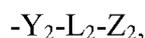
$W_1$  выбран из  $CR^4R^5$  или  $C(O)$ , где  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, фтора, гидрокси, циано, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или  $NR^jR^k$ , где  $R^j$  и  $R^k$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; или

$R^4$  и  $R^5$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо;

$W_2$  выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила,  $SO_2R^l$ ,  $C(O)OCH_3$ ,  $C(O)N(H)CH_3$ ,  $CR^6R^7R^8$  или  $NR^lR^m$ , где  $R^l$  и  $R^m$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила, и где

$R^6$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидрокси, amino, циано, (1-2C)алкокси,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^7$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидрокси, циано, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или группы формулы



где:

$Y_2$  отсутствует или выбран из O,  $N(R^n)$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $C(O)N(R^n)$  или  $N(R^n)C(O)$ , где  $R^n$  выбран из водорода или (1-2C)алкила;

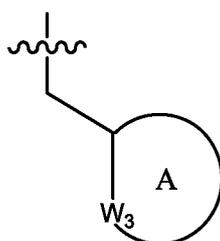
$L_2$  отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

$Z_2$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, фенил, (3-6C)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил; при этом  $Z_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)алкокси, amino, циано или гидрокси; и

$R^8$  выбран из (1-2C)алкила,  $-C(O)OR^q$ ,  $OR^q$ ,  $-C(O)NR^q$ ,  $NR^qR^t$ , фенила или 5-членного гетероарила, где  $R^q$  и  $R^t$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

или  $R^6$  и  $R^7$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо; или

(iii) группы формулы



где:

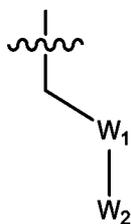
 обозначает точку присоединения;

кольцо А представляет собой 4-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;

$W_3$  выбран из  $NR^{100}$  или  $CR^{101}R^{102}$ , где  $R^{100}$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)гидроксиалкила,  $-C(O)-CH_3$  или  $-C(O)OR^{ab}$ , где  $R^{ab}$  представляет собой (1-2C)алкил, каждый из  $R^{101}$  и  $R^{102}$  независимо выбран из (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидрокси, (1-2C)алкокси,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $-C(O)OR^{ac}$  или  $-NR^{ac}R^{ad}$ , где  $R^{ac}$  и  $R^{ad}$  независимо выбраны из водорода или метила;

(37)  $R^2$  выбран из:

- (i) водорода или метила;
- (ii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

$W_1$  выбран из  $CR^4R^5$  или  $C(O)$ , при этом  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, фтора, гидрокси, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или  $NR^jR^k$ , где  $R^j$  и  $R^k$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; или

$R^4$  и  $R^5$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно

замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, amino, циано или гидроксид;

$W_2$  выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила,  $C(O)OCH_3$ ,  $C(O)N(H)CH_3$ ,  $CR^6R^7R^8$  или  $NR^lR^m$ , где  $R^l$  и  $R^m$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила, и где

$R^6$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксид, amino, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

$R^7$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксид, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или группы формулы



где:

$Y_2$  отсутствует или выбран из O,  $N(R^n)$ , S, SO,  $SO_2$ , C(O),  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $C(O)N(R^n)$ ,  $N(R^n)C(O)$ ,  $S(O)_2N(R^n)$  или  $N(R^n)SO_2$ , при этом  $R^n$  выбран из водорода или (1-2C)алкила;

$L_2$  отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

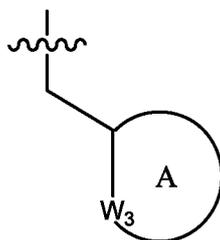
$Z_2$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, фенил, (3-6C)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероцикл; при этом  $Z_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, amino, циано, нитро,

гидрокси,  $C(O)R^o$ ,  $C(O)OR^o$ ,  $OC(O)R^o$ ,  $C(O)N(R^o)R^p$ ,  
 $NR^oC(O)R^p$ , где  $R^o$  и  $R^p$  независимо выбраны из  
 водорода или (1-4C)алкила; и

$R^8$  выбран из (1-2C)алкила,  $-C(O)OR^q$ ,  $OR^q$ ,  $-C(O)NR^q$ ,  
 $NR^qR^r$ , фенила или 5-членного гетероарила, где  $R^q$  и  $R^r$   
 независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

или  $R^6$  и  $R^7$  могут быть связаны таким образом, что вместе  
 с атомом углерода, к которому они присоединены, они  
 образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-  
 членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно  
 замещено одним или несколькими заместителями,  
 выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-  
 2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-  
 2C)алкиламино, амина, циано или гидроксила; или

(iii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

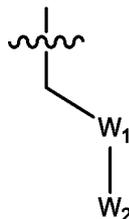
кольцо A представляет собой 4-6-членное циклоалкильное или  
 гетероциклическое кольцо;

$W_3$  выбран из  $NR^{100}$  или  $CR^{101}R^{102}$ , где  $R^{100}$  выбран из водорода, (1-  
 2C)алкила,  $-C(O)-CH_3$  или  $-C(O)OR^{ab}$ , где  $R^{ab}$  представляет собой  
 (1-2C)алкил, каждый из  $R^{101}$  и  $R^{102}$  независимо выбран из  
 водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидрокси, амина,  
 циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-  
 2C)галогеналкокси,  $-C(O)OR^{ac}$ ,  $-NR^{ac}R^{ad}$ , фенила или 5-членного

гетероарила, где  $R^{ac}$  и  $R^{ad}$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

(38)  $R^2$  выбран из:

- (i) водорода или метила;
- (ii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

$W_1$  выбран из  $CR^4R^5$  или  $C(O)$ , при этом  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, фтора, гидрокси, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или  $NR^jR^k$ , где  $R^j$  и  $R^k$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; или

$R^4$  и  $R^5$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, amino, циано или гидрокси;

$W_2$  выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила,  $C(O)OCH_3$ ,  $C(O)N(H)CH_3$ ,  $CR^6R^7R^8$  или  $NR^lR^m$ , где  $R^l$  и  $R^m$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила, и где

$R^6$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидрокси, amino, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

$R^7$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксид, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или группы формулы



где:

$Y_2$  отсутствует или выбран из O,  $N(R^n)$ , S, SO,  $SO_2$ , C(O), C(O)O, OC(O), C(O) $N(R^n)$ ,  $N(R^n)C(O)$ ,  $S(O)_2N(R^n)$  или  $N(R^n)SO_2$ , при этом  $R^n$  выбран из водорода или (1-2C)алкила;

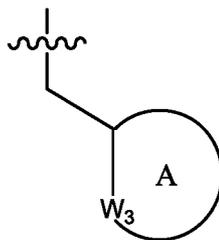
$L_2$  отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

$Z_2$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, фенил, (3-6C)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил; при этом  $Z_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, амино, циано, нитро или гидроксид; и

$R^8$  выбран из (1-2C)алкила,  $-C(O)OR^q$ ,  $OR^q$ ,  $NR^qR^r$ , фенила или 5-членного гетероарила, при этом  $R^q$  и  $R^r$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

или  $R^6$  и  $R^7$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо или 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, фтора, хлора,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ , (1-2C)алкокси, амино, циано или гидроксид; или

(iii) группы формулы



где:

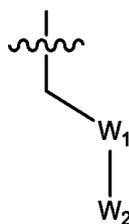
 обозначает точку присоединения;

кольцо А представляет собой 4-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;

$W_3$  выбран из  $NR^{100}$  или  $CR^{101}R^{102}$ , где  $R^{100}$  выбран из водорода, (1-2C)алкила,  $-C(O)-CH_3$  или  $-C(O)OR^{ab}$ , где  $R^{ab}$  представляет собой (1-2C)алкил, каждый из  $R^{101}$  и  $R^{102}$  независимо выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксид, циано, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси,  $-C(O)OR^{ac}$ ,  $-NR^{ac}R^{ad}$ , фенила или 5-членного гетероарила, и где  $R^{ac}$  и  $R^{ad}$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

(39)  $R^2$  выбран из:

- (i) водорода или метила;
- (ii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

$W_1$  выбран из  $CR^4R^5$  или  $C(O)$ , при этом  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, фтора, гидроксид, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси

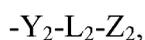
или  $NR^jR^k$ , где  $R^j$  и  $R^k$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; или

$R^4$  и  $R^5$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, фтора, хлора,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ , (1-2C)алкокси, amino, циано или гидроксид;

$W_2$  выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила,  $C(O)OCH_3$ ,  $C(O)N(H)CH_3$ ,  $CR^6R^7R^8$  или  $NR^lR^m$ , где  $R^l$  и  $R^m$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила, и где

$R^6$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксид, amino, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

$R^7$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксид, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или группы формулы



где:

$Y_2$  отсутствует или выбран из O,  $N(R^n)$ , S, SO,  $SO_2$ , C(O),  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $C(O)N(R^n)$ ,  $N(R^n)C(O)$ ,  $S(O)_2N(R^n)$  или  $N(R^n)SO_2$ , при этом  $R^n$  выбран из водорода или (1-2C)алкила;

$L_2$  отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

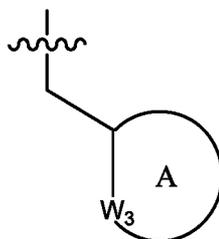
$Z_2$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, фенил, (3-6C)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил; при этом  $Z_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-

2С)галогеналкила, (1-2С)галогеналкокси, (1-2С)алкокси, (1-2С)алкиламино, амино, циано, нитро или гидроксид; и

$R^8$  выбран из (1-2С)алкила,  $-C(O)OR^q$ ,  $OR^q$ ,  $NR^qR^r$ , фенила или 5-членного гетероарила, при этом  $R^q$  и  $R^r$  независимо выбраны из водорода или (1-2С)алкила;

или  $R^6$  и  $R^7$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо или 4-6-членное гетероциклическое кольцо; или

(iii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

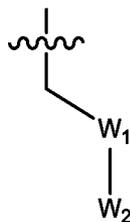
кольцо А представляет собой 5-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;

$W_3$  выбран из  $NR^{100}$  или  $CR^{101}R^{102}$ , где  $R^{100}$  выбран из водорода, (1-2С)алкила,  $-C(O)-CH_3$  или  $-C(O)OR^{ab}$ , где  $R^{ab}$  представляет собой (1-2С)алкил, каждый из  $R^{101}$  и  $R^{102}$  независимо выбран из водорода, (1-2С)алкила, фтора, хлора, гидроксид, циано, (1-2С)алкокси, (1-2С)галогеналкила, (1-2С)галогеналкокси,  $-C(O)OR^{ac}$ ,  $-NR^{ac}R^{ad}$ , фенила или 5-членного гетероарила, и где  $R^{ac}$  и  $R^{ad}$  независимо выбраны из водорода или (1-2С)алкила;

(40)  $R^2$  выбран из:

(i) водорода или метила;

(ii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

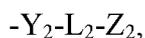
$W_1$  выбран из  $CR^4R^5$  или  $C(O)$ , при этом  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, фтора, гидроксид, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или  $NR^jR^k$ , где  $R^j$  и  $R^k$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; или

$R^4$  и  $R^5$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, фтора, хлора,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ , (1-2C)алкокси, амино, циано или гидроксид;

$W_2$  выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила,  $C(O)OCH_3$ ,  $C(O)N(H)CH_3$ ,  $CR^6R^7R^8$  или  $NR^lR^m$ , где  $R^l$  и  $R^m$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила, и где

$R^6$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксид, амино, циано, нитро, (1-2C)алкокси,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^7$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксид, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или группы формулы



где:

$Y_2$  отсутствует или выбран из O,  $N(R^n)$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $C(O)N(R^n)$ ,  $N(R^n)C(O)$ , при этом  $R^n$  выбран из водорода или (1-2C)алкила;

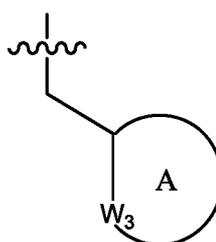
$L_2$  отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

$Z_2$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, фенил, (3-6C)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил; при этом  $Z_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, амина, циано, нитро или гидрокси; и

$R^8$  выбран из (1-2C)алкила,  $-C(O)OR^q$ ,  $OR^q$ ,  $NR^qR^r$ , фенила или 5-членного гетероарила, при этом  $R^q$  и  $R^r$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

или  $R^6$  и  $R^7$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо или 4-6-членное гетероциклическое кольцо; или

(iii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

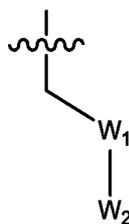
кольцо A представляет собой 5-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;

$W_3$  выбран из  $NR^{100}$  или  $CR^{101}R^{102}$ , где  $R^{100}$  выбран из водорода, (1-2C)алкила или  $-C(O)OR^{ab}$ , где  $R^{ab}$  представляет собой (1-2C)алкил,

каждый из  $R^{101}$  и  $R^{102}$  независимо выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксид, (1-2C)алкокси,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{ac}}$  или  $-\text{NR}^{\text{ac}}\text{R}^{\text{ad}}$ , и где  $R^{\text{ac}}$  и  $R^{\text{ad}}$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

(41)  $R^2$  выбран из:

- (i) водорода или метила;
- (ii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

$W_1$  выбран из  $\text{CR}^4\text{R}^5$  или  $\text{C}(\text{O})$ , при этом  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, фтора, гидроксид, циано, (1-2C)алкокси,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $\text{CF}_3$  или амина; или

$R^4$  и  $R^5$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, фтора, хлора,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $\text{CF}_3$ , (1-2C)алкокси, амина, циано или гидроксид;

$W_2$  выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила,  $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ ,  $\text{CR}^6\text{R}^7\text{R}^8$  или  $\text{NR}^1\text{R}^m$ , где  $R^1$  и  $R^m$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила, и где

$R^6$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксид, амина, циано, (1-2C)алкокси,  $\text{CH}_2\text{F}$  или  $\text{CF}_2\text{H}$ ;

$R^7$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксигруппы, циано, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или группы формулы



где:

$Y_2$  отсутствует или выбран из O,  $N(R^n)$ , C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N( $R^n$ ),  $N(R^n)C(O)$ , при этом  $R^n$  выбран из водорода или (1-2C)алкила;

$L_2$  отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

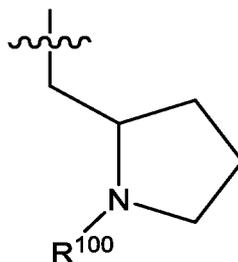
$Z_2$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, фенил, (3-6C)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклический; при этом  $Z_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, амино, циано, нитро или гидроксигруппы; и

$R^8$  выбран из (1-2C)алкила,  $-C(O)OR^q$ ,  $OR^q$ ,  $NR^qR^r$ , фенила или 5-членного гетероарила, при этом  $R^q$  и  $R^r$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

или  $R^6$  и  $R^7$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо или 4-6-членное гетероциклическое кольцо;

или

(iii) группы формулы



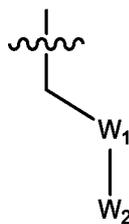
где:

 обозначает точку присоединения;

$R^{100}$  выбран из водорода, (1-2C)алкила,  $-C(O)-CH_3$  или  $-C(O)OR^{ab}$ ,  
где  $R^{ab}$  представляет собой (1-2C)алкил;

(42)  $R^2$  выбран из:

- (i) водорода или метила;
- (ii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

$W_1$  выбран из  $CR^4R^5$  или  $C(O)$ , при этом  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, фтора, гидроксиды, циано, (1-2C)алкокси,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$ ,  $CF_3$  или амина; или

$R^4$  и  $R^5$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, фтора, хлора,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ , (1-2C)алкокси, амина, циано или гидроксиды;

$W_2$  выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила,  $C(O)OCH_3$ ,  $C(O)N(H)CH_3$ ,  $CR^6R^7R^8$  или  $NR^1R^m$ , где  $R^1$  и  $R^m$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила, и где

$R^6$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксиды, амина, циано, (1-2C)алкокси,  $CH_2F$  или  $CF_2H$ ;

$R^7$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидрокси, циано, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или группы формулы



где:

$Y_2$  отсутствует или выбран из O,  $N(R^n)$ , C(O), C(O)O, OC(O), C(O) $N(R^n)$ ,  $N(R^n)C(O)$ , при этом  $R^n$  выбран из водорода или (1-2C)алкила;

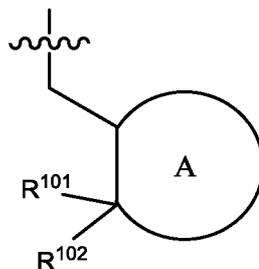
$L_2$  отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

$Z_2$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, фенил, (3-6C)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил; при этом  $Z_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, amino, циано, нитро или гидрокси; и

$R^8$  выбран из (1-2C)алкила,  $-C(O)OR^q$ ,  $OR^q$ ,  $NR^qR^r$ , фенила или 5-членного гетероарила, при этом  $R^q$  и  $R^r$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

или  $R^6$  и  $R^7$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо или 4-6-членное гетероциклическое кольцо; или

(iii) группы формулы



где:

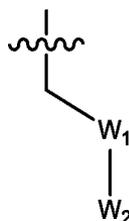
$\curvearrowright$  обозначает точку присоединения;

кольцо А представляет собой 5-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;

каждый из  $R^{101}$  и  $R^{102}$  независимо выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксигруппы, циано, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси,  $-C(O)OR^{ac}$ ,  $-NR^{ac}R^{ad}$ , фенила или 5-членного гетероарила, где  $R^{ac}$  и  $R^{ad}$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

(43)  $R^2$  выбран из:

- (i) водорода или метила;
- (ii) группы формулы



где:

$\curvearrowright$  обозначает точку присоединения;

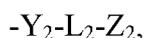
$W_1$  выбран из  $CR^4R^5$  или  $C(O)$ , при этом  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, фтора, гидроксигруппы, циано, (1-2C)алкокси,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$ ,  $CF_3$  или амина; или

$R^4$  и  $R^5$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, фтора, хлора,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ , (1-2C)алкокси, амина, циано или гидроксигруппы;

$W_2$  выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила,  $C(O)OCH_3$ ,  $C(O)N(H)CH_3$ ,  $CR^6R^7R^8$  или  $NR^lR^m$ , где  $R^l$  и  $R^m$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила, и где

$R^6$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксид, амина, циано, (1-2C)алкокси,  $CH_2F$  или  $CF_2H$ ;

$R^7$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксид, циано, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или группы формулы



где:

$Y_2$  отсутствует или выбран из O,  $N(R^n)$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $C(O)N(R^n)$ ,  $N(R^n)C(O)$ , при этом  $R^n$  выбран из водорода или (1-2C)алкила;

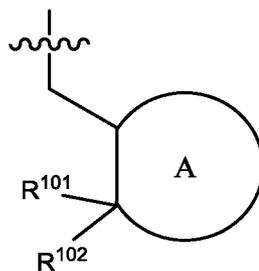
$L_2$  отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

$Z_2$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, фенил, (3-6C)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил; при этом  $Z_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламина, амина, циано, нитро или гидроксид; и

$R^8$  выбран из (1-2C)алкила,  $-C(O)OR^q$ ,  $OR^q$ ,  $NR^qR^r$ , фенила или 5-членного гетероарила, при этом  $R^q$  и  $R^r$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

или  $R^6$  и  $R^7$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо или 4-6-членное гетероциклическое кольцо; или

(iii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

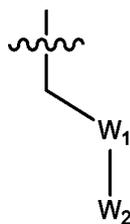
кольцо А представляет собой 5-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;

$R^{101}$  выбран из водорода или метила; и

$R^{102}$  выбран из (1-2С)алкила, фтора, хлора, гидроксигруппы, циано-, (1-2С)алкокси-, (1-2С)галогеналкила-, (1-2С)галогеналкокси-,  $-C(O)OR^{ac}$ ,  $-NR^{ac}R^{ad}$ , фенила или 5-членного гетероарила, при этом  $R^{ac}$  и  $R^{ad}$  независимо выбраны из водорода или (1-2С)алкила;

(44)  $R^2$  выбран из:

- (i) водорода или метила;
- (ii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

$W_1$  выбран из  $CR^4R^5$  или  $C(O)$ , где  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из водорода, (1-2С)алкила, фтора, гидроксигруппы, циано-, (1-2С)алкокси-,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или амина; или

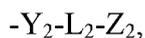
$R^4$  и  $R^5$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-

членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из метила, фтора, хлора,  $\text{OCH}_3$ , амино, циано или гидроксид;

$W_2$  выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила,  $\text{C(O)OCH}_3$ ,  $\text{C(O)N(H)CH}_3$ ,  $\text{CR}^6\text{R}^7\text{R}^8$  или  $\text{NR}^l\text{R}^m$ , где  $\text{R}^l$  и  $\text{R}^m$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила, и где

$\text{R}^6$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксид, амино, циано или (1-2C)алкокси;

$\text{R}^7$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксид, циано, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или группы формулы



где:

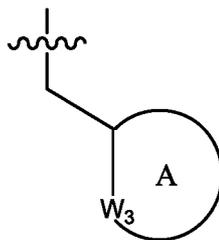
$\text{Y}_2$  отсутствует или выбран из O, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N( $\text{R}^n$ ) или N( $\text{R}^n$ )C(O), где  $\text{R}^n$  выбран из водорода или (1-2C)алкила;

$\text{L}_2$  отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

$\text{Z}_2$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, фенил, (3-6C)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил; при этом  $\text{Z}_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, амино, циано, нитро или гидроксид; и

$\text{R}^8$  выбран из (1-2C)алкила,  $-\text{C(O)OR}^q$ ,  $\text{OR}^q$ ,  $\text{NR}^q\text{R}^r$ , фенила или 5-членного гетероарила, где  $\text{R}^q$  и  $\text{R}^r$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; или

(iii) группы формулы



где:

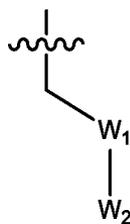
 обозначает точку присоединения;

кольцо А представляет собой 5-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;

$W_3$  выбран из  $NR^{100}$  или  $CR^{101}R^{102}$ , где  $R^{100}$  выбран из водорода, (1-2С)алкила или  $-C(O)OR^{ab}$ , где  $R^{ab}$  представляет собой (1-2С)алкил, каждый из  $R^{101}$  и  $R^{102}$  независимо выбран из водорода, (1-2С)алкила, фтора, хлора, гидрокси, (1-2С)алкокси,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $-C(O)OR^{ac}$  или  $-NR^{ac}R^{ad}$ , и где  $R^{ac}$  и  $R^{ad}$  независимо выбраны из водорода или (1-2С)алкила;

(45)  $R^2$  выбран из:

- (i) водорода или метила;
- (ii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

$W_1$  выбран из  $CR^4R^5$  или  $C(O)$ , где  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из водорода, (1-2С)алкила, фтора, гидрокси, циано, (1-2С)алкокси,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или амина; или

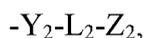
$R^4$  и  $R^5$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-

членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из метила, фтора, хлора,  $\text{OCH}_3$ , амино, циано или гидрокси;

$W_2$  выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила,  $\text{C(O)OCH}_3$ ,  $\text{C(O)N(H)CH}_3$ ,  $\text{CR}^6\text{R}^7\text{R}^8$  или  $\text{NR}^1\text{R}^m$ , где  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^m$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила, и где

$\text{R}^6$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидрокси, амино, циано или (1-2C)алкокси;

$\text{R}^7$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидрокси, циано, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или группы формулы



где:

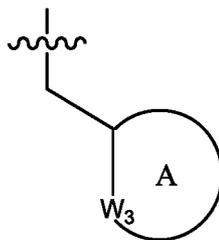
$\text{Y}_2$  отсутствует или выбран из O, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N( $\text{R}^n$ ) или N( $\text{R}^n$ )C(O), где  $\text{R}^n$  выбран из водорода или (1-2C)алкила;

$\text{L}_2$  отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

$\text{Z}_2$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, фенил, (3-6C)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил; при этом  $\text{Z}_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, амино, циано, нитро или гидрокси; и

$\text{R}^8$  выбран из (1-2C)алкила,  $-\text{C(O)OR}^q$ ,  $\text{OR}^q$ ,  $\text{NR}^q\text{R}^r$ , фенила или 5-членного гетероарила, где  $\text{R}^q$  и  $\text{R}^r$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; или

(iii) группы формулы



где:

обозначает точку присоединения;

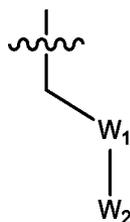
кольцо А представляет собой 5-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;

$W_3$  выбран из  $NR^{100}$  или  $CR^{101}R^{102}$ , где  $R^{100}$  выбран из водорода, (1-2С)алкила или  $-C(O)OR^{ab}$ , где  $R^{ab}$  представляет собой (1-2С)алкил, каждый из  $R^{101}$  и  $R^{102}$  независимо выбран из водорода, (1-2С)алкила, фтора, хлора, гидроксильной, (1-2С)алкокси,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $-C(O)OR^{ac}$  или  $-NR^{ac}R^{ad}$ , и где  $R^{ac}$  и  $R^{ad}$  независимо выбраны из водорода или (1-2С)алкила;

(46)  $R^2$  выбран из:

(i) водорода или метила;

(ii) группы формулы



где:

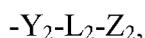
обозначает точку присоединения;

$W_1$  выбран из  $CHR^4$  или  $C(O)$ , при этом  $R^4$  выбран из водорода, (1-2С)алкила, фтора, гидроксильной, циано, нитро, (1-2С)алкокси, (1-2С)галогеналкила, (1-2С)галогеналкокси или  $NR^jR^k$ , где  $R^j$  и  $R^k$  независимо выбраны из водорода или (1-2С)алкила;

$W_2$  выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила,  $C(O)OCH_3$ ,  $C(O)N(H)CH_3$ ,  $CR^6R^7R^8$  или  $NR^lR^m$ , где  $R^l$  и  $R^m$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила, и где

$R^6$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксид, амина, циано, (1-2C)алкокси,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^7$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксид, циано, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или группы формулы



где:

$Y_2$  отсутствует или выбран из O,  $N(R^n)$ ,  $SO_2$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $C(O)N(R^n)$ ,  $N(R^n)C(O)$ ,  $S(O)_2N(R^n)$  или  $N(R^n)SO_2$ , при этом  $R^n$  выбран из водорода или (1-2C)алкила;

$L_2$  отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

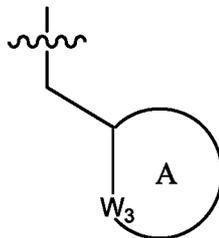
$Z_2$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, фенил, (3-6C)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил; при этом  $Z_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламина, амина, циано, нитро или гидроксид; и

$R^8$  выбран из (1-2C)алкила,  $-C(O)OR^q$ ,  $OR^q$ ,  $NR^qR^r$ , фенила или 5-членного гетероарила, где  $R^q$  и  $R^r$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; или

$R^6$  и  $R^7$  могут быть связаны таким образом, что они вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо или 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила,

фтора, хлора,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$  или  $\text{CF}_3$ , (1-2C)алкокси, amino, циано или гидрокси; или

(iii) группы формулы



где:

обозначает точку присоединения;

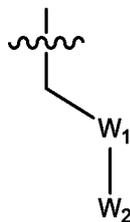
кольцо A представляет собой 5-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;

$W_3$  выбран из  $\text{NR}^{100}$  или  $\text{CR}^{101}\text{R}^{102}$ , где  $\text{R}^{100}$  выбран из водорода, (1-2C)алкила или  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{ab}}$ , где  $\text{R}^{\text{ab}}$  представляет собой (1-2C)алкил, каждый из  $\text{R}^{101}$  и  $\text{R}^{102}$  независимо выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидрокси, (1-2C)алкокси,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{ac}}$  или  $-\text{NR}^{\text{ac}}\text{R}^{\text{ad}}$ , и где  $\text{R}^{\text{ac}}$  и  $\text{R}^{\text{ad}}$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

(47)  $\text{R}^2$  выбран из:

(i) водорода или метила;

(ii) группы формулы



где:

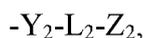
обозначает точку присоединения;

$W_1$  выбран из  $CHR^4$  или  $C(O)$ , при этом  $R^4$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, гидроксид, циано, (1-2C)алкокси,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$ ,  $CF_3$  или амина;

$W_2$  выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила,  $C(O)OCH_3$ ,  $C(O)N(H)CH_3$ ,  $CR^6R^7R^8$  или  $NR^1R^m$ , где  $R^1$  и  $R^m$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила, и где

$R^6$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксид, амина, циано, (1-2C)алкокси,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^7$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксид, циано, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или группы формулы



где:

$Y_2$  отсутствует или выбран из  $O$ ,  $N(R^n)$ ,  $SO_2$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $C(O)N(R^n)$  или  $N(R^n)C(O)$ , где  $R^n$  выбран из водорода или (1-2C)алкила;

$L_2$  отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

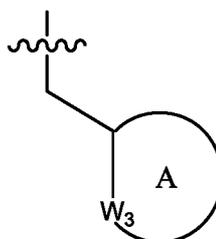
$Z_2$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, фенил, (3-6C)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероцикл; при этом  $Z_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламина, амина, циано, нитро или гидроксид; и

$R^8$  выбран из (1-2C)алкила,  $-C(O)OR^q$ ,  $OR^q$ ,  $NR^qR^r$ , фенила или 5-членного гетероарила, где  $R^q$  и  $R^r$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; или

$R^6$  и  $R^7$  могут быть связаны таким образом, что они вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо или 4-6-членное

гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, фтора, хлора,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$  или  $\text{CF}_3$ , (1-2C)алкокси, amino, циано или гидроксид; или

(iii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

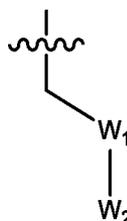
кольцо A представляет собой 5-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;

$W_3$  выбран из  $\text{NR}^{100}$  или  $\text{CR}^{101}\text{R}^{102}$ , где  $\text{R}^{100}$  выбран из водорода, (1-2C)алкила или  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{ab}}$ , где  $\text{R}^{\text{ab}}$  представляет собой (1-2C)алкил, каждый из  $\text{R}^{101}$  и  $\text{R}^{102}$  независимо выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксид, (1-2C)алкокси,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{ac}}$  или  $-\text{NR}^{\text{ac}}\text{R}^{\text{ad}}$ , и где  $\text{R}^{\text{ac}}$  и  $\text{R}^{\text{ad}}$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

(48)  $\text{R}^2$  выбран из:

(i) водорода или метила;

(ii) группы формулы



где:

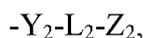
 обозначает точку присоединения;

$W_1$  выбран из  $CHR^4$  или  $C(O)$ , при этом  $R^4$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, гидроксид, циано, (1-2C)алкокси,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$ ,  $CF_3$  или амина;

$W_2$  выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила,  $C(O)OCH_3$ ,  $C(O)N(H)CH_3$ ,  $CR^6R^7R^8$  или  $NR^1R^m$ , где  $R^1$  и  $R^m$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила, и где

$R^6$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксид, амина, циано, (1-2C)алкокси,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^7$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксид, циано, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или группы формулы



где:

$Y_2$  отсутствует или выбран из  $O$ ,  $C(O)O$ ,  $C(O)N(R^n)$  или  $N(R^n)C(O)$ , где  $R^n$  выбран из водорода или (1-2C)алкила;

$L_2$  отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

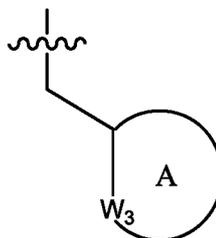
$Z_2$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, фенил, (3-6C)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил; при этом  $Z_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламина, амина, циано, нитро или гидроксид; и

$R^8$  выбран из (1-2C)алкила,  $-C(O)OR^q$ ,  $OR^q$ ,  $NR^qR^r$ , фенила или 5-членного гетероарила, где  $R^q$  и  $R^r$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; или

$R^6$  и  $R^7$  могут быть связаны таким образом, что они вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо или 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено

одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, фтора, хлора или гидрокси; или

(iii) группы формулы



где:

обозначает точку присоединения;

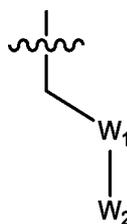
кольцо А представляет собой 5-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;

$W_3$  выбран из  $NR^{100}$  или  $CR^{101}R^{102}$ , где  $R^{100}$  выбран из водорода, (1-2C)алкила или  $-C(O)OR^{ab}$ , где  $R^{ab}$  представляет собой (1-2C)алкил, каждый из  $R^{101}$  и  $R^{102}$  независимо выбран из водорода, (1-2C)алкила, гидрокси, (1-2C)алкокси или  $-C(O)OR^{ac}$ , и где  $R^{ac}$  выбран из водорода или (1-2C)алкила;

(49)  $R^2$  выбран из:

(i) водорода или метила;

(ii) группы формулы



где:

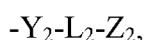
обозначает точку присоединения;

$W_1$  выбран из  $CHR^4$  или  $C(O)$ , где  $R^4$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, гидрокси, циано, (1-2C)алкокси,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или амина;

$W_2$  выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила,  $C(O)OCH_3$ ,  $C(O)N(H)CH_3$ ,  $CR^6R^7R^8$  или  $NR^1R^m$ , где  $R^1$  и  $R^m$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила, и где

$R^6$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидрокси, амина, циано, (1-2C)алкокси,  $CH_2F$  или  $CF_2H$ ;

$R^7$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидрокси, циано, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или группы формулы



где:

$Y_2$  отсутствует или выбран из O,  $C(O)O$ ,  $C(O)N(R^n)$  или  $N(R^n)C(O)$ , где  $R^n$  выбран из водорода или (1-2C)алкила;

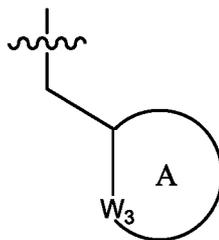
$L_2$  отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

$Z_2$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, фенил, (3-6C)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил; при этом  $Z_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, амина, циано или гидрокси; и

$R^8$  выбран из (1-2C)алкила,  $-C(O)OR^q$ ,  $OR^q$ ,  $NR^qR^r$ , фенила или 5-членного гетероарила, где  $R^q$  и  $R^r$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; или

$R^6$  и  $R^7$  могут быть связаны таким образом, что они вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо или 4-6-членное гетероциклическое кольцо; или

(iii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

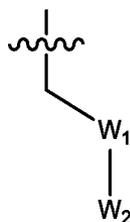
кольцо А представляет собой 5-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;

$W_3$  выбран из  $NR^{100}$  или  $CR^{101}R^{102}$ , при этом  $R^{100}$  выбран из водорода, (1-2C)алкила или  $-C(O)OR^{ab}$ , где  $R^{ab}$  представляет собой (1-2C)алкил,  $R^{101}$  выбран из водорода или метила, и  $R^{102}$  выбран из (1-2C)алкила, гидрокси, (1-2C)алкокси,  $C(O)OR^{ac}$  или  $-NR^{ac}R^{ad}$ , и при этом  $R^{ac}$  и  $R^{ad}$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

(50)  $R^2$  выбран из:

(i) водорода или метила;

(ii) группы формулы



где:

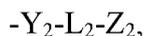
 обозначает точку присоединения;

$W_1$  выбран из  $CHR^4$  или  $C(O)$ , при этом  $R^4$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, гидрокси, циано или (1-2C)алкокси;

$W_2$  выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила,  $C(O)OCH_3$ ,  $C(O)N(H)CH_3$ ,  $CR^6R^7R^8$  или  $NR^1R^m$ , где  $R^1$  и  $R^m$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила, и где

$R^6$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидрокси, amino, циано или (1-2C)алкокси;

$R^7$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидрокси, циано, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или группы формулы



где:

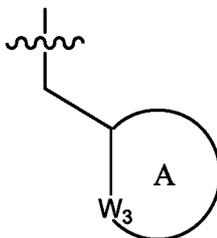
$Y_2$  отсутствует или выбран из O, C(O)O, C(O)N(R<sup>n</sup>) или N(R<sup>n</sup>)C(O), где R<sup>n</sup> выбран из водорода или (1-2C)алкила;

$L_2$  отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и

$Z_2$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, фенил, (3-6C)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил; при этом  $Z_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, amino, циано или гидрокси; и

$R^8$  выбран из (1-2C)алкила, -C(O)OR<sup>q</sup>, OR<sup>q</sup>, NR<sup>q</sup>R<sup>r</sup>, фенила или пиразолила, при этом R<sup>q</sup> и R<sup>r</sup> независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; или

(iii) группы формулы



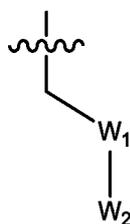
где:

 обозначает точку присоединения;

кольцо А представляет собой 5-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;

$W_3$  выбран из  $NR^{100}$  или  $CR^{101}R^{102}$ , при этом  $R^{100}$  выбран из водорода, (1-2C)алкила или  $-C(O)OR^{ab}$ , где  $R^{ab}$  представляет собой (1-2C)алкил,  $R^{101}$  выбран из водорода или метила, и  $R^{102}$  выбран из (1-2C)алкила, гидроксильной или  $C(O)OR^{ac}$ , где  $R^{ac}$  выбран из водорода или (1-2C)алкила;

(51)  $R^2$  выбран из группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

$W_1$  выбран из  $CHR^4$ , где  $R^4$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, гидроксильной, циано или (1-2C)алкокси;

$W_2$  представляет собой  $CR^6R^7R^8$ , где:

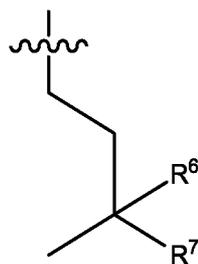
$R^6$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксильной, амино, циано или (1-2C)алкокси;

$R^7$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксильной, циано, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси;

и

$R^8$  выбран из (1-2C)алкила,  $-C(O)OR^q$ ,  $OR^q$ ,  $NR^qR^r$ , фенила или пирозолила, при этом  $R^q$  и  $R^r$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

(52)  $R^2$  выбран из группы формулы



где:

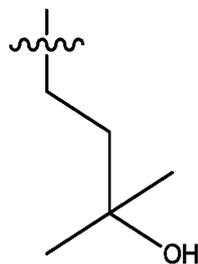
 обозначает точку присоединения;

$W_2$  представляет собой  $CR^6R^7R^8$ , где:

$R^6$  выбран из (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксиды, амино, циано или (1-2C)алкокси; и

$R^7$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксиды, циано, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси;

(53)  $R^2$  представляет собой группу формулы

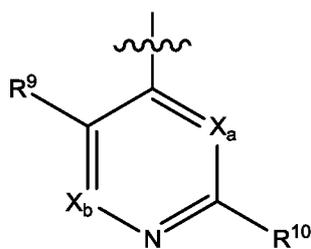


где:

 обозначает точку присоединения;

(54)  $R^3$  выбран из:

i) группы формулы А, показанной ниже:



формула А,

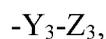
где:

$\curvearrowright$  обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^9$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

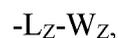


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой O,  $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$  (где  $q1$  равняется 0, 1 или 2), S, SO, SO<sub>2</sub>, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>s</sup>), N(R<sup>s</sup>)C(O), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>s</sup>) или N(R<sup>s</sup>)SO<sub>2</sub>, при этом  $R^s$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, гетероарил или 4-11-членный гетероцикл; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)гидроксиалкила, амина, циано, гидрокси,

амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто,  $C(O)NR^uR^v$ ,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; и/или  $Z^3$  необязательно дополнительно замещен группой формулы

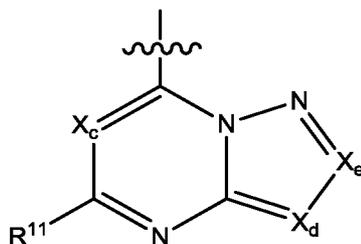


где:

$L_Z$  отсутствует или представляет собой (1-5C)алкилен, необязательно замещенный одной или несколькими (1-2C)алкильными группами; и

$W_Z$  представляет собой арил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклил, галоген, (1-4C)галогеналкил, (1-4C)галогеналкокси, циано, гидроксид, (1-4C)алкокси,  $C(O)R^{xa}$ ,  $COOR^{xa}$ ,  $C(O)NR^{xa}R^{xb}$  или  $NR^{xa}R^{xb}$ , где каждый из  $R^{xa}$  и  $R^{xb}$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и при этом каждый арил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-7-членный гетероциклил необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, амина, циано или гидроксид;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



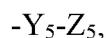
формула В,

где:

 обозначает точку присоединения;

$X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl, C-CN или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы



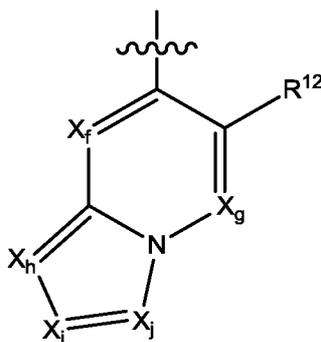
где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O, N(R<sup>w</sup>), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>w</sup>), N(R<sup>w</sup>)C(O), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>) или N(R<sup>w</sup>)SO<sub>2</sub>, при этом R<sup>w</sup> выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)гидроксиалкила, amino, циано, гидрокси, амидо, карбокси,

карбамоила, сульфоамила, меркапто,  $\text{NR}^y\text{R}^z$ ,  $\text{OR}^y$ , где каждый из  $\text{R}^y$  и  $\text{R}^z$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

iii) группы формулы С, показанной ниже:



формула С,

где:

 обозначает точку присоединения;

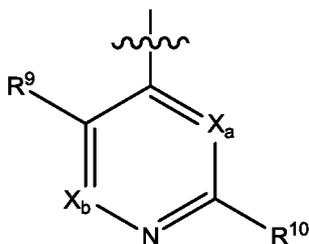
$\text{R}^{12}$  выбран из фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, (2-4C)алкинила,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$  или  $\text{CF}_3$ ;

$\text{X}_f$  и  $\text{X}_g$  независимо выбраны из N или  $\text{CR}^{13}$ , где  $\text{R}^{13}$  выбран из водорода, фтора, хлора, (1-2C)алкила, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

$\text{X}_h$ ,  $\text{X}_i$  и  $\text{X}_j$  независимо выбраны из N или  $\text{CR}^{14}$ , где  $\text{R}^{14}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

(55)  $\text{R}^3$  выбран из:

i) группы формулы А, показанной ниже:



формула А,

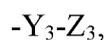
где:

 обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^9$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

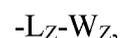


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой O,  $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$  (где  $q1$  равняется 0, 1 или 2), S,  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $C(O)N(R^s)$ ,  $N(R^s)C(O)$ ,  $S(O)_2N(R^s)$  или  $N(R^s)SO_2$ , при этом  $R^s$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, гетероарил или 4-11-членный гетероциклил; при этом  $Z_3$

необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)гидроксиалкила, амина, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфамоида, меркапто,  $C(O)NR^uR^v$ ,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; и/или  $Z^3$  необязательно дополнительно замещен группой формулы

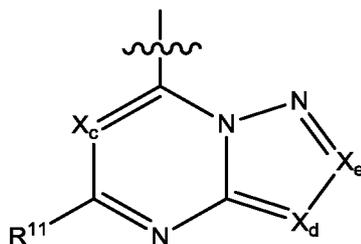


где:

$L_Z$  отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен, необязательно замещенный одной или несколькими (1-2C)алкильными группами; и

$W_Z$  представляет собой арил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероцикл, галоген, (1-4C)галогеналкил, (1-4C)галогеналкокси, циано, гидроксид, (1-4C)алкокси,  $C(O)R^{xa}$ ,  $COOR^{xa}$ ,  $C(O)NR^{xa}R^{xb}$  или  $NR^{xa}R^{xb}$ , где каждый из  $R^{xa}$  и  $R^{xb}$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



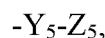
формула В,

где:

 обозначает точку присоединения;

$X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl, C-CN или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы



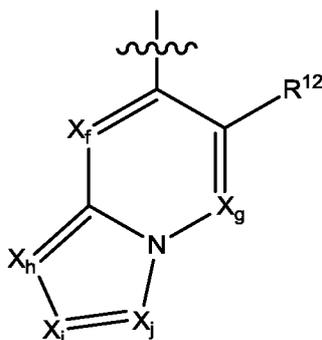
где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O, N(R<sup>w</sup>), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>w</sup>), N(R<sup>w</sup>)C(O), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>) или N(R<sup>w</sup>)SO<sub>2</sub>, при этом R<sup>w</sup> выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)гидроксиалкила, amino, циано, гидрокси, амидо, карбокси,

карбамоила, сульфоамила, меркапто,  $\text{NR}^y\text{R}^z$ ,  $\text{OR}^y$ , где каждый из  $\text{R}^y$  и  $\text{R}^z$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

iii) группы формулы С, показанной ниже:



формула С,

где:

 обозначает точку присоединения;

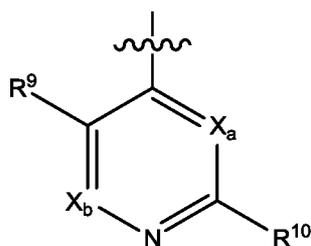
$\text{R}^{12}$  выбран из фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, (2-4C)алкинила,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$  или  $\text{CF}_3$ ;

$\text{X}_f$  и  $\text{X}_g$  независимо выбраны из N или  $\text{CR}^{13}$ , где  $\text{R}^{13}$  выбран из водорода, фтора, хлора, (1-2C)алкила, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

$\text{X}_h$ ,  $\text{X}_i$  и  $\text{X}_j$  независимо выбраны из N или  $\text{CR}^{14}$ , где  $\text{R}^{14}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

(56)  $\text{R}^3$  выбран из:

i) группы формулы А, показанной ниже:



формула А,

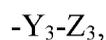
где:

 обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^9$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

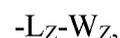


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой O,  $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$  (где  $q1$  равняется 0, 1 или 2), S,  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $C(O)N(R^s)$ ,  $N(R^s)C(O)$ ,  $S(O)_2N(R^s)$  или  $N(R^s)SO_2$ , при этом  $R^s$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, гетероарил или 4-11-членный гетероциклил; при этом  $Z_3$

необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто,  $C(O)NR^uR^v$ ,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или  $Z^3$  обязательно дополнительно замещен группой формулы

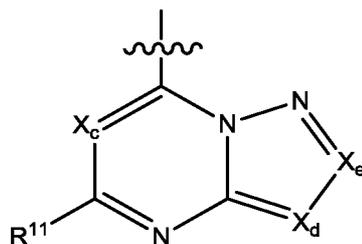


где:

$L_Z$  представляет собой (1-5C)алкилен, обязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо; и

$W_Z$  представляет собой галоген, (1-4C)галогеналкил, (1-4C)галогеналкокси, циано, гидроксид, (1-4C)алкокси,  $C(O)R^{xa}$ ,  $COOR^{xa}$ ,  $C(O)NR^{xa}R^{xb}$  или  $NR^{xa}R^{xb}$ , где каждый из  $R^{xa}$  и  $R^{xb}$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



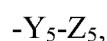
формула В,

где:

 обозначает точку присоединения;

$X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl, C-CN или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы



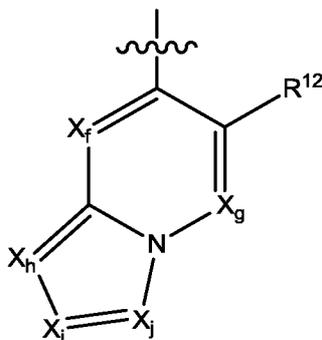
где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O, N(R<sup>w</sup>), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>w</sup>), N(R<sup>w</sup>)C(O), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>) или N(R<sup>w</sup>)SO<sub>2</sub>, при этом R<sup>w</sup> выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфамоида,

меркапто,  $\text{NR}^y\text{R}^z$ ,  $\text{OR}^y$ , где каждый из  $\text{R}^y$  и  $\text{R}^z$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

iii) группы формулы С, показанной ниже:



формула С,

где:

 обозначает точку присоединения;

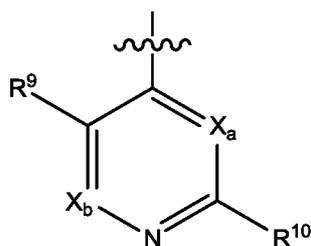
$\text{R}^{12}$  выбран из фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, (2-4C)алкинила,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$  или  $\text{CF}_3$ ;

$\text{X}_f$  и  $\text{X}_g$  независимо выбраны из N или  $\text{CR}^{13}$ , где  $\text{R}^{13}$  выбран из водорода, фтора, хлора, (1-2C)алкила, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

$\text{X}_h$ ,  $\text{X}_i$  и  $\text{X}_j$  независимо выбраны из N или  $\text{CR}^{14}$ , где  $\text{R}^{14}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

(57)  $\text{R}^3$  выбран из:

i) группы формулы А, показанной ниже:



формула А,

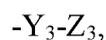
где:

 обозначает точку присоединения;

X<sub>a</sub> и X<sub>b</sub> независимо выбраны из N или CR<sup>x1</sup>, где R<sup>x1</sup> выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>2</sub>H или CF<sub>3</sub>;

R<sup>9</sup> выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила, CH<sub>2</sub>F, CF<sub>2</sub>H или CF<sub>3</sub>;

R<sup>10</sup> выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

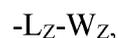


где:

Y<sub>3</sub> отсутствует или представляет собой N(R<sup>s</sup>)(CR<sup>s</sup>R<sup>t</sup>)<sub>q1</sub> (где q<sub>1</sub> равняется 0, 1 или 2), S, C(O), C(O)O, C(O)N(R<sup>s</sup>), N(R<sup>s</sup>)C(O), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>s</sup>) или N(R<sup>s</sup>)SO<sub>2</sub>, где R<sup>s</sup> выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Z<sub>3</sub> представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-11-членный

гетероциклил; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амина, циано, гидрокси, амидо, карбокси, карбамоила, сульфамоида, меркапто,  $C(O)NR^uR^v$ ,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; и/или  $Z^3$  необязательно дополнительно замещен группой формулы

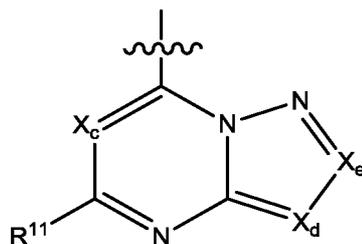


где:

$L_Z$  отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен; и

$W_Z$  представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил, 6-членный гетероциклил, галоген, (1-4C)галогеналкил, (1-4C)галогеналкокси, циано, гидрокси, (1-4C)алкокси,  $C(O)R^{xa}$ ,  $COOR^{xa}$ ,  $C(O)NR^{xa}R^{xb}$  или  $NR^{xa}R^{xb}$ , где каждый из  $R^{xa}$  и  $R^{xb}$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



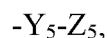
формула В,

где:

 обозначает точку присоединения;

$X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl, C-CN или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы



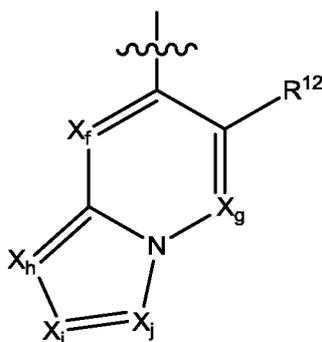
где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O, N( $R^w$ ), C(O), C(O)O, C(O)N( $R^w$ ) или S(O)<sub>2</sub>N( $R^w$ ), где  $R^w$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)гидроксиалкила, amino, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто, NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>,

$OR^y$ , где каждый из  $R^y$  и  $R^z$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

iii) группы формулы С, показанной ниже:



формула С,

где:

 обозначает точку присоединения;

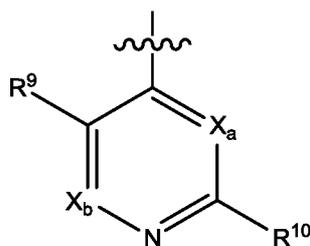
$R^{12}$  выбран из фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, (2-4C)алкинила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$X_f$  и  $X_g$  независимо выбраны из N или  $CR^{13}$ , где  $R^{13}$  выбран из водорода, фтора, хлора, метила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$X_h$ ,  $X_i$  и  $X_j$  независимо выбраны из N или  $CR^{14}$ , где  $R^{14}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

(58)  $R^3$  выбран из:

i) группы формулы А, показанной ниже:



формула А,

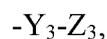
где:

$\curvearrowright$  обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^9$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

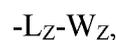


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой  $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$  (где  $q1$  равняется 0, 1 или 2), S, C(O), C(O)O, C(O)N(R<sup>s</sup>), N(R<sup>s</sup>)C(O), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>s</sup>) или N(R<sup>s</sup>)SO<sub>2</sub>, где  $R^s$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-11-членный гетероцикл; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси,

амино, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто,  $C(O)NR^uR^v$ ,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или  $Z^3$  необязательно дополнительно замещен группой формулы



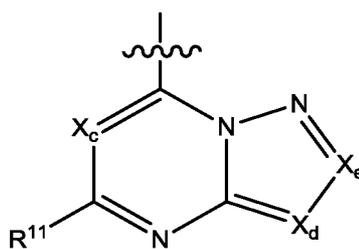
где:

$L_Z$  представляет собой (1-3C)алкилен;

и

$W_Z$  представляет собой галоген, (1-4C)галогеналкил, (1-4C)галогеналкокси, циано, гидроксид, (1-4C)алкокси,  $C(O)R^{xa}$ ,  $COOR^{xa}$ ,  $C(O)NR^{xa}R^{xb}$  или  $NR^{xa}R^{xb}$ , где каждый из  $R^{xa}$  и  $R^{xb}$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



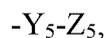
формула В,

где:

 обозначает точку присоединения;

$X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl, C-CN или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

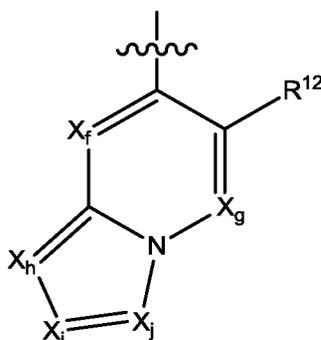


где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O,  $N(R^w)$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $C(O)N(R^w)$  или  $S(O)_2N(R^w)$ , где  $R^w$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто,  $NR^yR^z$ ,  $OR^y$ , где каждый из  $R^y$  и  $R^z$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

iii) группы формулы C, показанной ниже:



формула C,

где:

$\sim$  обозначает точку присоединения;

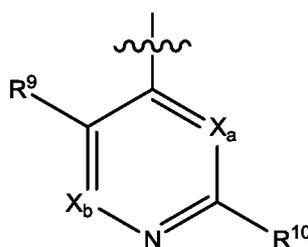
$R^{12}$  выбран из фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, (2-4C)алкинила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$X_f$  и  $X_g$  независимо выбраны из N или  $CR^{13}$ , где  $R^{13}$  выбран из водорода, фтора, хлора, метила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$X_h$ ,  $X_i$  и  $X_j$  независимо выбраны из N или  $CR^{14}$ , где  $R^{14}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

(59)  $R^3$  выбран из:

i) группы формулы A, показанной ниже:



формула A,

где:

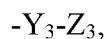
$\sim$  обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^9$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-

4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

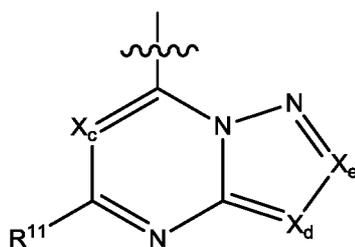


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>s</sup>), N(R<sup>s</sup>)C(O), N(R<sup>s</sup>)C(O)N(R<sup>t</sup>), N(R<sup>s</sup>)C(O)O, OC(O)N(R<sup>s</sup>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>s</sup>), N(R<sup>s</sup>)SO<sub>2</sub>, где каждый из R<sup>s</sup> и R<sup>t</sup> независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероциклил; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто, NR<sup>u</sup>R<sup>v</sup> или OR<sup>u</sup>, где каждый из R<sup>u</sup> и R<sup>v</sup> независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



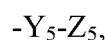
формула В,

где:

$\curvearrowright$  обозначает точку присоединения;

$X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl, C-CN или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

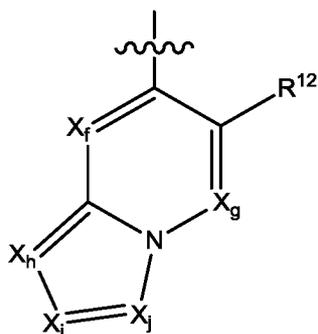


где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O, N(R<sup>w</sup>), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>w</sup>), N(R<sup>w</sup>)C(O), N(R<sup>w</sup>)C(O)N(R<sup>x</sup>), N(R<sup>w</sup>)C(O)O, OC(O)N(R<sup>w</sup>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>), N(R<sup>w</sup>)SO<sub>2</sub>, где каждый из R<sup>w</sup> и R<sup>x</sup> независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амино, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто, NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, OR<sup>y</sup>, где каждый из R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

iii) группы формулы C, показанной ниже:



формула С,

где:

обозначает точку присоединения;

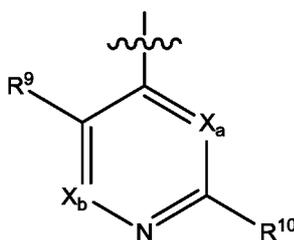
$R^{12}$  выбран из фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$X_f$  и  $X_g$  независимо выбраны из N или  $CR^{13}$ , где  $R^{13}$  выбран из водорода, фтора, хлора, (1-2C)алкила, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

$X_h$ ,  $X_i$  и  $X_j$  независимо выбраны из N или  $CR^{14}$ , где  $R^{14}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

(60)  $R^3$  выбран из:

i) группы формулы А, показанной ниже:



формула А,

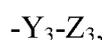
где:

обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^9$  выбран из фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

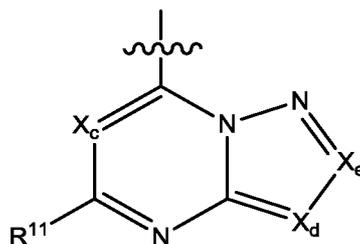


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $C(O)N(R^s)$ ,  $N(R^s)C(O)$ ,  $S(O)_2N(R^s)$ ,  $N(R^s)SO_2$ , при этом  $R^s$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероцикл; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфамоида, меркапто,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



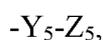
формула В,

где:

$\curvearrowright$  обозначает точку присоединения;

$X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl, C-CN или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

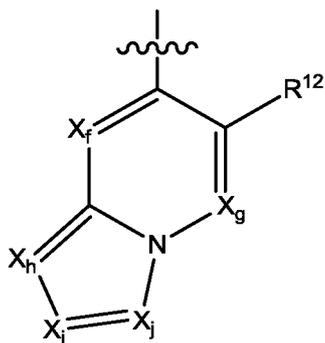


где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O, N(R<sup>w</sup>), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>w</sup>), N(R<sup>w</sup>)C(O), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>), N(R<sup>w</sup>)SO<sub>2</sub>, при этом R<sup>w</sup> выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амино, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто, NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, OR<sup>y</sup>, где каждый из R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; и

iii) группы формулы С, показанной ниже:



формула С,

где:

 обозначает точку присоединения;

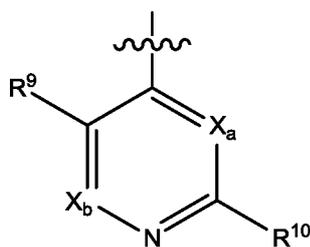
$R^{12}$  выбран из фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, (2-4C)алкинила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$X_f$  и  $X_g$  независимо выбраны из N или  $CR^{13}$ , где  $R^{13}$  выбран из водорода, фтора, хлора, (1-2C)алкила, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

$X_h$ ,  $X_i$  и  $X_j$  независимо выбраны из N или  $CR^{14}$ , где  $R^{14}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

(61)  $R^3$  выбран из:

i) группы формулы А, показанной ниже:



формула А,

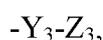
где:

 обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^9$  выбран из фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$  или  $CF_2H$ ;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

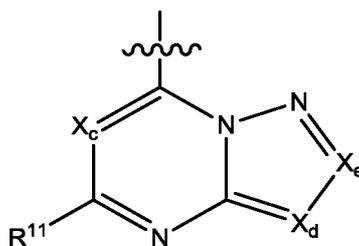


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $C(O)N(R^s)$ ,  $N(R^s)C(O)$ ,  $S(O)_2N(R^s)$ ,  $N(R^s)SO_2$ , при этом  $R^s$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероцикл; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, амидо, карбокси,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



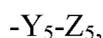
формула В,

где:

$\sim$  обозначает точку присоединения;

$X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl, C-CN или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

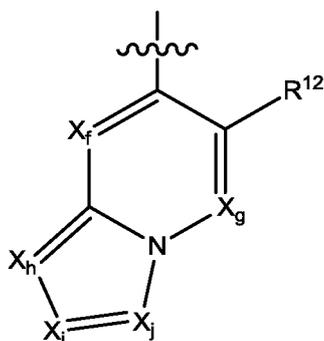


где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O, N(R<sup>w</sup>), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>w</sup>), N(R<sup>w</sup>)C(O), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>), N(R<sup>w</sup>)SO<sub>2</sub>, при этом R<sup>w</sup> выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероциклил; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амино, циано, гидрокси, амидо, карбокси, NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, OR<sup>y</sup>, где каждый из R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

iii) группы формулы C, показанной ниже:



формула С,

где:

 обозначает точку присоединения;

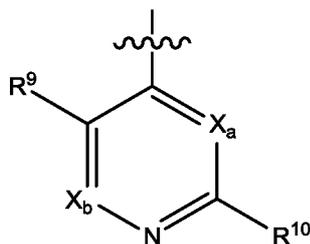
$R^{12}$  выбран из фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$X_f$  и  $X_g$  независимо выбраны из N или  $CR^{13}$ , где  $R^{13}$  выбран из водорода, фтора, хлора, (1-2C)алкила, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

$X_h$ ,  $X_i$  и  $X_j$  независимо выбраны из N или  $CR^{14}$ , где  $R^{14}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

(62)  $R^3$  выбран из:

i) группы формулы А, показанной ниже:



формула А,

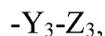
где:

 обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^9$  выбран из фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано, нитро или ацетиленила;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

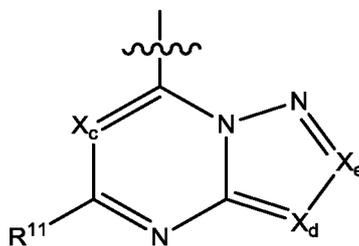


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $C(O)N(R^s)$  или  $S(O)_2N(R^s)$ , где  $R^s$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероцикл; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, амино, циано, гидрокси, амидо, карбокси,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



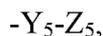
формула В,

где:

 обозначает точку присоединения;

$X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl, C-CN или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

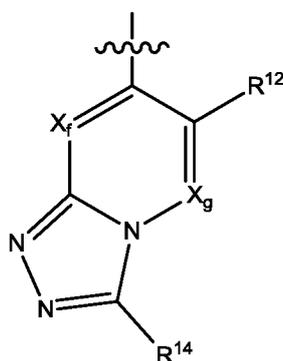


где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O,  $N(R^w)$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $C(O)N(R^w)$  или  $S(O)_2N(R^w)$ , где  $R^w$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероциклил; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, амина, циано, гидрокси, амидо, карбокси,  $NR^yR^z$ ,  $OR^y$ , где каждый из  $R^y$  и  $R^z$  независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

iii) группы формулы С, показанной ниже:



формула С,

где:

 обозначает точку присоединения;

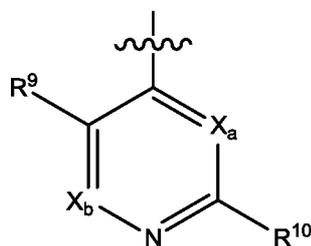
$R^9$  выбран из фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$X_f$  и  $X_g$  независимо выбраны из N или  $CR^{13}$ , где  $R^{13}$  выбран из водорода, фтора, хлора, метила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^{14}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

(63)  $R^3$  выбран из:

i) группы формулы А, показанной ниже:



формула А,

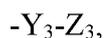
где:

 обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^9$  выбран из фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано, нитро или ацетиленила;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы



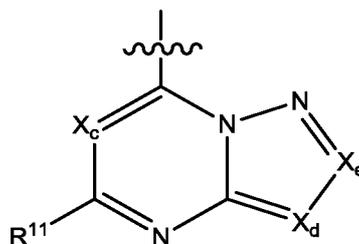
где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $C(O)N(R^s)$  или  $S(O)_2N(R^s)$ , где  $R^s$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероцикл; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила,

галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, амина, циано, гидроксид, амидо, карбокси,  $\text{NR}^{\text{u}}\text{R}^{\text{v}}$  или  $\text{OR}^{\text{u}}$ , где каждый из  $\text{R}^{\text{u}}$  и  $\text{R}^{\text{v}}$  независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



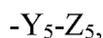
формула В,

где:

 обозначает точку присоединения;

$\text{X}_c$ ,  $\text{X}_d$  и  $\text{X}_e$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl, C-CN или  $\text{CCH}_3$ ;

$\text{R}^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы



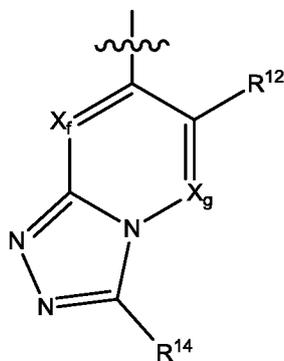
где:

$\text{Y}_5$  отсутствует или представляет собой O,  $\text{N}(\text{R}^{\text{w}})$ ,  $\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{O}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{w}})$  или  $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{w}})$ , где  $\text{R}^{\text{w}}$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$\text{Z}_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероцикл; при этом  $\text{Z}_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, амина, циано,

гидрокси, амидо, карбокси,  $\text{NR}^y\text{R}^z$ ,  $\text{OR}^y$ , где каждый из  $\text{R}^y$  и  $\text{R}^z$  независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

iii) группы формулы С, показанной ниже:



формула С,

где:

обозначает точку присоединения;

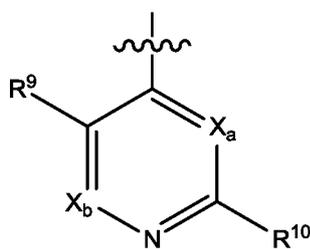
$\text{R}^{12}$  выбран из фтора, хлора, брома, метила,  $\text{OCH}_3$ , циано, ацетиленила,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$  или  $\text{CF}_3$ ;

$\text{X}_f$  и  $\text{X}_g$  независимо выбраны из N или  $\text{CR}^{13}$ , где  $\text{R}^{13}$  выбран из водорода, фтора, хлора или метила;

$\text{R}^{14}$  выбран из водорода, галогена, метила,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$  или  $\text{CF}_3$ ;

(64)  $\text{R}^3$  выбран из:

i) группы формулы А, показанной ниже:



формула А,

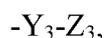
где:

обозначает точку присоединения;

как  $X_a$ , так и  $X_b$  представляют собой  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано или ацетиленила;

$R^9$  выбран из фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано или ацетиленила;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

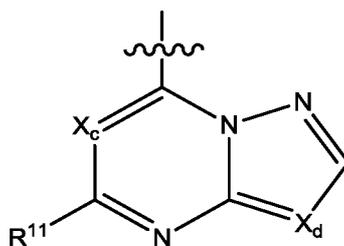


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $C(O)N(R^s)$  или  $S(O)_2N(R^s)$ , где  $R^s$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероцикл; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, амидо, карбокси,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



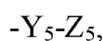
формула В,

где:

 обозначает точку присоединения;

$X_c$  и  $X_d$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl, C-CN или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

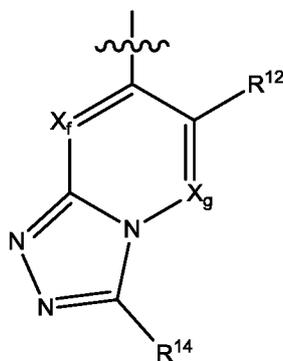


где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O, N(R<sup>w</sup>), C(O), C(O)O, C(O)N(R<sup>w</sup>) или S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>), где R<sup>w</sup> выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероциклил; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, амидо, карбокси, NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, OR<sup>y</sup>, где каждый из R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

iii) группы формулы C, показанной ниже:



формула C,

где:

$\sim$  обозначает точку присоединения;

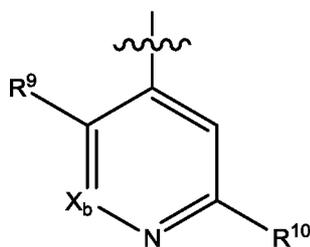
$R^{12}$  выбран из фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано или ацетиленила;

$X_f$  и  $X_g$  независимо выбраны из N или  $CR^{13}$ , где  $R^{13}$  выбран из водорода, фтора, хлора или метила;

$R^{14}$  выбран из водорода, галогена, метила,  $OCH_3$ ,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

(65)  $R^3$  выбран из:

i) группы формулы А, показанной ниже:



формула А,

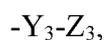
где:

$\sim$  обозначает точку присоединения;

$X_b$  представляет собой  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода или хлора;

$R^9$  выбран из фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано или ацетиленила;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано или группы формулы

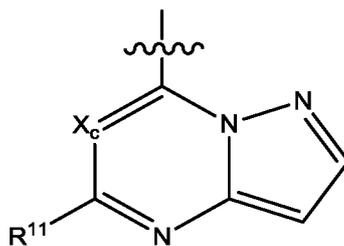


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $C(O)N(R^s)$  или  $S(O)_2N(R^s)$ , где  $R^s$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (2-4C)алкинил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероциклил; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, amino, циано, гидрокси, амидо, карбокси,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



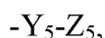
формула В,

где:

 обозначает точку присоединения;

$X_c$  выбран из N, CH, CF, CCl, C-CN или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

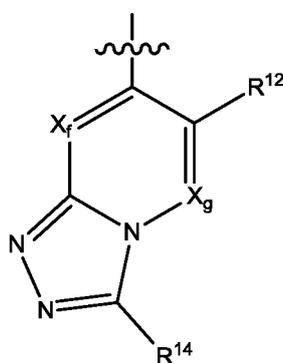


где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O,  $N(R^w)$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $C(O)N(R^w)$  или  $S(O)_2N(R^w)$ , где  $R^w$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероциклил; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, амино, циано, гидрокси, амидо, карбокси,  $NR^yR^z$ ,  $OR^y$ , где каждый из  $R^y$  и  $R^z$  независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

iii) группы формулы С, показанной ниже:



формула С,

где:

 обозначает точку присоединения;

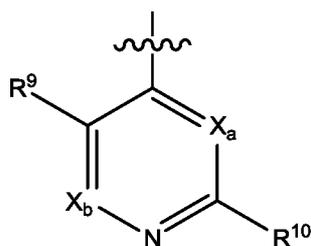
$R^{12}$  выбран из фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано или ацетиленила;

$X_f$  и  $X_g$  независимо выбраны из N или  $CR^{13}$ , где  $R^{13}$  выбран из водорода, фтора, хлора или метила;

$R^{14}$  выбран из водорода, галогена, метила,  $OCH_3$ ,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

(66)  $R^3$  выбран из:

i) группы формулы А, показанной ниже:



формула А,

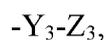
где:

 обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^9$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

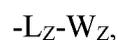


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой O,  $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$  (где  $q1$  равняется 0, 1 или 2), S,  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $C(O)N(R^s)$ ,  $N(R^s)C(O)$ ,  $N(R^s)C(O)N(R^t)$ ,  $N(R^s)C(O)O$ ,  $OC(O)N(R^s)$ ,  $S(O)_2N(R^s)$ ,  $N(R^s)SO_2$ , где каждый из  $R^s$  и  $R^t$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-

4С)алкинил, (3-6С)циклоалкенил, гетероарил или 4-11-членный гетероцикл; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-4С)алкила, (3-6С)циклоалкила, галогена, (1-4С)галогеналкила, (1-4С)галогеналкокси, (1-4С)гидроксиалкила, амина, циано, гидрокси, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто,  $C(O)NR^uR^v$ ,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода, (1-4С)алкила или (3-6С)циклоалкила; и/или  $Z^3$  необязательно дополнительно замещен группой формулы



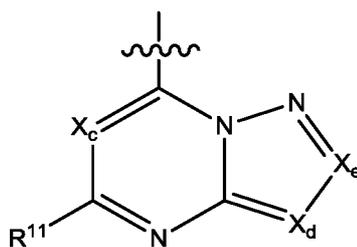
где:

$L_Z$  отсутствует или представляет собой (1-5С)алкилен, необязательно замещенный одной или несколькими (1-2С)алкильными группами; и

$W_Z$  представляет собой арил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероцикл, галоген, (1-4С)галогеналкил, (1-4С)галогеналкокси, циано, гидрокси, (1-4С)алкокси,  $C(O)R^{xa}$ ,  $COOR^{xa}$ ,  $C(O)NR^{xa}R^{xb}$  или  $NR^{xa}R^{xb}$ , где каждый из  $R^{xa}$  и  $R^{xb}$  независимо выбран из водорода или (1-4С)алкила; и при этом каждый арил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-7-членный гетероцикл необязательно

дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, amino, циано или гидроксид;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



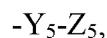
формула В,

где:

 обозначает точку присоединения;

$X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl, C-CN или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы



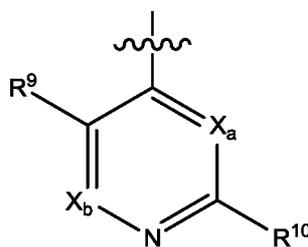
где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O, N(R<sup>w</sup>), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>w</sup>), N(R<sup>w</sup>)C(O), N(R<sup>w</sup>)C(O)N(R<sup>x</sup>), N(R<sup>w</sup>)C(O)O, OC(O)N(R<sup>w</sup>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>), N(R<sup>w</sup>)SO<sub>2</sub>, где каждый из R<sup>w</sup> и R<sup>x</sup> независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероцикл; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)галогеналкила, amino, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто,  $NR^yR^z$ ,  $OR^y$ , где каждый из  $R^y$  и  $R^z$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

(67)  $R^3$  выбран из:

i) группы формулы А, показанной ниже:



формула А,

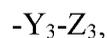
где:

обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^9$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

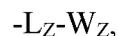
$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы



где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой O,  $N(R^s)(CR^sR^t)_{q_1}$  (где  $q_1$  равняется 0, 1 или 2), S, SO, SO<sub>2</sub>, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>s</sup>), N(R<sup>s</sup>)C(O), N(R<sup>s</sup>)C(O)N(R<sup>t</sup>), N(R<sup>s</sup>)C(O)O, OC(O)N(R<sup>s</sup>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>s</sup>), N(R<sup>s</sup>)SO<sub>2</sub>, где каждый из R<sup>s</sup> и R<sup>t</sup> независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, гетероарил или 4-11-членный гетероцикл; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)гидроксиалкила, амина, циано, гидрокси, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто, C(O)NR<sup>u</sup>R<sup>v</sup>, NR<sup>u</sup>R<sup>v</sup> или OR<sup>u</sup>, где каждый из R<sup>u</sup> и R<sup>v</sup> независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; и/или  $Z^3$  необязательно дополнительно замещен группой формулы

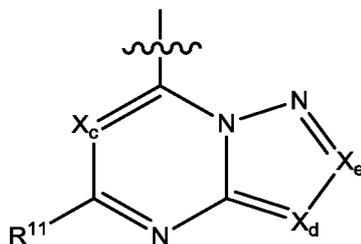


где:

$L_Z$  отсутствует или представляет собой (1-5C)алкилен, необязательно замещенный одной или несколькими (1-2C)алкильными группами; и

$W_Z$  представляет собой арил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероцикл, галоген, (1-4C)галогеналкил, (1-4C)галогеналкокси, циано, гидроксид, (1-4C)алкокси,  $C(O)R^{xa}$ ,  $COOR^{xa}$ ,  $C(O)NR^{xa}R^{xb}$  или  $NR^{xa}R^{xb}$ , где каждый из  $R^{xa}$  и  $R^{xb}$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



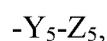
формула В,

где:

 обозначает точку присоединения;

$X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl, C-CN или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы



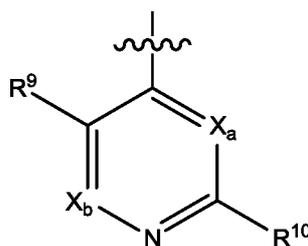
где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O,  $N(R^w)$ , C(O), C(O)O, OC(O), C(O) $N(R^w)$ ,  $N(R^w)C(O)$ ,  $N(R^w)C(O)N(R^x)$ ,  $N(R^w)C(O)O$ , OC(O) $N(R^w)$ ,  $S(O)_2N(R^w)$ ,  $N(R^w)SO_2$ , где каждый из  $R^w$  и  $R^x$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероцикл; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)галогеналкила, амино, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфамоида, меркапто,  $NR^yR^z$ ,  $OR^y$ , где каждый из  $R^y$  и  $R^z$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

(68)  $R^3$  выбран из:

i) группы формулы A, показанной ниже:



формула A,

где:

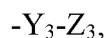
 обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-

2С)алкила, (1-2С)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$  или  $\text{CF}_3$ ;

$\text{R}^9$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2С)алкила, (1-2С)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$  или  $\text{CF}_3$ ;

$\text{R}^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4С)алкила, (1-4С)алкокси, (1-4С)галогеналкила, (1-4С)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4С)алкенила, (2-4С)алкинила или группы формулы

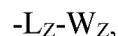


где:

$\text{Y}_3$  отсутствует или представляет собой  $\text{O}$ ,  $\text{N}(\text{R}^s)(\text{CR}^s\text{R}^t)_{q_1}$  (где  $q_1$  равняется 0, 1 или 2),  $\text{S}$ ,  $\text{SO}$ ,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{O}$ ,  $\text{OC}(\text{O})$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^s)$ ,  $\text{N}(\text{R}^s)\text{C}(\text{O})$ ,  $\text{N}(\text{R}^s)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^t)$ ,  $\text{N}(\text{R}^s)\text{C}(\text{O})\text{O}$ ,  $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^s)$ ,  $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^s)$ ,  $\text{N}(\text{R}^s)\text{SO}_2$ , где каждый из  $\text{R}^s$  и  $\text{R}^t$  независимо выбран из водорода или (1-4С)алкила; и

$\text{Z}_3$  представляет собой водород, (1-6С)алкил, арил, (3-6С)циклоалкил, (2-4С)алкенил, (2-4С)алкинил, (3-6С)циклоалкенил, гетероарил или 4-11-членный гетероциклил; при этом  $\text{Z}_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-4С)алкила, (3-6С)циклоалкила, галогена, (1-4С)галогеналкила, (1-4С)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^u\text{R}^v$ ,  $\text{NR}^u\text{R}^v$  или  $\text{OR}^u$ , где каждый из  $\text{R}^u$  и  $\text{R}^v$  независимо выбран из водорода, (1-

4С)алкила или (3-6С)циклоалкила; или  $Z^3$  необязательно дополнительно замещен группой формулы

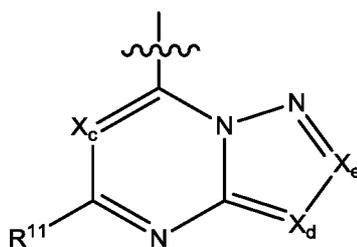


где:

$L_Z$  представляет собой (1-5С)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2С)алкила или оксо; и

$W_Z$  представляет собой галоген, (1-4С)галогеналкил, (1-4С)галогеналкокси, циано, гидрокси, (1-4С)алкокси,  $C(O)R^{xa}$ ,  $COOR^{xa}$ ,  $C(O)NR^{xa}R^{xb}$  или  $NR^{xa}R^{xb}$ , где каждый из  $R^{xa}$  и  $R^{xb}$  независимо выбран из водорода или (1-4С)алкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



формула В,

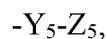
где:

 обозначает точку присоединения;

$X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl, C-CN или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-4С)алкила, (1-4С)алкокси, (1-4С)галогеналкила, (1-

4С)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4С)алкенила, (2-4С)алкинила или группы формулы



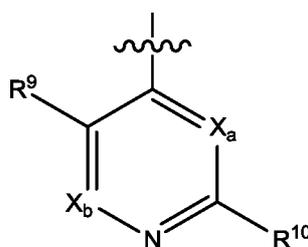
где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O,  $N(R^w)$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $C(O)N(R^w)$ ,  $N(R^w)C(O)$ ,  $N(R^w)C(O)N(R^x)$ ,  $N(R^w)C(O)O$ ,  $OC(O)N(R^w)$ ,  $S(O)_2N(R^w)$ ,  $N(R^w)SO_2$ , где каждый из  $R^w$  и  $R^x$  независимо выбран из водорода или (1-4С)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6С)алкил, арил, (3-8С)циклоалкил, (3-8С)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4С)алкила, галогена, (1-4С)галогеналкила, (1-4С)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто,  $NR^yR^z$ ,  $OR^y$ , где каждый из  $R^y$  и  $R^z$  независимо выбран из водорода, (1-4С)алкила или (3-6С)циклоалкила;

(69)  $R^3$  выбран из:

i) группы формулы А, показанной ниже:



формула А,

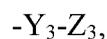
где:

$\curvearrowright$  обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^9$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

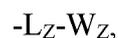


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой  $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$  (где  $q1$  равняется 0, 1 или 2), S, C(O), C(O)O, C(O)N(R<sup>s</sup>), N(R<sup>s</sup>)C(O) или S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>s</sup>), где  $R^s$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, гетероарил или 4-11-членный гетероцикл; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, гидрокси, амидо, карбокси,

карбамоила, сульфамоида, меркапто,  $C(O)NR^uR^v$ ,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; и/или  $Z^3$  необязательно дополнительно замещен группой формулы

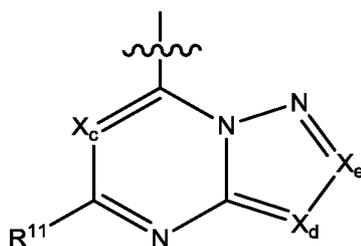


где:

$L_Z$  отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен; и

$W_Z$  представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил, 6-членный гетероцикл, галоген, (1-4C)галогеналкил, (1-4C)галогеналкокси, циано, гидроксид, (1-4C)алкокси,  $C(O)R^{xa}$ ,  $COOR^{xa}$ ,  $C(O)NR^{xa}R^{xb}$  или  $NR^{xa}R^{xb}$ , где каждый из  $R^{xa}$  и  $R^{xb}$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



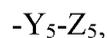
формула В,

где:

 обозначает точку присоединения;

$X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl, C-CN или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы



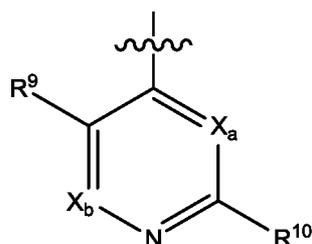
где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O,  $N(R^w)$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $C(O)N(R^w)$  или  $S(O)_2N(R^w)$ , где  $R^w$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)гидроксиалкила, amino, циано, гидрокси, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто,  $NR^yR^z$ ,  $OR^y$ , где каждый из  $R^y$  и  $R^z$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или циклопропила;

(70)  $R^3$  выбран из:

i) группы формулы A, показанной ниже:



формула A,

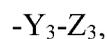
где:

$\curvearrowright$  обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^9$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

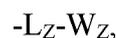


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой  $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$  (где  $q1$  равняется 0, 1 или 2), S, C(O), C(O)O, C(O)N(R<sup>s</sup>), N(R<sup>s</sup>)C(O) или S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>s</sup>), где  $R^s$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, гетероарил или 4-11-членный гетероцикл; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, гидрокси, амидо, карбокси,

карбамоила, сульфамоида, меркапто,  $C(O)NR^uR^v$ ,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или  $Z^3$  необязательно дополнительно замещен группой формулы

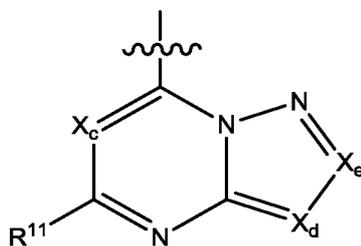


где:

$L_Z$  представляет собой (1-5C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо; и

$W_Z$  представляет собой галоген, (1-4C)галогеналкил, (1-4C)галогеналкокси, циано, гидроксид, (1-4C)алкокси,  $C(O)R^{xa}$ ,  $COOR^{xa}$ ,  $C(O)NR^{xa}R^{xb}$  или  $NR^{xa}R^{xb}$ , где каждый из  $R^{xa}$  и  $R^{xb}$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



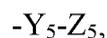
формула В,

где:

 обозначает точку присоединения;

$X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl, C-CN или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы



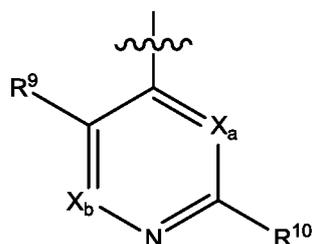
где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O, N(R<sup>w</sup>), C(O), C(O)O, C(O)N(R<sup>w</sup>) или S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>), где R<sup>w</sup> выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто, NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, OR<sup>y</sup>, где каждый из R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или циклопропила;

(71)  $R^3$  выбран из:

i) группы формулы A, показанной ниже:



формула А,

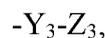
где:

$\curvearrowright$  обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано или ацетиленила;

$R^9$  выбран из фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано или ацетиленила;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

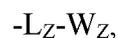


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой  $N(R^s)(CH_2)_{q1}$  (где  $q1$  равняется 0, 1 или 2), S, C(O), C(O)O, C(O)N( $R^s$ ) или  $S(O)_2N(R^s)$ , где  $R^s$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, гетероарил или 4-11-членный гетероциклил; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амино, циано, гидрокси, амидо, карбокси, C(O)NR<sup>u</sup>R<sup>v</sup>, NR<sup>u</sup>R<sup>v</sup> или OR<sup>u</sup>, где каждый из R<sup>u</sup> и R<sup>v</sup> независимо выбран из водорода, (1-

4С)алкила или циклопропила; или  $Z^3$  необязательно дополнительно замещен группой формулы



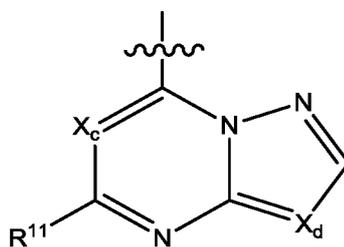
где:

$L_Z$  представляет собой (1-3С)алкилен;

и

$W_Z$  представляет собой галоген, (1-2С)галогеналкил, (1-2С)галогеналкокси, циано, гидроксид, (1-2С)алкокси,  $C(O)R^{xa}$ ,  $COOR^{xa}$ ,  $C(O)NR^{xa}R^{xb}$  или  $NR^{xa}R^{xb}$ , где каждый из  $R^{xa}$  и  $R^{xb}$  независимо выбран из водорода или (1-2С)алкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



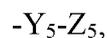
формула В,

где:

 обозначает точку присоединения;

$X_c$  и  $X_d$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-4С)алкила, (1-4С)алкокси, (1-4С)галогеналкила, (1-4С)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4С)алкенила, (2-4С)алкинила или группы формулы



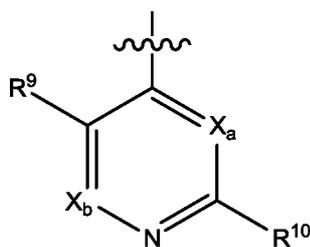
где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O,  $N(R^w)$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $C(O)N(R^w)$  или  $S(O)_2N(R^w)$ , где  $R^w$  выбран из водорода или (1-2C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-8C)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероциклил; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто,  $NR^yR^z$ ,  $OR^y$ , где каждый из  $R^y$  и  $R^z$  независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

(72)  $R^3$  выбран из:

i) группы формулы А, показанной ниже:



формула А,

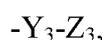
где:

 обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$  или  $CF_2H$ ;

$R^9$  выбран из фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

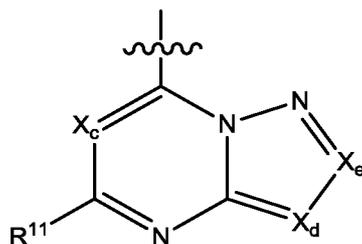


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $C(O)N(R^s)$ ,  $N(R^s)C(O)$ ,  $S(O)_2N(R^s)$ ,  $N(R^s)SO_2$ , при этом  $R^s$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероцикл; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфамоида, меркапто,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



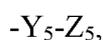
формула В,

где:

 обозначает точку присоединения;

$X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl, C-CN или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы



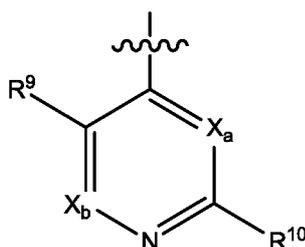
где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O, N(R<sup>w</sup>), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>w</sup>), N(R<sup>w</sup>)C(O), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>), N(R<sup>w</sup>)SO<sub>2</sub>, при этом R<sup>w</sup> выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амино, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто, NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, OR<sup>y</sup>, где каждый из R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

(73)  $R^3$  выбран из:

i) группы формулы А, показанной ниже:



формула А,

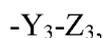
где:

$\curvearrowright$  обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано или ацетиленила;

$R^9$  выбран из фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано, нитро или ацетиленила;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

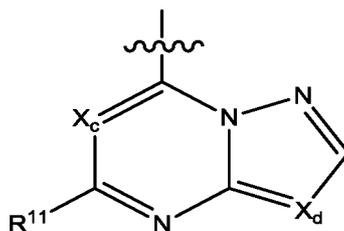


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой C(O), C(O)O, C(O)N( $R^s$ ) или S(O)<sub>2</sub>N( $R^s$ ), где  $R^s$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероцикл; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, амино, циано, гидроксид, амидо, карбокси,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



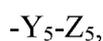
формула В,

где:

 обозначает точку присоединения;

$X_c$  и  $X_d$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы



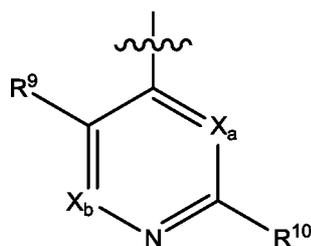
где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O, N(R<sup>w</sup>), C(O), C(O)O, C(O)N(R<sup>w</sup>) или S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>), где R<sup>w</sup> выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероциклил; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, амино, циано, гидроксид, амидо, карбокси, NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, OR<sup>y</sup>, где каждый из R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

(74) R<sup>3</sup> выбран из:

i) группы формулы А, показанной ниже:



формула А,

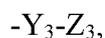
где:

 обозначает точку присоединения;

как X<sub>a</sub>, так и X<sub>b</sub> представляют собой CR<sup>x1</sup>, где R<sup>x1</sup> выбран из водорода, фтора, хлора, брома или метила;

R<sup>9</sup> выбран из фтора, хлора, брома, метила, OCH<sub>3</sub>, циано или ацетиленила;

R<sup>10</sup> выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

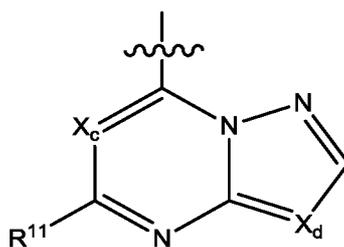


где:

Y<sub>3</sub> отсутствует или представляет собой C(O), C(O)O, C(O)N(R<sup>s</sup>) или S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>s</sup>), где R<sup>s</sup> выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Z<sub>3</sub> представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероцикл; при этом Z<sub>3</sub> необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, амино, циано, гидроксид, амидо, карбокси, NR<sup>u</sup>R<sup>v</sup> или OR<sup>u</sup>, где каждый из R<sup>u</sup> и R<sup>v</sup> независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



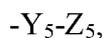
формула В,

где:

 обозначает точку присоединения;

$X_c$  и  $X_d$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы



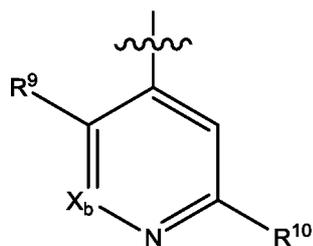
где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O, N(R<sup>w</sup>), C(O), C(O)O, C(O)N(R<sup>w</sup>) или S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>), где R<sup>w</sup> выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероциклил; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, амино, циано, гидроксид, амидо, карбокси, NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, OR<sup>y</sup>, где каждый из R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

(75) R<sup>3</sup> выбран из:

i) группы формулы А, показанной ниже:



формула А,

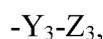
где:

 обозначает точку присоединения;

$X_b$  представляет собой  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома или метила;

$R^9$  выбран из фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано или ацетиленила;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

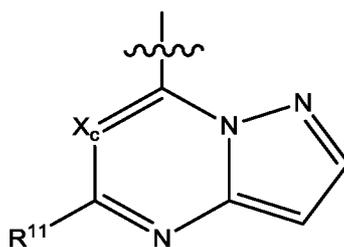


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $C(O)N(R^s)$  или  $S(O)_2N(R^s)$ , где  $R^s$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероцикл; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, amino, циано, гидрокси, амидо, карбокси,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



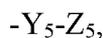
формула В,

где:

 обозначает точку присоединения;

$X_c$  выбран из N, CH, CF, CCl или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы



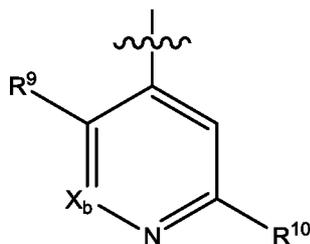
где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O, N(R<sup>w</sup>), C(O), C(O)O, C(O)N(R<sup>w</sup>) или S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>), где R<sup>w</sup> выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероцикл; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, амидо, карбокси, NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, OR<sup>y</sup>, где каждый из R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

(76) R<sup>3</sup> выбран из:

i) группы формулы А, показанной ниже:



формула А,

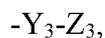
где:

 обозначает точку присоединения;

$X_b$  представляет собой  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода или хлора;

$R^9$  выбран из фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано или ацетиленила;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

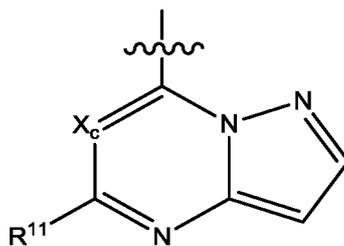


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $C(O)N(R^s)$  или  $S(O)_2N(R^s)$ , где  $R^s$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (2-4C)алкинил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероциклил; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, amino, циано, гидрокси, амидо, карбокси,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



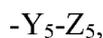
формула В,

где:

 обозначает точку присоединения;

$X_c$  выбран из N, CH, CF, CCl или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, циано, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

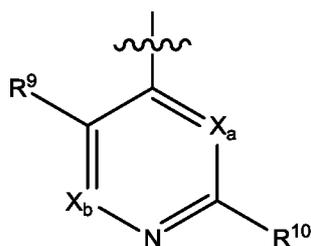


где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O, N(R<sup>w</sup>), C(O), C(O)O, C(O)N(R<sup>w</sup>) или S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>), где R<sup>w</sup> выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероцикл; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, амино, циано, гидроксид, амидо, карбокси, NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, OR<sup>y</sup>, где каждый из R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

(77)  $R^3$  представляет собой группу формулы А, показанной ниже:



формула А,

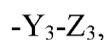
где:

 обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^9$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

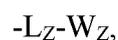


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой O,  $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$  (где  $q1$  равняется 0, 1 или 2), S,  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $C(O)N(R^s)$ ,  $N(R^s)C(O)$ ,  $N(R^s)C(O)N(R^t)$ ,  $N(R^s)C(O)O$ ,  $OC(O)N(R^s)$ ,  $S(O)_2N(R^s)$ ,  $N(R^s)SO_2$ , где каждый из  $R^s$  и  $R^t$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-

4С)алкинил, (3-6С)циклоалкенил, гетероарил или 4-11-членный гетероцикл; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-4С)алкила, (3-6С)циклоалкила, галогена, (1-4С)галогеналкила, (1-4С)галогеналкокси, (1-4С)гидроксиалкила, амина, циано, гидрокси, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто,  $C(O)NR^uR^v$ ,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода, (1-4С)алкила или (3-6С)циклоалкила; и/или  $Z^3$  необязательно дополнительно замещен группой формулы



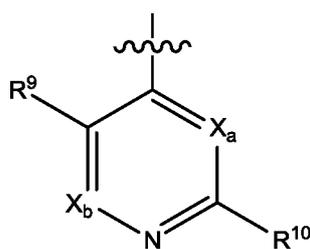
где:

$L_Z$  отсутствует или представляет собой (1-5С)алкилен, необязательно замещенный одной или несколькими (1-2С)алкильными группами; и

$W_Z$  представляет собой арил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероцикл, галоген, (1-4С)галогеналкил, (1-4С)галогеналкокси, циано, гидрокси, (1-4С)алкокси,  $C(O)R^{xa}$ ,  $COOR^{xa}$ ,  $C(O)NR^{xa}R^{xb}$  или  $NR^{xa}R^{xb}$ , где каждый из  $R^{xa}$  и  $R^{xb}$  независимо выбран из водорода или (1-4С)алкила; и при этом каждый арил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-7-членный гетероцикл необязательно

дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, amino, циано или гидрокси;

(78)  $R^3$  представляет собой группу формулы А, показанной ниже:



формула А,

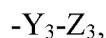
где:

обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^9$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

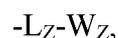


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой O,  $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$  (где  $q1$  равняется 0, 1 или 2), S,

SO, SO<sub>2</sub>, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>s</sup>), N(R<sup>s</sup>)C(O), N(R<sup>s</sup>)C(O)N(R<sup>t</sup>), N(R<sup>s</sup>)C(O)O, OC(O)N(R<sup>s</sup>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>s</sup>), N(R<sup>s</sup>)SO<sub>2</sub>, где каждый из R<sup>s</sup> и R<sup>t</sup> независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Z<sub>3</sub> представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, гетероарил или 4-11-членный гетероциклил; при этом Z<sub>3</sub> необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфамойла, меркапто, C(O)NR<sup>u</sup>R<sup>v</sup>, NR<sup>u</sup>R<sup>v</sup> или OR<sup>u</sup>, где каждый из R<sup>u</sup> и R<sup>v</sup> независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; и/или Z<sup>3</sup> необязательно дополнительно замещен группой формулы



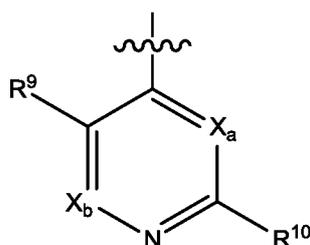
где:

L<sub>Z</sub> отсутствует или представляет собой (1-5C)алкилен, необязательно замещенный одной или несколькими (1-2C)алкильными группами; и

W<sub>Z</sub> представляет собой арил, 5- или 6-членный гетероарил, 4-7-членный гетероциклил, галоген, (1-4C)галогеналкил, (1-

4C)галогеналкокси, циано, гидроксид, (1-4C)алкокси,  $C(O)R^{xa}$ ,  $COOR^{xa}$ ,  $C(O)NR^{xa}R^{xb}$  или  $NR^{xa}R^{xb}$ , где каждый из  $R^{xa}$  и  $R^{xb}$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

(79)  $R^3$  представляет собой группу формулы А, показанной ниже:



формула А,

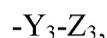
где:

 обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^9$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

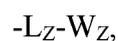


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой O,  $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$  (где  $q1$  равняется 0, 1 или 2), S, SO,  $SO_2$ , C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N( $R^s$ ),

$N(R^s)C(O)$ ,  $N(R^s)C(O)N(R^t)$ ,  $N(R^s)C(O)O$ ,  
 $OC(O)N(R^s)$ ,  $S(O)_2N(R^s)$ ,  $N(R^s)SO_2$ , где  
каждый из  $R^s$  и  $R^t$  независимо выбран из  
водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил,  
арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-  
4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, гетероарил  
или 4-11-членный гетероцикл; при этом  $Z_3$   
необязательно дополнительно замещен одной  
или несколькими группами-заместителями,  
независимо выбранными из оксо, (1-  
4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-  
4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси,  
амино, циано, гидроксид, амидо, карбокси,  
карбамоила, сульфоамила, меркапто,  
 $C(O)NR^uR^v$ ,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$   
и  $R^v$  независимо выбран из водорода, (1-  
4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или  $Z^3$   
необязательно дополнительно замещен  
группой формулы



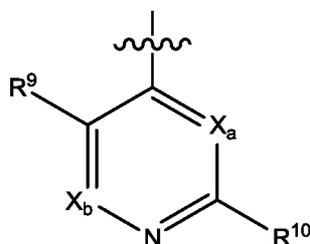
где:

$L_Z$  представляет собой (1-5C)алкилен,  
необязательно замещенный одним или  
несколькими заместителями,  
выбранными из (1-2C)алкила или оксо;  
и

$W_Z$  представляет собой галоген, (1-  
4C)галогеналкил, (1-  
4C)галогеналкокси, циано, гидроксид,  
(1-4C)алкокси,  $C(O)R^{xa}$ ,  $COOR^{xa}$ ,

$C(O)NR^{xa}R^{xb}$  или  $NR^{xa}R^{xb}$ , где каждый из  $R^{xa}$  и  $R^{xb}$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

(80)  $R^3$  представляет собой группу формулы А, показанной ниже:



формула А,

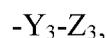
где:

 обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано или ацетиленила;

$R^9$  выбран из фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано или ацетиленила;

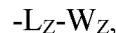
$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы



где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой  $N(R^s)(CH_2)_{q1}$  (где  $q1$  равняется 0, 1 или 2), S, C(O), C(O)O, C(O)N( $R^s$ ), N( $R^s$ )C(O) или  $S(O)_2N(R^s)$ , где  $R^s$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-11-членный гетероциклил; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, амидо, карбокси,  $C(O)NR^uR^v$ ,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или циклопропила; или  $Z^3$  необязательно дополнительно замещен группой формулы



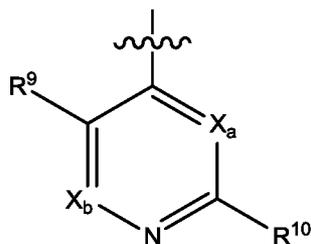
где:

$L_Z$  представляет собой (1-3C)алкилен;

и

$W_Z$  представляет собой галоген, (1-2C)галогеналкил, (1-2C)галогеналкокси, циано, гидроксид, (1-2C)алкокси,  $C(O)R^{xa}$ ,  $COOR^{xa}$ ,  $C(O)NR^{xa}R^{xb}$  или  $NR^{xa}R^{xb}$ , где каждый из  $R^{xa}$  и  $R^{xb}$  независимо выбран из водорода или (1-2C)алкила;

(81)  $R^3$  представляет собой группу формулы А, показанной ниже:



формула А,

где:

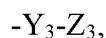
 обозначает точку присоединения;

X<sub>a</sub> представляет собой СН или N;

X<sub>b</sub> выбран из СН, ССl, CF, СВг или ССНЗ;

R<sup>9</sup> выбран из хлора или циано;

R<sup>10</sup> выбран из водорода, галогена, (1-4С)алкила, (1-4С)алкокси, (1-4С)галогеналкила, (1-4С)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4С)алкенила, (2-4С)алкинила или группы формулы

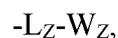


где:

Y<sub>3</sub> отсутствует или представляет собой N(R<sup>s</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>q1</sub> (где q<sub>1</sub> равняется 0, 1 или 2), S, C(O), C(O)O, C(O)N(R<sup>s</sup>), N(R<sup>s</sup>)C(O) или S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>s</sup>), где R<sup>s</sup> выбран из водорода или (1-4С)алкила; и

Z<sub>3</sub> представляет собой водород, (1-6С)алкил, арил, (3-6С)циклоалкил, (2-4С)алкенил, (2-4С)алкинил, (3-6С)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-11-членный гетероциклил; при этом Z<sub>3</sub> необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-

4С)алкила, (3-6С)циклоалкила, галогена, (1-4С)галогеналкила, (1-4С)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, амидо, карбокси, C(O)NR<sup>u</sup>R<sup>v</sup>, NR<sup>u</sup>R<sup>v</sup> или OR<sup>u</sup>, где каждый из R<sup>u</sup> и R<sup>v</sup> независимо выбран из водорода, (1-4С)алкила или циклопропила; и/или Z<sup>3</sup> необязательно дополнительно замещен группой формулы

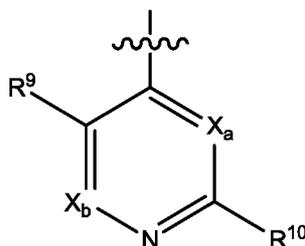


где:

L<sub>Z</sub> отсутствует или представляет собой (1-3С)алкилен; и

W<sub>Z</sub> представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил, 6-членный гетероциклил, галоген, (1-2С)галогеналкил, (1-2С)галогеналкокси, циано, гидроксид, (1-2С)алкокси, C(O)R<sup>xa</sup>, COOR<sup>xa</sup>, C(O)NR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup> или NR<sup>xa</sup>R<sup>xb</sup>, где каждый из R<sup>xa</sup> и R<sup>xb</sup> независимо выбран из водорода или (1-2С)алкила;

(82) R<sup>3</sup> представляет собой группу формулы А, показанной ниже:



формула А,

где:

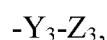
 обозначает точку присоединения;

$X_a$  представляет собой СН или N;

$X_b$  выбран из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано или ацетиленила;

$R^9$  выбран из хлора или циано;

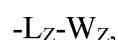
$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано или группы формулы



где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой  $N(R^s)(CH_2)_{q1}$  (где  $q1$  равняется 0 или 1),  $C(O)$ ,  $C(O)O$  или  $C(O)N(R^s)$ , где  $R^s$  выбран из водорода или метила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-9-членный гетероциклил; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-3C)алкила, циклопропила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, amino, циано, гидрокси, амидо, карбокси,  $C(O)NR^uR^v$ ,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода или метила; или  $Z^3$  необязательно дополнительно замещен группой формулы



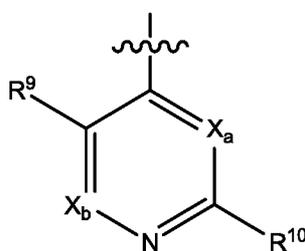
где:

$L_Z$  представляет собой (1-3C)алкилен;

и

$W_Z$  представляет собой галоген, (1-2C)галогеналкил, (1-2C)галогеналкокси, циано, гидроксид, (1-2C)алкокси,  $C(O)R^{xa}$ ,  $COOR^{xa}$ ,  $C(O)NR^{xa}R^{xb}$  или  $NR^{xa}R^{xb}$ , где каждый из  $R^{xa}$  и  $R^{xb}$  независимо выбран из водорода или метила;

(83)  $R^3$  представляет собой группу формулы A, показанной ниже:



формула A,

где:

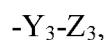
 обозначает точку присоединения;

$X_a$  представляет собой CH или N;

$X_b$  выбран из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано или ацетиленила;

$R^9$  выбран из хлора или циано;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано или группы формулы

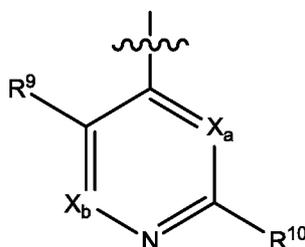


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой  $N(R^s)(CH_2)_{q_1}$  (где  $q_1$  равняется 0 или 1),  $C(O)$ ,  $C(O)O$  или  $C(O)N(R^s)$ , где  $R^s$  выбран из водорода или метила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, (3-6C)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-9-членный гетероциклил; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-3C)алкила, циклопропила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, амино, циано, гидрокси, амидо, карбокси,  $C(O)NR^uR^v$ ,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода или метила;

(84)  $R^3$  представляет собой группу формулы А, показанной ниже:



формула А,

где:

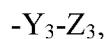
 обозначает точку присоединения;

$X_a$  представляет собой  $CH$  или  $N$ ;

$X_b$  выбран из  $N$  или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано или ацетиленила;

$R^9$  выбран из хлора или циано;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси или группы формулы

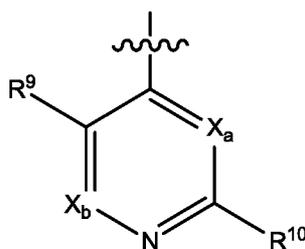


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой  $C(O)N(R^5)$ , где  $R^5$  выбран из водорода или метила; и

$Z_3$  представляет собой (3-6C)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-9-членный гетероциклил; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, циано, гидроксид,  $C(O)NR^uR^v$ ,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода или метила;

(85)  $R^3$  представляет собой группу формулы А, показанной ниже:



формула А,

где:

 обозначает точку присоединения;

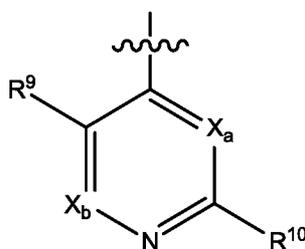
$X_a$  представляет собой  $CH$  или  $N$ ;

$X_b$  выбран из  $CH$ ,  $CCl$ ,  $CF$ ,  $CBr$  или  $CCH_3$ ;

$R^9$  выбран из хлора или циано;

$R^{10}$  выбран из (3-6C)циклоалкила, 5- или 6-членного гетероарила или 4-9-членного гетероциклила; где указанный (3-6C)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-9-членный гетероциклил необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, циано, гидроксид,  $C(O)NR^uR^v$ ,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода или метила;

(86)  $R^3$  представляет собой группу формулы А, показанной ниже:



формула А,

где:

 обозначает точку присоединения;

$X_a$  представляет собой CH или N;

$X_b$  выбран из CH, CCl, CF, CBr или CCH<sub>3</sub>;

$R^9$  выбран из хлора или циано;

$R^{10}$  выбран из 5- или 6-членного гетероарила или 4-8-членного гетероциклила; где указанный 5- или 6-членный гетероарил или 4-8-членный гетероциклил необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо представляющими собой (1-4C)алкил, галоген, (1-4C)галогеналкил, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкоксиалкил, циано или гидроксид;

(87)  $R^3$  представляет собой соединение формулы А, определенное в любом из абзацев 54-86 выше;

(88)  $R^3$  представляет собой соединение формулы В, определенное в любом из абзацев 54-76 выше;

(89)  $R^3$  представляет собой соединение формулы С, определенное в любом из абзацев 54-65 выше.

**[0055]** Предпочтительно гетероарил представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, выбранные из N, O или S.

**[0056]** Предпочтительно гетероциклильная группа представляет собой 4-, 5- или 6-членное гетероциклильное кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, выбранные из N, O или S. Наиболее предпочтительно гетероциклильная группа представляет собой 5-, 6- или 7-членное кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, выбранные из N, O или S [например, морфолинил (например, 4-морфолинил), пиридинил, пиперазинил, гомопиперазинил или пирролидинонил].

**[0057]** Предпочтительно арильная группа представляет собой фенил.

**[0058]** Предпочтительно  $X_1$  определен в любом из абзацев (1) – (9) выше. Наиболее предпочтительно  $X_1$  определен в абзаце (9) выше.

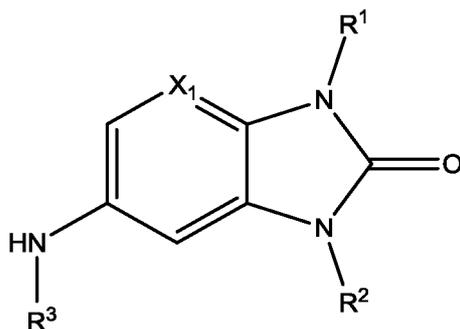
**[0059]** Предпочтительно  $X_2$  определен в любом из абзацев (10) – (14) выше. Наиболее предпочтительно  $X_2$  определен в абзаце (14) выше.

**[0060]** Предпочтительно  $R^1$  определен в любом из абзацев (15) – (31) выше. Наиболее предпочтительно  $R^1$  определен в абзаце (31) выше.

**[0061]** Предпочтительно  $R^2$  определен в любом из абзацев (32) – (53) выше. Наиболее предпочтительно  $R^2$  определен в любом из абзацев (49) или (53) выше.

**[0062]** Наиболее предпочтительно  $R^3$  определен в любом из абзацев (54) – (86) выше. Наиболее предпочтительно  $R^3$  определен в абзаце (86) выше.

**[0063]** В конкретной группе соединений по настоящему изобретению  $X_2$  представляет собой СН, т. е. соединения характеризуются структурной формулой Ia (подопределение формулы (I)), показанной ниже, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом:



формула Ia,

где каждый из  $X_1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  определен выше в данном документе.

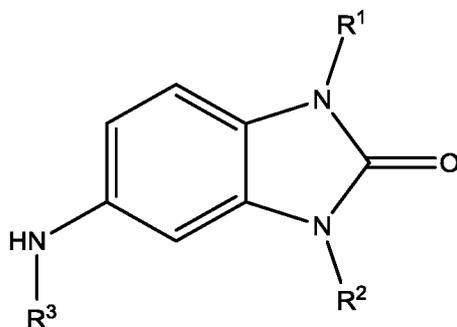
**[0064]** В одном варианте осуществления соединений формулы Ia:

- $X_1$  определен в любом из абзацев (1) – (9) выше;
- $R^1$  определен в любом из абзацев (15) – (31) выше;
- $R^2$  определен в любом из абзацев (32) – (53) выше; и
- $R^3$  определен в любом из абзацев (54) – (86) выше.

**[0065]** В другом варианте осуществления соединений формулы Ia:

- $X_1$  определен в абзаце (9) выше;
- $R^1$  определен в любом из абзацев (28) – (31) выше;
- $R^2$  определен в любом из абзацев (49) – (53) выше; и
- $R^3$  определен в абзаце (86) выше.

**[0066]** В конкретной группе соединений по настоящему изобретению  $X_1$  и  $X_2$  представляют собой СН, т. е. соединения характеризуются структурной формулой Ib (подопределение формулы (I)), показанной ниже, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом:



формула Ib,

где каждый из  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  определен выше в данном документе.

**[0067]** В одном варианте осуществления соединений формулы Ib:

$R^1$  определен в любом из абзацев (15) – (31) выше;

$R^2$  определен в любом из абзацев (32) – (53) выше; и

$R^3$  определен в любом из абзацев (54) – (86) выше.

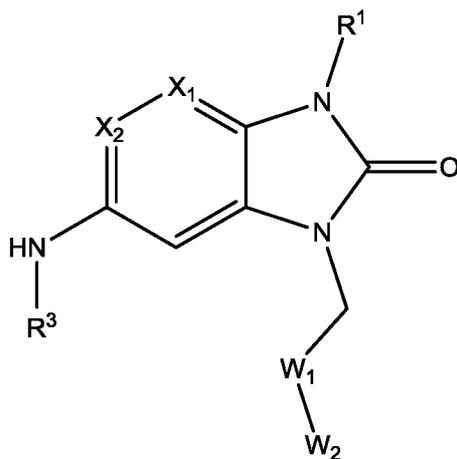
**[0068]** В другом варианте осуществления соединений формулы Ib:

$R^1$  определен в любом из абзацев (28) – (31) выше;

$R^2$  определен в любом из абзацев (49) – (53) выше; и

$R^3$  определен в абзаце (86) выше.

**[0069]** В конкретной группе соединений по настоящему изобретению  $R^2$  представлен формулой, показанной ниже, т. е. соединения характеризуются структурной формулой Ic (подопределение формулы (I)), показанной ниже, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом:



формула Ic,

где каждый из  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $W^1$  и  $W^2$  определен выше в данном документе.

**[0070]** В одном варианте осуществления соединений формулы Ic:

$X_1$  определен в любом из абзацев (1) – (9) выше;

$X_2$  определен в любом из абзацев (10) – (14) выше;

$R^1$  определен в любом из абзацев (15) – (31) выше;

$W^1$  и  $W^2$  определены в любом из абзацев (32) – (51) выше; и

$R^3$  определен в любом из абзацев (54) – (86) выше.

**[0071]** В другом варианте осуществления соединений формулы Ic:

$X_1$  определен в абзаце (9) выше;

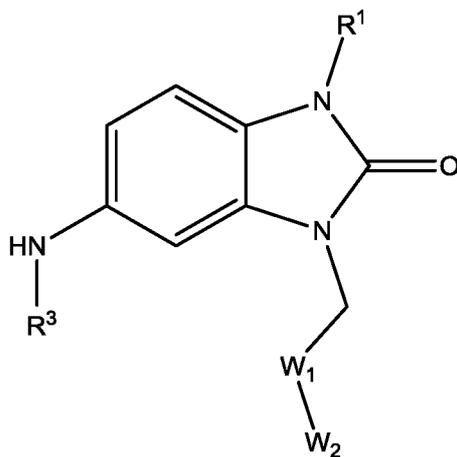
$X_2$  определен в абзаце (14) выше;

$R^1$  определен в любом из абзацев (28) – (31) выше;

$W^1$  и  $W^2$  определены в абзаце (51) выше; и

$R^3$  определен в абзаце (86) выше.

**[0072]** В конкретной группе соединений по настоящему изобретению  $X_1$  и  $X_2$  представляют собой  $CH_2$ , и  $R^2$  представлен формулой, показанной ниже, т. е. соединения характеризуются структурной формулой Id (подопределение формулы (I)), показанной ниже, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом:



формула Id,

где каждый из  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $W^1$  и  $W^2$  определен выше в данном документе.

**[0073]** В одном варианте осуществления соединений формулы Id:

$R^1$  определен в любом из абзацев (15) – (31) выше;

$W^1$  и  $W^2$  определены в любом из абзацев (32) – (51) выше; и

$R^3$  определен в любом из абзацев (54) – (86) выше.

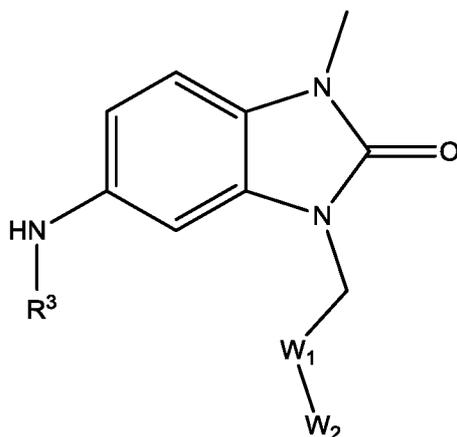
**[0074]** В другом варианте осуществления соединений формулы Id:

$R^1$  определен в любом из абзацев (28) – (31) выше;

$W^1$  и  $W^2$  определены в абзаце (51) выше; и

$R^3$  определен в абзаце (86) выше.

**[0075]** В конкретной группе соединений по настоящему изобретению  $X_1$  и  $X_2$  представляют собой  $\text{CH}$ ,  $R^1$  представляет собой метил, и  $R^2$  представлен формулой, показанной ниже, т. е. соединения характеризуются структурной формулой Ie (подопределение формулы (I)), показанной ниже, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом:



формула Ie,

где каждый из  $R^3$ ,  $W^1$  и  $W^2$  определен выше в данном документе.

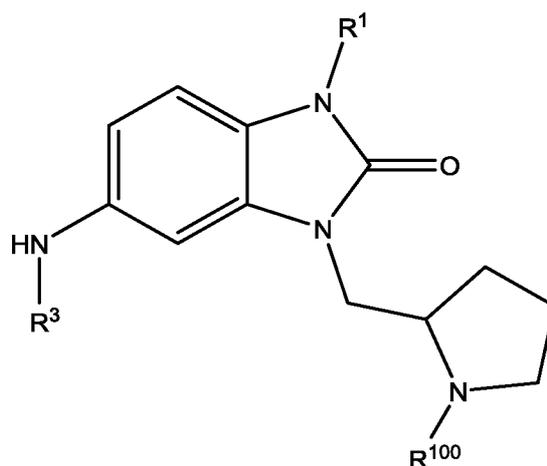
**[0076]** В одном варианте осуществления соединений формулы Ie:

$W^1$  и  $W^2$  определены в любом из абзацев (32) – (51) выше; и  
 $R^3$  определен в любом из абзацев (54) – (86) выше.

**[0077]** В другом варианте осуществления соединений формулы Ie:

$W^1$  и  $W^2$  определены в абзаце (51) выше; и  
 $R^3$  определен в абзаце (86) выше.

**[0078]** В конкретной группе соединений по настоящему изобретению  $X_1$  и  $X_2$  представляют собой  $\text{CH}$ , и  $R^2$  представлен формулой, показанной ниже, т. е. соединения характеризуются структурной формулой If (подопределение формулы (I)), показанной ниже, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом:



формула If,

где каждый из  $R^1$ ,  $R^3$  и  $R^{100}$  определен выше в данном документе.

**[0079]** В одном варианте осуществления соединений формулы If:

$R^1$  определен в любом из абзацев (15) – (31) выше;

$R^3$  определен в любом из абзацев (54) – (86) выше; и

$R^{100}$  определен в любом из абзацев (39) – (41) или (45) – (50) выше.

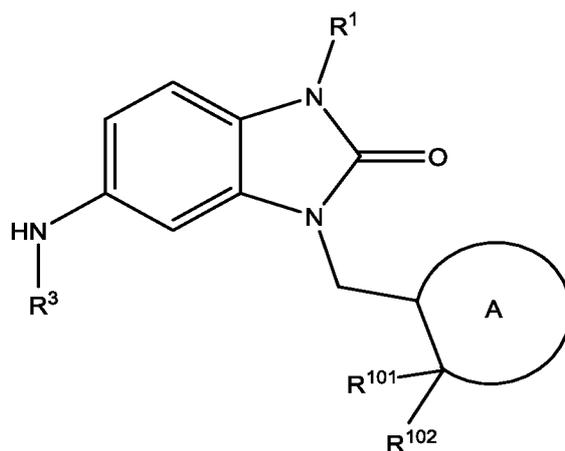
**[0080]** В другом варианте осуществления соединений формулы If:

$R^1$  определен в любом из абзацев (28) – (31) выше;

$R^3$  определен в абзаце (86) выше; и

$R^{100}$  представляет собой  $-C(O)OR^{ab}$ , где  $R^{ab}$  выбран из (1-2C)алкила.

**[0081]** В конкретной группе соединений по настоящему изобретению  $X_1$  и  $X_2$  представляют собой  $CH$ , и  $R^2$  представлен формулой, показанной ниже, т. е. соединения характеризуются структурной формулой Ig (подопределение формулы (I)), показанной ниже, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом:



формула Ig,

где каждый из  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^{101}$ ,  $R^{102}$  и кольца A определен выше в данном документе.

**[0082]** В одном варианте осуществления соединений формулы Ig:

$R^1$  определен в любом из абзацев (15) – (31) выше;

$R^3$  определен в любом из абзацев (54) – (86) выше; и

$R^{101}$ ,  $R^{102}$  и кольцо A определены в любом из абзацев (39) – (41) или (43) – (50) выше.

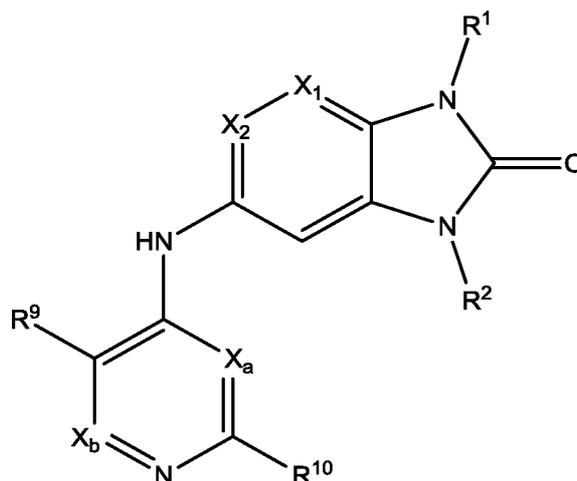
**[0083]** В другом варианте осуществления соединений формулы Ig:

$R^1$  определен в любом из абзацев (28) – (31) выше;

$R^3$  определен в абзаце (86) выше; и

$R^{101}$ ,  $R^{102}$  и кольцо A определены в абзацах (49) или (50) выше.

**[0084]** В конкретной группе соединений по настоящему изобретению соединения характеризуются структурной формулой Ih (подопределение формулы (I)), показанной ниже, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом:



формула Ih,

где каждый из  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_a$ ,  $X_b$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^9$  и  $R^{10}$  определен выше в данном документе.

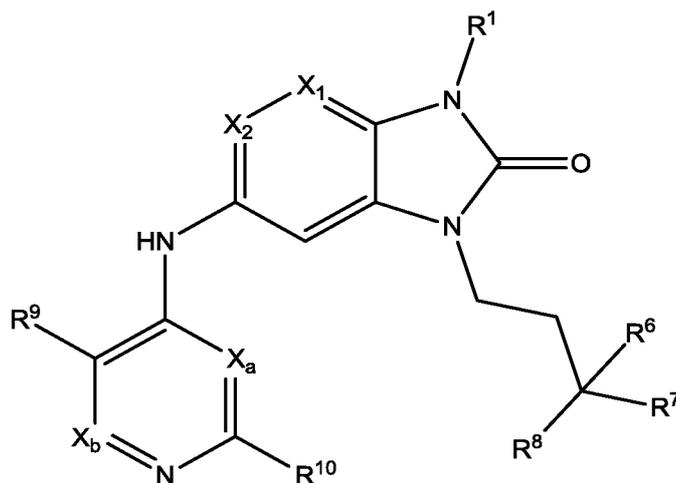
**[0085]** В одном варианте осуществления соединений формулы Ih:

- $X_1$  определен в любом из абзацев (1) – (9) выше;
- $X_2$  определен в любом из абзацев (10) – (14) выше;
- $X_a$  и  $X_b$  определены в любом из абзацев (54) – (86) выше;
- $R^1$  определен в любом из абзацев (15) – (31) выше;
- $R^2$  определен в любом из абзацев (32) – (53) выше;
- $R^9$  определен в любом из абзацев (54) – (86) выше; и
- $R^{10}$  определен в любом из абзацев (54) – (86) выше.

**[0086]** В другом варианте осуществления соединений формулы Ih:

- $X_1$  определен в абзаце (9) выше;
- $X_2$  определен в абзаце (14) выше;
- $X_a$  и  $X_b$  определены в абзаце (83) выше;
- $R^1$  определен в любом из абзацев (28) – (31) выше;
- $R^2$  определен в любом из абзацев (51) – (53) выше;
- $R^9$  определен в абзаце (86) выше; и
- $R^{10}$  определен в абзаце (86) выше.

**[0087]** В конкретной группе соединений по настоящему изобретению соединения характеризуются структурной формулой Ij (подопределение формулы (I)), показанной ниже, или соответствующими ей фармацевтически приемлемой солью, гидратом и/или сольватом:



формула Ij,

где каждый из  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_a$ ,  $X_b$ ,  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  и  $R^{10}$  определен выше в данном документе.

**[0088]** В одном варианте осуществления соединений формулы Ij:

- $X_1$  определен в любом из абзацев (1) – (9) выше;
- $X_2$  определен в любом из абзацев (10) – (14) выше;
- $X_a$  и  $X_b$  определены в любом из абзацев (54) – (86) выше;
- $R^1$  определен в любом из абзацев (15) – (31) выше;
- каждый из  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  определен в любом из абзацев (50) – (51) выше;
- $R^9$  определен в любом из абзацев (54) – (86) выше; и
- $R^{10}$  определен в любом из абзацев (54) – (86) выше.

**[0089]** В другом варианте осуществления соединений формулы Ij:

- $X_1$  определен в абзаце (9) выше;
- $X_2$  определен в абзаце (14) выше;
- $X_a$  и  $X_b$  определены в абзаце (86) выше;
- $R^1$  определен в любом из абзацев (28) – (31) выше;
- $R^6$  представляет собой OH;
- $R^7$  и  $R^8$  представляют собой  $CH_3$ ;
- $R^9$  определен в абзаце (86) выше; и
- $R^{10}$  определен в абзаце (86) выше.

**[0090]** Конкретные соединения по настоящему изобретению включают любые из соединений, проиллюстрированных в настоящей заявке, или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты и, в частности, любые из следующих:

- 6-хлор-5-циано-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид;
- 2-хлор-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-6-метилпиридин-3-карбонитрил;
- 6-хлор-5-циано-4-[(1,3-диметил-2-оксобензимидазол-5-ил)амино]пиридин-2-карбоновая кислота;
- 6-хлор-5-циано-*N*-метил-4-[[1-метил-2-оксо-3-[(3*S*)-3-пиразол-1-илбутил]бензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксамид;
- 6-хлор-5-циано-4-[[3-[(3*R*)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота;
- 6-хлор-5-циано-*N*-метил-4-[(1-метил-2-оксо-3*H*-бензимидазол-5-ил)амино]пиридин-2-карбоксамид;
- 6-хлор-5-циано-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2-оксо-1-(тетрагидропиран-4-илметил)бензимидазол-5-ил]амино]-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид;
- этил-7-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилат;
- 2-хлор-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил;
- метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат;
- 2-бром-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил;
- 2-хлор-4-[[3-[(3*R*)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-6-метилпиридин-3-карбонитрил;
- 5-[(2,5-дихлор-4-пиридил)амино]-3-[(3*R*)-3-гидроксибутил]-1-метилбензимидазол-2-он;
- 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он;

этил-7-[[3-[(3*R*)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат;  
4-хлор-6-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиримидин-5-карбонитрил;  
5-[(2,3-дихлор-4-пиридил)амино]-3-[(3*R*)-3-гидроксибутил]-1-метилбензимидазол-2-он;  
этил-3-фтор-7-((3-(2-гидроксибутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат;  
метил-6-хлор-5-циано-4-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксилат;  
этил-6-хлор-5-циано-4-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксилат;  
изопропил-6-хлор-5-циано-4-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксилат;  
этил-6-хлор-5-циано-4-[[3-[(3*R*)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксилат;  
6-хлор-5-циано-4-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота;  
метил-3-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилпропаноат;  
метил-4-[6-[(5-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат;  
6-хлор-5-циано-4-[[3-[(3*R*)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид;  
метил-4-[6-[[2-хлор-3-циано-6-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4-пиридил]амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат;  
метил-(2*S*)-2-амино-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]бутаноат;  
метил-4-[6-[[2-хлор-3-циано-6-(метилкарбамоил)-4-пиридил]амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат;  
метил-4-[6-[[6-(бут-3-инилкарбамоил)-2-хлор-3-циано-4-пиридил]амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат;

метил-4-[6-[[2-хлор-3-циано-6-(диметилкарбамоил)-4-пиридил]амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат;

6-хлор-5-циано-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[(1,3-диметил-2-оксобензимидазол-5-ил)амино]пиридин-2-карбоксамид;

этил-7-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пирозоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат;

метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-гидроксипутаноат;

2-хлор-4-[[3-(2,3-дигидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил;

метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метоксибутаноат;

метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-этоксипутаноат;

метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]бутаноат;

метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-(циклопропилметокси)бутаноат;

2-хлор-4-[[3-(2-гидрокси-3-пирозол-1-илпропил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил;

2-хлор-4-[[3-(2-цианобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил;

2-хлор-4-[[3-[(3*S*)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил;

метил-2-[[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]метил]циклопентанкарбоксилат;

метил-(2*R*)-2-амино-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]бутаноат;

*N*-[3-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-1-метилпропил]ацетамид;

5-хлор-*N*-этил-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксамид;

5-[[5-хлор-2-(3,5-диметилпиразол-1-ил)пиримидин-4-ил]амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((3R,5S)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

этил-1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат;

этил-1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксилат;

5-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3,5-дигидрокси-3-метилпентил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилпентил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-4-метокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид;

5-((5-хлор-2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-4-метокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-(5-хлор-4-((3-(3,5-дигидрокси-3-метилпентил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид;

1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилпентил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид;

5-((5-хлор-2-(1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(4-хлор-3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

6-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

5-((5-хлор-2-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-бром-2-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(5-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(1Н-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(1Н-индазол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

2-хлор-4-((3-(2-(1-гидроксициклобутил)этил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((1-метил-3-(2-(метилсульфонил)этил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(3-оксопентил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((1-метил-3-((2-метилтетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((1-метил-3-(2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)этил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

трет-бутил-2-((6-((2-хлор-3-цианопиридин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат;

5-((6-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилоксазолидин-2-он;

1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид;

5-((5-хлор-2-(пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((3S,5R)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(изопропиламино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(этил(метил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(2,2-диметил-6-(трифторметил)морфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((6-((5-хлор-2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-5-этил-3-метилоксазолидин-2-он;

5-((6-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-5-этил-3-метилоксазолидин-2-он;

5-((6-((5-хлор-2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-5-этилоксазолидин-2-он;

5-((6-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-5-этилоксазолидин-2-он;

5-((5-хлор-2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((3S,5R)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-морфолинопиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((2S,6R)-2-циклопропил-6-метилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((2R,6R)-2-циклопропил-6-метилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

- 5-((5-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((2-бром-5-хлорпиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 2-хлор-4-((3-((5-этил-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- 4-хлор-6-((6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил;
- 2-хлор-4-((3-((5-этил-3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- 2-хлор-4-((6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- 5-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилпентил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-5-((2,5,6-трихлорпиримидин-4-ил)амино)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- (R)-6-хлор-5-циано-4-((3-(3-метоксибутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)-N-метилпиколинамид;
- 4-((3-(3-ацетиламино-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)-6-хлор-5-циано-N-метилпиколинамид;
- 5-((5,6-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 2-хлор-4-((3-(((1S,2S)-2-этил-2-гидроксициклопентил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- 2-хлор-4-((3-(((1S,2S)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;

5-((5-хлор-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(2,4-диметилтиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(тиофен-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

2-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-((4-(2,2,2-трифторэтил)морфолин-3-ил)метил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((3-(2-(диметиламино)бутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

(S)-2-хлор-4-((3-((1-этилпирролидин-2-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-ил)метил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

(S)-2-хлор-4-((3-((1-(2-фторэтил)пирролидин-2-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

(S)-2-хлор-4-((3-((1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((3-(((2R,4S)-4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((3-(3-(этиламино)бутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилгекс-5-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

- 2-хлор-4-((3-(3-гидрокси-4-метокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилпентил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((3-(3-гидрокси-2,3-диметилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3,4-диметилпентил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 5-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(2-(трифторметил)морфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((3-хлор-2-фторпиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((3-бромпиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((3-хлорпиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(2-оксопирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

(S)-5-((5-хлор-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

(S)-7-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)-5-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил;

2-хлор-4-((1-метил-3-(2-(2-метилоксиран-2-ил)этил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((3-(2-(3,5-диметил-2-оксооксазолидин-5-ил)этил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((1-метил-3-((5-метил-2-оксооксазолидин-4-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

(S)-5-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-3-((1-(2,2-трифторэтил)пирролидин-2-ил)метил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((3R,5S)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(3,3-дифтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

- 5-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)пиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиридин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид;
- (R)-2-хлор-4-((3-(3-гидроксибутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- (S)-2-хлор-4-((3-((1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-2-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- 5-((5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-((3S,5R)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((2-((1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((2-((1R,5S)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-((3aR,7aS)-октагидро-2H-изоиндол-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

- 5-((5-хлор-2-((3R,4S)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 6-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он;
- 6-((5-хлор-2-((3R,5S)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(8,8-дифтор-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((2-((1r,3r,5r,7r)-2-азаадамantan-2-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 4-хлор-6-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-((3R,5S)-3,5-диметилазепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(3-фенилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((2-(4-((1H-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

- 5-((5-хлор-2-((3S,5R)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-((3R,5S)-3,5-диметилпиперидин-1-карбонил)пиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-карбонил)пиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(2-(диметиламино)этил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- этил-(E)-4-(5-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-еноат;
- 5-((5-хлор-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-[[5-хлор-2-[(3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметил-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-(2-гидроксиэтил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)бензимидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил;
- 1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбонитрил;
- 5-((5-хлор-2-(4-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

- 5-((5-хлор-2-(3-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(2-метил-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(4-морфолинопиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((2-(4-(1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он  
или
- 5-((5-хлор-2-(2-(гидроксиметил)морфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он.

**[0091]** Конкретные соединения по настоящему изобретению включают любые из соединений, проиллюстрированных в настоящей заявке, или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты и, в частности, любые из следующих:

- 6-хлор-5-циано-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид;
- 2-хлор-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-6-метилпиридин-3-карбонитрил;
- 6-хлор-5-циано-4-[(1,3-диметил-2-оксобензимидазол-5-ил)амино]пиридин-2-карбоновая кислота;
- 6-хлор-5-циано-*N*-метил-4-[[1-метил-2-оксо-3-[(3*S*)-3-пиразол-1-илбутил]бензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксамид;
- 6-хлор-5-циано-4-[[3-[(3*R*)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота;

6-хлор-5-циано-*N*-метил-4-[(1-метил-2-оксо-3*H*-бензимидазол-5-ил)амино]пиридин-2-карбоксамид;

6-хлор-5-циано-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2-оксо-1-(тетрагидропиран-4-илметил)бензимидазол-5-ил]амино]-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид;

этил-7-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат;

2-хлор-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил;

метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат;

2-бром-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил;

2-хлор-4-[[3-[(3*R*)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-6-метилпиридин-3-карбонитрил;

5-[(2,5-дихлор-4-пиридил)амино]-3-[(3*R*)-3-гидроксибутил]-1-метилбензимидазол-2-он;

5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он;

этил-7-[[3-[(3*R*)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат;

4-хлор-6-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиримидин-5-карбонитрил;

5-[(2,3-дихлор-4-пиридил)амино]-3-[(3*R*)-3-гидроксибутил]-1-метилбензимидазол-2-он;

этил-3-фтор-7-((3-(2-гидроксибутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат;

метил-6-хлор-5-циано-4-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксилат;

этил-6-хлор-5-циано-4-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксилат;

изопропил-6-хлор-5-циано-4-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксилат;

этил-6-хлор-5-циано-4-[[3-[(3*R*)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксилат;

6-хлор-5-циано-4-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота;

метил-3-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилпропаноат;

метил-4-[6-[(5-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат;

6-хлор-5-циано-4-[[3-[(3*R*)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид;

метил-4-[6-[[2-хлор-3-циано-6-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4-пиридил]амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат;

метил-(2*S*)-2-амино-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]бутаноат;

метил-4-[6-[[2-хлор-3-циано-6-(метилкарбамоил)-4-пиридил]амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат;

метил-4-[6-[[6-(бут-3-инилкарбамоил)-2-хлор-3-циано-4-пиридил]амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат;

метил-4-[6-[[2-хлор-3-циано-6-(диметилкарбамоил)-4-пиридил]амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат;

6-хлор-5-циано-*N*-[2-(диметиламино)этил]-4-[(1,3-диметил-2-оксобензимидазол-5-ил)амино]пиридин-2-карбоксамид;

этил-7-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилат;

метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-гидроксибутаноат;

2-хлор-4-[[3-(2,3-дигидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил;

метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метоксибутаноат;

метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-этоксидобутаноат;

метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]бутаноат;

метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-(циклопропилметокси)бутаноат;

2-хлор-4-[[3-(2-гидрокси-3-пиразол-1-илпропил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил;

2-хлор-4-[[3-(2-цианобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил;

2-хлор-4-[[3-[(3*S*)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил;

метил-2-[[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]метил]циклопентанкарбоксилат;

метил-(2*R*)-2-амино-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]бутаноат;

*N*-[3-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-1-метилпропил]ацетамид;

5-хлор-*N*-этил-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксамид;

5-[[5-хлор-2-(3,5-диметилпиразол-1-ил)пиримидин-4-ил]амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((3*R*,5*S*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2*H*-бензо[d]имидазол-2-он;

этил-1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат;

этил-1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат;

5-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2*H*-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3,5-дигидрокси-3-метилпентил)-1-метил-1,3-дигидро-2*H*-бензо[d]имидазол-2-он;

- 5-((5-хлор-2-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилпентил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-4-метокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид;
- 5-((5-хлор-2-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-4-метокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 1-(5-хлор-4-((3-(3,5-дигидрокси-3-метилпентил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид;
- 1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилпентил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид;
- 5-((5-хлор-2-(1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(4-хлор-3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 6-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- 5-((5-хлор-2-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-бром-2-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

- 5-((5-хлор-2-(3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(5-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(1Н-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(1Н-индазол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 2-хлор-4-((3-(2-(1-гидроксициклобутил)этил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((1-метил-3-(2-(метилсульфонил)этил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(3-оксопентил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((1-метил-3-((2-метилтетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((1-метил-3-(2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)этил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- трет-бутил-2-((6-((2-хлор-3-цианопиридин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат;
- 5-((6-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилоксазолидин-2-он;
- 1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид;
- 5-((5-хлор-2-(пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

- 5-((5-хлор-2-((3S,5R)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(изопропиламино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(этил(метил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(2,2-диметил-6-(трифторметил)морфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((6-((5-хлор-2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-5-этил-3-метилоксазолидин-2-он;
- 5-((6-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-5-этил-3-метилоксазолидин-2-он;
- 5-((6-((5-хлор-2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-5-этилоксазолидин-2-он;
- 5-((6-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-5-этилоксазолидин-2-он;
- 5-((5-хлор-2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((3S,5R)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-морфолинопиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((2S,6R)-2-циклопропил-6-метилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((2R,6R)-2-циклопропил-6-метилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((2-бром-5-хлорпиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

2-хлор-4-((3-((5-этил-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;

4-хлор-6-((6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил;

2-хлор-4-((3-((5-этил-3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;

2-хлор-4-((6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;

5-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилпентил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-5-((2,5,6-трихлорпиримидин-4-ил)амино)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

(R)-6-хлор-5-циано-4-((3-(3-метоксибутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)-N-метилпиколинамид;

4-((3-(3-ацетиламино-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)-6-хлор-5-циано-N-метилпиколинамид;

5-((5,6-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

2-хлор-4-((3-(((1S,2S)-2-этил-2-гидроксициклопентил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;

2-хлор-4-((3-(((1S,2S)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;

5-((5-хлор-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(2,4-диметилтиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(тиофен-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

2-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-((4-(2,2,2-трифторэтил)морфолин-3-ил)метил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;

- 2-хлор-4-((3-(2-(диметиламино)бутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- (S)-2-хлор-4-((3-((1-этилпирролидин-2-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- 2-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-ил)метил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- (S)-2-хлор-4-((3-((1-(2-фторэтил)пирролидин-2-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- (S)-2-хлор-4-((3-((1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- 2-хлор-4-((3-(((2R,4S)-4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- 2-хлор-4-((3-(3-(этиламино)бутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- 2-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилгекс-5-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- 2-хлор-4-((3-(3-гидрокси-4-метокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- 2-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилпентил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- 2-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- 2-хлор-4-((3-(3-гидрокси-2,3-диметилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- 2-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3,4-диметилпентил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- 5-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

- 5-((5-хлор-2-(2-(трифторметил)морфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((3-хлор-2-фторпиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((3-бромпиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((3-хлорпиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(2-оксопирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- (S)-5-((5-хлор-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- (S)-7-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)-5-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил;
- 2-хлор-4-((1-метил-3-(2-(2-метилоксиран-2-ил)этил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((3-(2-(3,5-диметил-2-оксооксазолидин-5-ил)этил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((1-метил-3-((5-метил-2-оксооксазолидин-4-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

(S)-5-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-3-((1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-ил)метил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((3R,5S)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(3,3-дифтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он или

1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид.

**[0092]** Конкретные соединения по настоящему изобретению включают любые из соединений, проиллюстрированных в настоящей заявке, или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты и, в частности, любые из следующих:

6-хлор-5-циано-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-N-метилпиримидин-2-карбоксамид;

2-хлор-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-6-метилпиридин-3-карбонитрил;

6-хлор-5-циано-4-[(1,3-диметил-2-оксобензимидазол-5-ил)амино]пиридин-2-карбоновая кислота;

6-хлор-5-циано-*N*-метил-4-[[1-метил-2-оксо-3-[(3*S*)-3-пиразол-1-илбутил]бензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксамид;

6-хлор-5-циано-4-[[3-[(3*R*)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота;

6-хлор-5-циано-*N*-метил-4-[(1-метил-2-оксо-3*H*-бензимидазол-5-ил)амино]пиридин-2-карбоксамид;

6-хлор-5-циано-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2-оксо-1-(тетрагидропиран-4-илметил)бензимидазол-5-ил]амино]-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид;

этил-7-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат;

2-хлор-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил;

метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат;

2-бром-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил;

2-хлор-4-[[3-[(3*R*)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-6-метилпиридин-3-карбонитрил;

5-[(2,5-дихлор-4-пиридил)амино]-3-[(3*R*)-3-гидроксибутил]-1-метилбензимидазол-2-он;

5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он;

этил-7-[[3-[(3*R*)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат;

4-хлор-6-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиримидин-5-карбонитрил;

5-[(2,3-дихлор-4-пиридил)амино]-3-[(3*R*)-3-гидроксибутил]-1-метилбензимидазол-2-он;

этил-3-фтор-7-((3-(2-гидроксибутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат;  
метил-6-хлор-5-циано-4-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксилат;  
этил-6-хлор-5-циано-4-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксилат;  
изопропил-6-хлор-5-циано-4-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксилат;  
этил-6-хлор-5-циано-4-[[3-[(3*R*)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксилат;  
6-хлор-5-циано-4-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота;  
метил-3-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилпропаноат;  
метил-4-[6-[(5-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат;  
6-хлор-5-циано-4-[[3-[(3*R*)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид;  
метил-4-[6-[[2-хлор-3-циано-6-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4-пиридил]амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат;  
метил-(2*S*)-2-амино-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]бутаноат;  
метил-4-[6-[[2-хлор-3-циано-6-(метилкарбамоил)-4-пиридил]амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат;  
метил-4-[6-[[6-(бут-3-инилкарбамоил)-2-хлор-3-циано-4-пиридил]амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат;  
метил-4-[6-[[2-хлор-3-циано-6-(диметилкарбамоил)-4-пиридил]амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат;  
6-хлор-5-циано-*N*-[2-(диметиламино)этил]-4-[(1,3-диметил-2-оксобензимидазол-5-ил)амино]пиридин-2-карбоксамид;  
этил-7-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат;

метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-гидроксипропаноат;

2-хлор-4-[[3-(2,3-дигидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил;

метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метоксипропаноат;

метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-этоксипропаноат;

метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пропаноат;

метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-(циклопропилметокси)пропаноат;

2-хлор-4-[[3-(2-гидрокси-3-пиразол-1-илпропил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил;

2-хлор-4-[[3-(2-цианобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил;

2-хлор-4-[[3-[(3*S*)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил;

метил-2-[[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]метил]циклопентанкарбоксилат;

метил-(2*R*)-2-амино-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]пропаноат;

*N*-[3-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-1-метилпропил]ацетамид;

5-хлор-*N*-этил-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксамид или

5-[[5-хлор-2-(3,5-диметилпиразол-1-ил)пиримидин-4-ил]амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он.

**[0093]** Различные функциональные группы и заместители, составляющие соединения формулы (I) или подформулы Ia – Ij, как правило, выбраны так, что молекулярная масса соединения формулы (I) не превышает 1000. Чаще молекулярная масса соединения будет составлять менее 900, например, менее 800, или менее 750, или менее 700, или

менее 650. Более предпочтительно молекулярная масса составляет менее 600 и, например, составляет 550 или меньше.

**[0094]** Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения по настоящему изобретению представляет собой, например, соль присоединения кислоты соединения по настоящему изобретению, которая является достаточно основной, например, солью присоединения кислоты, например, с неорганической или органической кислотой, например хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, трифторуксусной, муравьиной, лимонной, метансульфоновой или малеиновой кислотой. Кроме того, подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения по настоящему изобретению, которая является достаточно кислой, представляет собой соль щелочного металла, например, натриевую или калиевую соль, соль щелочноземельного металла, например, кальциевую или магниевую соль, аммониевую соль или соль с органическим основанием, которое предоставляет фармацевтически приемлемый катион, например, соль с метиламином, диметиламином, триметиламином, пиперидином, морфолином или трис-(2-гидроксиэтил)амином.

**[0095]** Соединения, которые характеризуются аналогичной молекулярной формулой, но отличаются по природе или последовательности связывания их атомов или расположению их атомов в пространстве, называются "изомерами". Изомеры, которые отличаются расположением их атомов в пространстве, называются "стереоизомерами". Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называются "диастереомерами", а таковые, которые представляют собой не совпадающие при наложении зеркальные отображения друг друга, называются "энантиомерами". В случае, когда соединение имеет центр асимметрии, например, он связан с четырьмя различными группами, возможно наличие пары энантиомеров. Энантиомер может характеризоваться абсолютной конфигурацией его центра асимметрии, и его описывают по правилам R- и S-последовательности Кана и Прелога или способом, при котором молекула вращает плоскость поляризованного света, и обозначают как правовращающий или левовращающий (т. е., как (+) или (-)-изомеры соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде отдельного энантиомера, либо в виде их смеси. Смесь, содержащая энантиомеры в равных пропорциях, называется "рацемической смесью".

**[0096]** Соединения по настоящему изобретению могут иметь один или несколько центров асимметрии; следовательно, такие соединения можно получать в виде отдельных (R)- или (S)-стереоизомеров или в виде их смесей. Если не указано иное, описание или наименование конкретного соединения в описании и формуле изобретения подразумевает включение как отдельных энантиомеров, так и их смесей, рацемических или других. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники (см. обсуждение в главе 4 в "Advanced Organic Chemistry", 4th edition J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001), например, посредством синтеза из оптически активных исходных веществ или посредством разделения рацемической формы. Некоторые из соединений по настоящему изобретению могут иметь центры геометрической изомерии (E- и Z-изомеры). Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все оптические изомеры, диастереоизомеры и геометрические изомеры и их смеси, которые обладают антипролиферативной активностью.

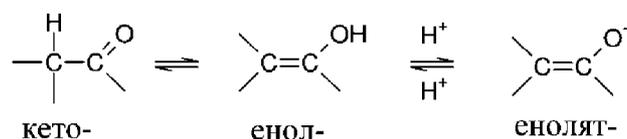
**[0097]** Настоящее изобретение также охватывает соединения по настоящему изобретению, определенные в данном документе, которые предусматривают одно или несколько изотопных замещений. Например, Н может находиться в любой изотопной форме, в том числе  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D) и  $^3\text{H}$  (T); С может находиться в любой изотопной форме, в том числе  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ ; и О может находиться в любой изотопной форме, в том числе  $^{16}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ ; и т. п.

**[0098]** Также следует понимать, что определенные соединения формулы (I) или подформул Ia – Ij могут существовать в сольватированных, а также в несольватированных формах, таких как, например, гидратированные формы. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие сольватированные формы, которые обладают антипролиферативной активностью.

**[0099]** Также следует понимать, что определенные соединения формулы I или подформул Ia – Ij могут проявлять полиморфизм, и что настоящее изобретение охватывает все такие формы, которые обладают антипролиферативной активностью.

**[00100]** Соединения формулы I или подформул Ia – Ij могут существовать в форме ряда различных таутомерных форм, и ссылки на соединения формулы I или подформул Ia – Ij включают все такие формы. Во избежание неоднозначности толкования, если соединение может существовать в одной из нескольких таутомерных форм, и только

одна из них конкретно описана или показана, то все остальные формы при этом охвачены формулой I или подформулами Ia – Ij. Примеры таутомерных форм включают кето-, енол- и енолят-формы, как, например, в следующих таутомерных парах: кето/енол (показаны ниже), имин/енамин, амид/иминоспирт, амидин/амидин, нитрозо/оксим, тиокетон/ентиол и нитро/ацинитро.



**[00101]** Соединения формулы I или подформулы Ia – Ij, содержащие функциональную аминогруппу, могут также образовывать N-оксиды. Ссылка в данном документе на соединение формулы I или подформулы Ia – Ij, которое содержит функциональную аминогруппу, также включает N-оксид. В случае если соединение содержит несколько функциональных аминогрупп, один или несколько атомов азота могут быть окислены с образованием N-оксида. Конкретные примеры N-оксидов представляют собой N-оксиды, являющиеся производными третичного амина или атома азота азотсодержащего гетероцикла. N-оксиды могут быть образованы посредством обработки соответствующего амина с применением окислителя, такого как пероксид водорода или перкислота (например, пероксикарбоновая кислота), см., например, *Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages. Более конкретно N-оксиды можно получать с помощью процедуры в соответствии с L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) при которой аминсоединение вводят в реакцию с мета-хлорпероксибензойной кислотой (mCPBA), например, в инертном растворителе, таком как дихлорметан.

**[00102]** Соединения формулы (I) или подформулы Ia – Ij можно вводить в форме пролекарства, которое разрушается в организме человека или животного с высвобождением соединения по настоящему изобретению. Пролекарство можно применять с целью изменения физических свойств и/или фармакокинетических свойств соединения по настоящему изобретению. Пролекарство может быть образовано в случае, если соединение по настоящему изобретению содержит подходящую группу или заместитель, к которым может присоединяться группа, модифицирующая свойства. Примеры пролекарств включают производные сложных эфиров, расщепляемые *in vivo*, которые могут образовываться при карбоксигруппе или гидроксигруппе в соединении

формулы (I) или подформул Ia – Ij, и амидные производные, расщепляемые *in-vivo*, которые могут образовываться при карбоксигруппе или аминокгруппе в соединении формулы (I) или подформул Ia – Ij.

**[00103]** Соответственно, настоящее изобретение включает такие соединения формулы (I) или подформул Ia – Ij, определенные выше в данном документе, которые можно получать посредством органического синтеза, и которые становятся доступными в организме человека или животного в результате расщепления пролекарства на их основе. Соответственно, настоящее изобретение включает такие соединения формулы I или подформул Ia – Ij, которые получают с помощью способов органического синтеза, а также такие соединения, которые образуются в организме человека или животного в результате метаболизма соединения-предшественника, то есть соединение формулы (I) или подформул Ia – Ij может представлять собой соединение, получаемое синтетическим путем или образующееся в процессе метаболизма.

**[00104]** Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения формулы (I) или подформул Ia – Ij представляет собой соединение, которое, исходя из обоснованного медицинского заключения, является подходящим для введения в организм человека или животного при отсутствии видов нежелательной фармакологической активности и чрезмерной токсичности.

**[00105]** Различные формы пролекарства были описаны, например, в следующих документах:

- a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, под ред. K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) Design of Pro-drugs, под ред. H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, под ред. Krogsgaard-Larsen и H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", под ред. H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);

- g) J. Rautio, et al. Nature Reviews Drug Discovery (2018);
- h) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volume 14; и
- i) E. Roche (редактор), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

**[00106]** Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения формулы I или подформул Ia – Ij, которое содержит карбоксигруппу, представляет собой, например, его сложный эфир, расщепляемый *in vivo*. Сложный эфир соединения формулы I или подформул Ia – Ij, расщепляемый *in vivo*, содержащий карбоксигруппу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, который расщепляется в организме человека или животного с образованием исходной кислоты. Подходящие фармацевтически приемлемые сложные эфиры для получения карбоксигруппы включают C1-балкиловые сложные эфиры, такие как метиловый, этиловый и *трет*-бутиловый, C1-балкоксиметиловые сложные эфиры, такие как метоксиметиловые сложные эфиры, C1-балканоилоксиметиловые сложные эфиры, такие как пивалоилоксиметиловые сложные эфиры, 3-фталидиловые сложные эфиры, C3-8циклоалкилкарбонилокси-C1-балкиловые сложные эфиры, такие как циклопентилкарбонилоксиэтиловые и 1-циклогексилкарбонилоксиэтиловые сложные эфиры,

**[00107]** 2-оксо-1,3-диоксоленилметиловые сложные эфиры, такие как 5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-илметиловые сложные эфиры, и C1-балкоксихарбонилокси- C1-балкиловые сложные эфиры, такие как метоксихарбонилоксиэтиловый и 1-метоксихарбонилоксиэтиловый сложные эфиры.

**[00108]** Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения формулы (I) или подформул Ia – Ij, которое содержит гидроксигруппу представляет собой, например, его сложный эфир или простой эфир, расщепляемые *in vivo*. Сложный эфир или простой эфир, расщепляемые *in vivo*, соединения формулы I или подформул Ia – Ij, содержащие гидроксигруппу, представляют собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир или простой эфир, которые расщепляются в организме человека или животного с образованием исходного гидроксисоединения. Подходящие группы, образующие фармацевтически приемлемый сложный эфир, для получения

гидроксигруппы включают сложные эфиры неорганических кислот, такие как фосфатные сложные эфиры (в том числе фосфорамидные циклические сложные эфиры). Дополнительные подходящие группы, образующие фармацевтически приемлемый сложный эфир, для получения гидроксигруппы включают C1-10алканоильные группы, такие как ацетильная, бензоильная, фенилацетильная и замещенные бензоильная и фенилацетильная группы, C1-10алкоксикарбонильные группы, такие как этоксикарбонильная, N,N-(C1-6)2карбамоильная, 2-диалкиламиноацетильная и 2-карбоксиацетильная группы. Примеры кольцевых заместителей при фенилацетильной и бензоильной группах включают аминометил, N-алкиламинометил, N,N-диалкиламинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-(C1-4алкил)пиперазин-1-илметил. Подходящие группы, образующие фармацевтически приемлемый простой эфир, для получения гидроксигруппы включают  $\alpha$ -ацилоксиалкильные группы, такие как ацетоксиметильная и пивалоилоксиметильная группы.

**[00109]** Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения формулы (I) или подформул Ia – Ij, которое содержит карбоксигруппу, представляет собой, например, его амид, расщепляемый *in vivo*, например, амид, образованный с помощью амина, такого как аммиак, C1-4алкиламина, такого как метиламин, (C1-4алкил)2-амин, такого как диметиламин, N-этил-N-метиламина или диэтиламина, C1-4алкокси-C2-4алкиламина, такого как 2-метоксиэтиламин, фенил-C1-4алкиламина, такого как бензиламин, и аминокислот, таких как глицин, или его сложный эфир.

**[00110]** Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство соединения формулы I или подформул Ia – Ij, которое содержит аминогруппу, представляет собой, например, его амидное производное, расщепляемое *in vivo*. Подходящие фармацевтически приемлемые амиды, если исходить из аминогруппы, включают, например, амид, образованный с помощью C1-10алканоильных групп, таких как ацетильная, бензоильная, фенилацетильная и замещенные бензоильная и фенилацетильная группы. Примеры кольцевых заместителей при фенилацетильной и бензоильной группах включают аминометил, N-алкиламинометил, N,N-диалкиламинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-(C1-4алкил)пиперазин-1-илметил.

**[00111]** Эффекты *in vivo* соединения формулы (I) или подформул Ia – Ij могут обуславливаться, отчасти, одним или несколькими метаболитами, которые образуются

в организме человека или животного после введения соединения формулы (I) или подформул Ia – Ij. Как указано выше в данном документе, эффекты *in vivo* соединения формулы (I) или подформул Ia – Ij могут также обуславливаться продуктами метаболизма соединения-предшественника (пролекарства).

**[00112]** Хотя настоящее изобретение может относиться к любому соединению или конкретной группе соединений, определенных в данном документе, посредством необязательных, предпочтительных или подходящих признаков или иным образом через конкретные варианты осуществления, настоящее изобретение также может относиться к любому соединению или конкретной группе соединений, которая конкретно исключает указанные необязательные, предпочтительные или подходящие признаки или конкретные варианты осуществления.

**[00113]** Соответственно, настоящее изобретение исключает любые отдельные соединения, не обладающие биологической активностью, определенной в данном документе.

### **Синтез**

**[00114]** Соединения по настоящему изобретению можно получать с помощью любой подходящей методики, известной в уровне техники. Конкретные способы получения таких соединений описаны далее в прилагаемых примерах.

**[00115]** В описании способов синтеза, описанных в данном документе, и в любых упомянутых способах синтеза, которые применяют для получения исходных веществ, следует понимать, что все предложенные реакционные условия, в том числе выбор растворителя, реакционной атмосферы, температуры реакции, продолжительности эксперимента и процедур обработки, могут быть выбраны специалистом в данной области техники.

**[00116]** Специалисту в области органического синтеза будет понятно, что функциональные группы, присутствующие в различных частях молекулы, должны быть совместимыми с применяемыми реагентами и реакционными условиями.

**[00117]** Будет понятно, что в ходе синтеза соединений по настоящему изобретению в способах, определенных в настоящем документе, или в ходе синтеза определенных исходных веществ может быть необходимо защитить определенные замещающие

группы для предотвращения их нежелательного участия в реакции. Специалисту в области химии будет понятно, когда такая защита является необходимой, и каким образом такие защитные группы могут быть введены, а затем удалены.

**[00118]** Для примеров защитных групп см. один из большого количества обзорных текстов по этому вопросу, например, 'Protective Groups in Organic Synthesis' под ред. Theodora Green (издатель: John Wiley & Sons). Защитные группы можно удалять с помощью любого подходящего способа, описанного в литературе или известного специалисту в области химии в качестве пригодного для удаления рассматриваемой защитной группы, при этом такие способы выбирают таким образом, чтобы удаление защитной группы вызывало минимальное нарушение по отношению к группам, расположенным в другом месте в молекуле.

**[00119]** Таким образом, в случае если реагенты включают, например, группы, такие как амино, карбокси или гидроксид, может быть необходимо защитить группу в некоторых реакциях, упомянутых в данном документе.

**[00120]** В качестве примера, подходящая защитная группа для амино- или алкиламиногруппы представляет собой, например, ацильную группу, например, алканоильную группу, такую как ацетильная, алкоксикарбонильную группу, например, метоксикарбонильную, этоксикарбонильную или трет-бутоксикарбонильную группу, арилметоксикарбонильную группу, например бензилоксикарбонильную, или ароильную группу, например, бензоил. Условия снятия защиты для указанных выше защитных групп необходимо изменять в зависимости от выбора защитной группы. Таким образом, например, ацильную группу, такую как алканоильная или алкоксикарбонильная группа, или ароильную группу можно удалять, например, путем гидролиза с подходящим основанием, таким как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития или натрия. В качестве альтернативы, ацильная группа, такая как *трет*-бутоксикарбонильная группа, может быть удалена, например, путем обработки с помощью подходящей кислоты, такой как, например, хлористоводородная, серная, или фосфорная кислота, или трифторуксусная кислота, и арилметоксикарбонильная группа, такая как бензилоксикарбонильная группа, может быть удалена, например, путем гидрирования в присутствии катализатора, такого как палладий на угле, или путем обработки с помощью кислоты Льюиса, например трис(трифторацетата) бора. Подходящая альтернативная защитная группа для

первичной аминогруппы представляет собой, например, фталоильную группу, которая может быть удалена путем обработки с помощью алкиламина, например диметиламинопропиламина, или с помощью гидразина.

**[00121]** Подходящая защитная группа для гидроксигруппы представляет собой, например, ацильную группу, например алканоильную группу, такую как ацетильная, ароильную группу, например бензоил, или арилметильную группу, например бензил. Условия снятия защиты для указанных выше защитных групп необходимо будет изменять в зависимости от выбора защитной группы. Таким образом, например, ацильная группа, такая как алканоильная или ароильная группа, может быть удалена, например, путем гидролиза с помощью подходящего основания, такого как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития, натрия или аммиака. В качестве альтернативы, арилметильная группа, такая как бензильная группа, может быть удалена, например, путем гидрирования в присутствии катализатора, такого как палладий на угле.

**[00122]** Подходящая защитная группа для карбоксигруппы представляет собой, например, этерифицирующую группу, например, метильную или этильную группу, которую можно удалять, например, путем гидролиза с применением основания, такого как гидроксид натрия, или, например, трет-бутильную группу, которую можно удалять, например, путем обработки кислотой, например органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота, или, например, бензильную группу, которую можно удалять, например, путем гидрирования в присутствии катализатора, такого как палладий на угле.

**[00123]** В качестве защитной группы также можно применять смолы.

**[00124]** Методика, применяемая для синтеза соединения формулы (I) или подформул Ia – Ij, будет изменяться в зависимости от природы  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и любых групп-заместителей, связанных с ними. Подходящие способы их получения описаны далее в прилагаемых примерах.

**[00125]** После синтеза соединения формулы (I) или подформул Ia – Ij с помощью какого-либо из способов, определенных в данном документе, способы, кроме того, могут дополнительно предусматривать дополнительные стадии:

(i) удаления каких-либо присутствующих защитных групп;

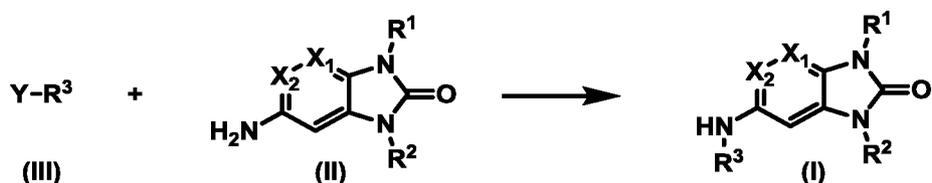
- (ii) превращения соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I);
- (iii) получения его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата и/или
- (iv) получения его пролекарства.

**[00126]** Пример вышеуказанной стадии (ii) представляет собой случай, когда синтезируют соединение формулы (I), и затем одну или несколько групп из  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  можно дополнительно вводить в реакцию для изменения природы группы и обеспечения альтернативного соединения формулы (I). Например, соединение можно подвергать реакции для превращения любой группы R в группу-заместитель, отличную от водорода.

**[00127]** Полученные в результате соединения формулы (I) или подформулы Ia – Ij можно отделять и очищать с применением методик, хорошо известных в уровне техники.

**[00128]** Соединения формулы (I) можно синтезировать посредством общих путей синтеза (например, схемы 1-7), указанных ниже, конкретные примеры которых описаны более подробно в разделе Примеры.

### Схема 1



где Y представляет собой галоген, такой как Cl, Br, I, или подходящую альтернативу, такую как OTf, и  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  представляют собой подходящие группы, выбранные из таковых, которые определены ранее.

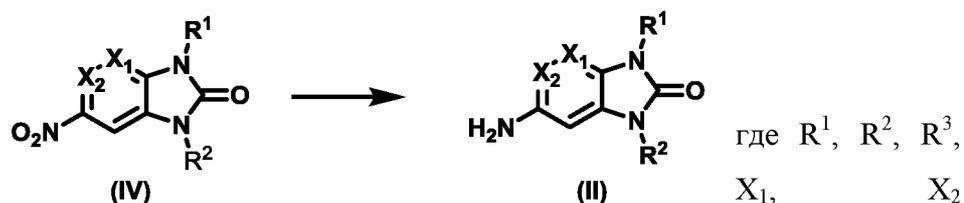
**[00129]** Реакцию между ароматическими аминами (II) и арилгалогенидами или подходящими эквивалентными реагентами (III) с образованием соединений формулы (I), как показано на схеме 1, можно проводить при повышенной температуре (например 60-180°C) с применением традиционного или микроволнового нагревания в подходящем растворителе или смеси растворителей, таких как NMP, DMA, DMF, диоксан или ацетонитрил. Реакцию проводят в присутствии основания (такого как триэтиламин или DIPEA) или в его отсутствие. Альтернативные условия реакции

включают применение катализатора на основе переходного металла, такого как  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , в сочетании с подходящим лигандом, таким как Xantphos, в присутствии основания, такого как карбонат цезия, при повышенной температуре (такой как  $140^\circ\text{C}$ ), с применением подходящего растворителя или смеси растворителей, таких как толуол или смеси толуола и DMF или NMP.

**[00130]** Соединение формулы (I) можно превращать в другое соединение формулы (I) с помощью способов, общеизвестных специалистам в данной области техники.

**[00131]** Соединения формулы (II) можно получать от коммерческих поставщиков, получать, как описано на схеме 2, или с помощью других способов, известных из уровня техники. Соединения (III) можно получать от коммерческих поставщиков или получать с помощью указанных способов.

### Схема 2

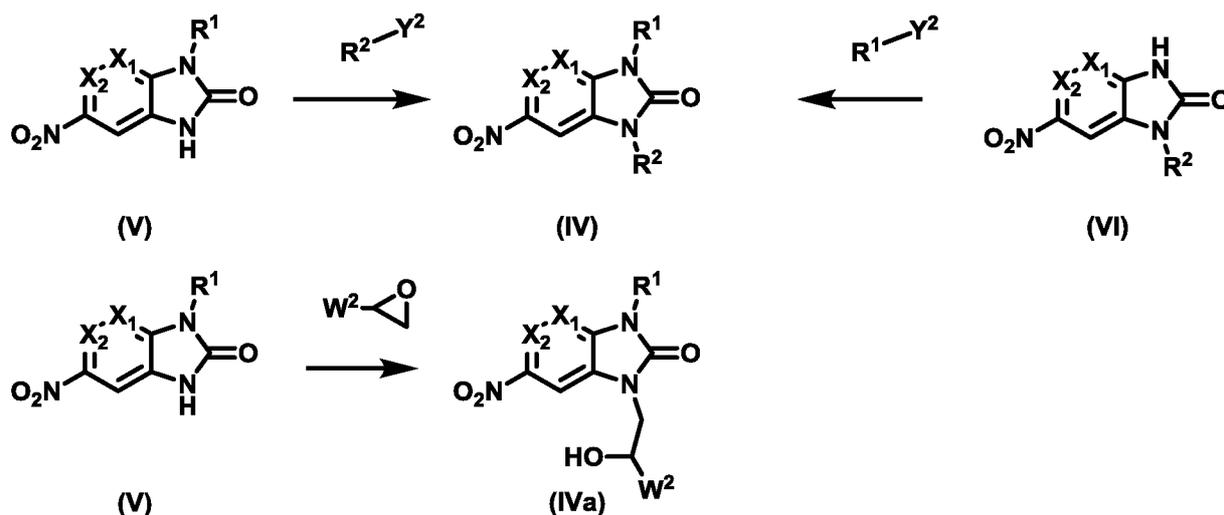


представляют собой подходящие группы, выбранные из таковых, которые определены ранее.

**[00132]** Восстановление нитросоединений (IV) до ароматических аминов (II) можно проводить с помощью ряда способов, которые широко известны из уровня техники. Гидрогенизацию можно проводить в присутствии металлического катализатора, такого как палладий, как правило, на углеродной подложке, в подходящем растворителе или смеси растворителей, таких как этанол, метанол, этилацетат или этанол/NMP, при температуре окружающей среды или повышенной температуре (такой как  $60-75^\circ\text{C}$ ) с применением традиционного или микроволнового нагревания. Такие реакции проводят в атмосфере водорода или, в качестве альтернативы, с помощью "гидрирования с переносом водорода" с применением реагента, такого как формиат аммония или триэтилсилан. Другие подходы известны из уровня техники, в том числе применение вариантов восстановления, опосредованного металлом с применением хлорида олова,

железа или цинка. Соединения формулы (IV) можно получать от коммерческих поставщиков, получать с помощью способов, показанных на схеме 3, или с помощью других способов, известных из уровня техники.

### Схема 3

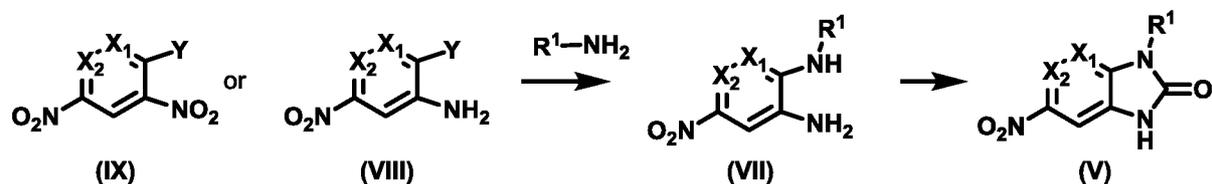


где Y<sup>2</sup> представляет собой галоген, такой как Cl, Br, I, или подходящую альтернативу, такую как OTs, OMs, и R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W<sup>2</sup>, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> представляют собой подходящие группы, выбранные из таковых, которые определены ранее.

**[00133]** Введение группы R<sup>2</sup> в соединения (V) можно проводить путем алкилирования с образованием соединений (IV). Условия алкилирования хорошо известны из уровня техники и включают применение алкилгалогенида, тозилата или эквивалента (Y<sup>2</sup>-R<sup>2</sup>, такого как йодметан или 3-гидрокси-3-метилбутил-4-метилбензолсульфонат) в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил или DMF, в присутствии основания, такого как карбонат цезия, при температуре окружающей среды или повышенной температуре (например 60-100°C). Если Y<sup>2</sup> является отличным от йодида, к условиям реакции можно добавить применение йодида калия для повышения скорости реакции. Альтернативные алкилирующие средства, такие как эпоксиды, можно применять для образования соединений формулы (IV), в частности, соединений со структурой (IVa). Подобным образом, соединения (IV) могут быть образованы путем алкилирования соединений (VI) с помощью алкилирующего средства Y<sup>2</sup>-R<sup>1</sup>, или с помощью эпоксидов, или с помощью других подходящих реагентов. В частности, если R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup>, то

соединения (IV) могут быть образованы с помощью последовательных видов алкилирования, исходя из соединений, в которых  $R^1=R^2 = H$ . Если  $R^1$  и  $R^2$  являются различными, данный подход может приводить к получению смесей соединений, которые могут быть разделены с применением известных способов. В качестве альтернативы, можно применять общеизвестную реакцию Мицунобу для превращения соединений (V) или (VI) в (IV) с применением подходящего спирта  $R^2-OH$ . Дополнительное преобразование соединений (IV) с помощью известных способов можно применять для модифицирования  $R^1$ ,  $R^2$ . Например, это может быть расширение цикла эпоксидной группы до оксазолидиноновой группы с помощью известных способов, в том числе раскрытие кольца с помощью аммиака или амина с последующей циклизацией с помощью эквивалента фосгена, такого как трифосген или дисукцинимидилкарбонат. Некоторые соединения формулы (V) и (VI) являются коммерчески доступными или могут быть получены с применением известных способов. Нитросоединения, такие как (IV), (V) и (V), в частности, где  $X_2 = F$ , галоген, алкил, также можно получать путем нитрования с применением известных способов. Соединения (V) также можно получать, как описано на схеме 4. Алкилирующие средства  $Y^2-R^1$ ,  $Y^2-R^2$  являются коммерчески доступными, или их получают, как описано на схеме 6 или с помощью известных способов, таких как тозилрование или мезилирование спирта или превращение спирта в галогенид. Эпоксиды могут быть получены от коммерческих поставщиков или получены с помощью известных способов, таких как окисление алкенов с помощью *m*-CPBA.

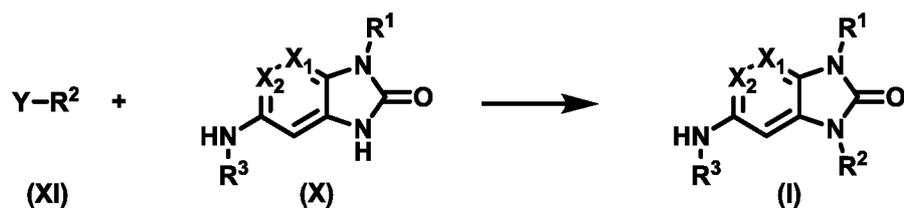
#### Схема 4



где  $Y$  представляет собой галоген, такой как Cl, Br, I, или подходящую альтернативу, такую как OTs, OTf, и  $R^1$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  представляют собой подходящие группы, выбранные из таковых, которые определены ранее.

[00134] Соединения (V) могут быть образованы посредством циклизации диаминосоединений (VII). Возможные условия включают применение бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбоната в ацетонитриле при температуре окружающей среды, однако альтернативные условия для этих вариантов циклизации общеизвестны из уровня техники с применением реагентов, таких как карбонилдиимидазол, трифосген и мочевины. Соединения (VII) могут быть образованы путем проведения реакции соединений (VIII) с подходящим амином  $R^1-NH_2$ . Подходящие условия для таких преобразований включают применение основания (такого как DIPEA) в подходящем растворителе (таком как NMP) при повышенной температуре (такой как  $180^\circ C$ ), хотя специалисту в данной области техники известно множество альтернативных условий для данного класса преобразований, в том числе катализируемые металлом реакции сочетания. В качестве альтернативы, можно применять более реакционноспособные динитросоединения (IX) для получения (VII) посредством вытеснения галогена с последующим восстановлением нитрогруппы, как описано в литературе, например, Freitag *et al*, *Bioorg. Med. Chem.* 2011 p3669-3677. Амины  $R^1-NH_2$  и нитросоединения (IX) и (VIII) можно получать с помощью известных способов или получать от коммерческих поставщиков.

### Схема 5



где Y представляет собой галоген, такой как Cl, Br, I, или подходящую альтернативу, такую как OTf, OTs, и  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  представляют собой подходящие группы, выбранные из таковых, которые определены ранее.

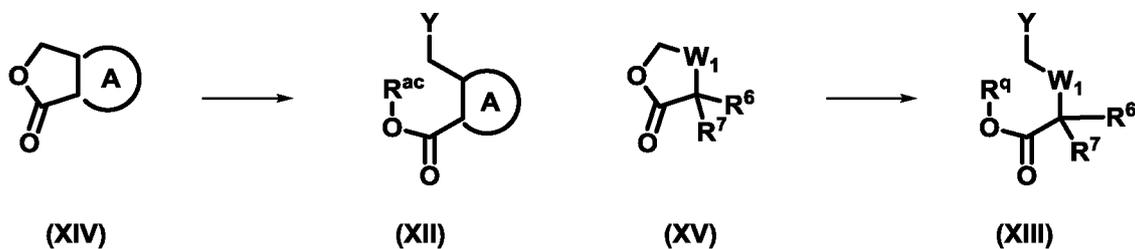
Введение группы  $R^2$  в соединения (X) можно проводить путем алкилирования с применением соединений (XI) с образованием соединений (I), с применением условий, таких как те, что описаны на схеме 3, или других известных из уровня техники.

Подобные реагенты, такие как эпоксиды, также можно применять с образованием соединений (I) из (X). Реакцию Мицунобу, описанную на схеме 3, также можно

применять с образованием определенных соединений (I) из (X) с применением спирта R<sup>2</sup>-ОН. В частности, применение реагента Мицунобу, представляющего собой СМВР (доступный от TCI Chemicals), как описано в *Pure Appl. Chem.* 1999, (71), 6, 1053-1057, может обеспечивать эффективное проведение данной реакции, несмотря на относительно слабую кислотность соединений (X). Как правило, данную реакцию проводят при повышенной температуре (такой как 60-100°C), в подходящем растворителе или смеси растворителей, таких как DMF и THF.

**[00135]** Алкилирование может происходить в желаемых или других положениях, при этом соответствующий выбор условий реакции может модифицировать селективность, и образующиеся региоизомеры могут быть разделимыми путем соответствующего применения известных методик очистки, таких как HPLC, флэш-хроматография и кристаллизация. Соединения (X) можно получать с помощью способов, включающих таковые, описанные на схеме 1. Соединения (XI) могут быть коммерчески доступными, получены, как описано на схеме 6 или с помощью известных способов, таких как тозилрование или мезилирование спирта или превращение спирта в галогенид. Эпоксиды могут быть получены от коммерческих поставщиков или получены с помощью известных способов. Функциональная группа при R<sup>2</sup> может быть скрыта в соединении (XI) с помощью применения защитных групп, которые могут быть удалены на более поздних стадиях в синтезе. Применение защитных групп хорошо известно из уровня техники. Например, вспомогательное вещество по Шолькопфу может применяться в качестве защитной формы аминокислотных производных, как описано в Ma et al *J. Org. Chem.*, 2001, pp 4525–4542.

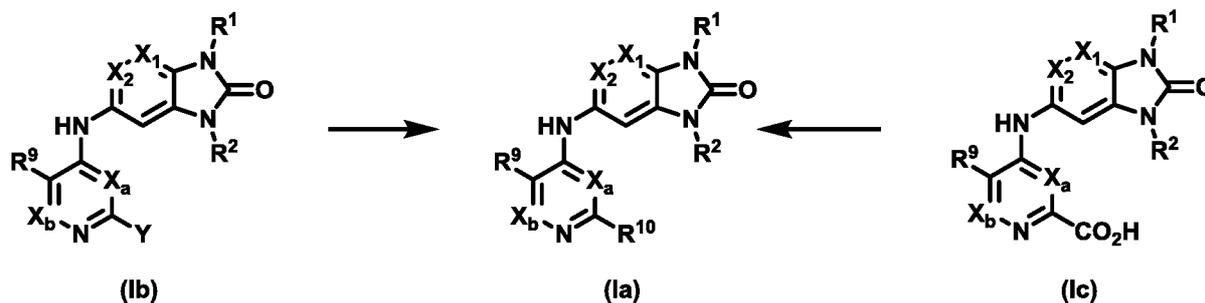
### Схема 6



где Y представляет собой галоген, такой как Br, I, и W<sup>1</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>q</sup>, R<sup>ac</sup> и A представляют собой подходящие группы, выбранные из тех, что определены ранее.

**[00136]** Алкилирующие средства общей формулы (XII) или (XIII) [эквивалентные соединениям (XI) для конкретных групп  $R^2$ ], где  $Y = \text{йод}$ , можно получать с применением условий, аналогичных тем, что указаны в Bartrum *et al*, *Synlett* 2009 p2257-2260, посредством йодтриметилсилан-опосредованного раскрытия кольца лактона (XIV) или (XV) и гашения полученного в результате силилового сложного эфира с помощью спирта  $R_q\text{-OH}$  или  $R_{ac}\text{-OH}$ . В качестве альтернативы, можно применять раскрытие кольца (XIV) или (XV) с помощью спирта, такого как метанол, с образованием сложных эфиров, аналогичных (XII) и (XIII), за исключением случаев, где  $Y = \text{ОН}$ , которые затем можно дополнительно превращать в алкилирующие средства с помощью известных способов. Данный способ проиллюстрирован в WO 2009/097578 A1, **2009**, p. 244-245. (XIV) и (XV) можно получать от коммерческих поставщиков или получать с помощью способов, известных из уровня техники.

### Схема 7



где  $Y$  представляет собой галоген, такой как Cl, Br, I, или подходящую альтернативу, такую как OTf, OTs, и  $R^1, R^2, R^3, R^9, R^{10}, X_1, X_2, X_a, X_b$  представляют собой подходящие группы, выбранные из тех, что определены ранее.

**[00137]** Соединение формулы (I) можно превращать в другое соединение формулы (I) с помощью способов, общеизвестных специалистам в данной области техники. Некоторые примеры этого представлены на данной схеме. Подгруппа соединений формулы (I), представленная формулой (Ia), может быть образована из соединений формулы (Ib) с помощью известных способов, включающих ароматическое нуклеофильное замещение с помощью подходящего амина, или с помощью гетероцикла, содержащего NH (такого как пиперидин или морфолин), или с помощью гетероарила, содержащего NH (такого как пиразол), или с помощью спирта. Такие

реакции, как правило, проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе (таком как DMF, NMP, этанол или ацетонитрил), и при этом можно обеспечивать преимущество вследствие добавления основания (такого как карбонаты цезия или других металлов, DIPEA, триэтиламин или гидрид натрия) и в некоторых случаях путем добавления подходящего металлического катализатора и лиганда. Катализ на металле также можно применять для реакций (Ib) с бороновыми кислотами или сложными эфирами посредством общеизвестной реакции Судзуки, или с другими металлоорганическими соединениями (такими как виды оловоорганических соединений) в подобных реакциях (в том числе реакции Стилла). Кислоты (Ic) можно превращать в соединения формулы (Ia) с применением известных способов, таких как образование амида или сложного эфира. Гетероарилы также могут быть получены из этих соединений (например, образование  $R^{10}$  = оксадиазол путем конденсации (Ic) с амидоксимами в присутствии реагента для реакции сочетания или дегидратации, такого как ТЗР). Процедуры, подобные таковым, описанным в данной схеме, также можно применять для модификации других положений молекул формулы (I), таких как группа  $R^{11}$  в соединениях, предусматривающих подструктуру формулы В, как описано в вариантах осуществления.

### **Биологическая активность**

**[00138]** Биологические анализы, описанные в разделе Примеры в данном документе, можно применять для измерения фармакологических эффектов соединений по настоящему изобретению.

**[00139]** Хотя фармакологические свойства соединений формулы I изменяются при структурном изменении, как ожидалось, установлено, что соединения по настоящему изобретению являются активными в анализах HTRF *in vitro*, описанных в разделе Примеры.

**[00140]** В целом, как проиллюстрировано с помощью данных для соединений примеров в таблице 1a или таблице 1b в анализе HTRF, описанном в разделе Примеры, соединения по настоящему изобретению демонстрируют  $IC_{50}$ , составляющую 5 мкМ или меньше, что соответствует  $pIC_{50}$ , составляющему 5,3 или больше, при этом предпочтительные соединения по настоящему изобретению демонстрируют  $IC_{50}$ ,

составляющую 1 мкМ или меньше, что соответствует  $pIC_{50}$ , составляющему 6,0 или больше.

**[00141]** В клеточном анализе NanoBRET, описанном в данном документе в разделе Примеры, как проиллюстрировано с помощью данных для соединений примеров в таблице 2a или таблице 2b, соединения формулы I, как правило, демонстрируют  $pIC_{50}$ , составляющий 5,0 или больше.

**[00142]** В иммунофлуоресцентном анализе, описанном в данном документе в разделе Примеры, было показано, что определенные соединения по настоящему изобретению обеспечивали разрушение BCL6. Это проиллюстрировано с помощью данных для соединений примеров, показанных в таблице 2c.

**[00143]** В целом, как проиллюстрировано с помощью данных для соединений примеров в таблице 2d, соединения по настоящему изобретению демонстрируют ингибирование пролиферации клеток при испытании в анализе, описанном в данном документе в разделе Примеры.

**[00144]** Для примеров были получены следующие данные.

**Таблица 1a. Первоначально полученные данные из анализа HTRF *in vitro***

Пример	$pIC_{50}$	Пример	$pIC_{50}$
1a	6,48	3c	5,37
1b	6,09	4	5,99
1c	6,05	5	5,99
1d	6,04	6	5,97
1e	6,01	7a	5,97
1f	5,84	7b	5,84
1g	5,82	7c	5,57
1h	5,79	7d	5,50
1i	5,77	8	5,83
1j	5,67	9	5,83
1k	5,63	10a	5,81
1l	5,62	10b	5,71
1m	5,62	10c	5,65
1n	5,61	10d	5,55
1o	5,58	10e	5,52
1p	5,41	10f	5,49
1q	5,49	10g	5,38
1r	5,39	10h	5,33
2a	6,41	11	5,71
2b	6,19	12	5,79
2c	6,10	13	5,75

2d	6,17	14	6,05
3a	6,21	15a	6,56
3b	5,39	20a	6,62

**Таблица 1б. Дополнительно полученные данные из анализа НТRF *in vitro***

Прим	pIC <sub>50</sub>								
1a	6,22	12	5,68	20i	6,17	25h	5,55	35o	6,04
1c	6,08	14	6,29	20j	6,80	25i	5,71	35p	6,15
1f	5,59	15a	6,61	20k	6,11	26a	5,41	35q	6,63
1g	5,95	15b	5,96	20l	6,39	27a	5,86	35r	5,98
1h	5,94	15c	6,22	20m	5,97	27b	6,14	35s	6,16
1i	6,08	15d	6,41	20n	6,42	27c	5,93	35t	6,46
1j	5,78	15e	6,02	20o	6,22	27d	5,70	35u	5,74
1k	5,82	15f	6,00	20p	6,44	27e	5,55	35v	6,70
1l	5,53	15g	5,89	20q	5,87	27f	5,40	35w	5,74
1m	5,47	15h	5,86	20r	6,53	28a	7,06	35x	7,01
1n	5,82	15i	6,75	20s	6,26	28b	6,55	35y	5,70
1o	5,48	15j	5,76	20t	6,51	29a	6,21	35za	6,00
1p	5,56	15k	6,27	21a	7,00	29b	5,88	35zb	6,49
1q	5,45	15l	6,63	21b	7,01	29c	5,38	36a	6,09
1r	5,91	15m	6,08	22a	6,19	29d	5,48	36b	5,99
2a	6,18	15n	6,35	22b	5,65	29e	5,93	36c	5,88
2b	6,10	15o	5,88	22c	5,76	30a	6,09	36d	5,48
2d	5,87	15p	5,82	22d	5,45	30b	5,99	36e	6,22
3a	5,93	15q	6,09	22e	5,88	31a	6,46	36f	6,07
3b	5,35	16a	6,38	22f	5,75	31b	5,73	37a	6,53
3c	5,37	16b	6,31	22g	5,27	32	5,44	37b	6,47
4	5,79	17a	6,27	22h	5,47	33	5,43	38a	5,53
5	6,19	17b	6,21	22i	5,54	34	5,31	39a	6,09
6	6,00	18a	5,90	22l	5,64	35a	7,15	40a	6,49
7a	6,09	18b	5,31	22m	5,52	35b	6,70	41a	6,06
8	6,01	19a	5,83	22n	5,90	35c	6,53	42a	6,60
9	5,97	19b	5,55	23a	6,35	35d	6,48	42b	6,46
10a	5,93	19c	5,45	23b	6,05	35e	6,71	42c	6,56
10b	5,57	19d	5,44	23c	5,99	35f	6,05	42d	6,54
10c	5,69	20a	6,46	23d	5,62	35g	6,12	42e	6,68
10d	5,29	20b	6,01	24a	6,33	35h	6,36	42f	6,58
10e	5,38	20c	6,60	25a	5,58	35i	6,01	42g	6,92
10f	5,48	20d	5,92	25b	5,34	35j	5,76	42h	6,88
10g	5,45	20e	6,09	25c	5,34	35k	6,56	42i	6,85
10h	5,32	20f	5,99	25e	5,37	35l	6,76	42j	6,81
10i	5,81	20g	6,07	25f	5,73	35m	6,81		
11	5,72	20h	6,49	25g	5,34	35n	6,05		

**Таблица 2а. Первоначально полученные данные из клеточного анализа****NanoBRET**

Пример	pIC <sub>50</sub> для клеток NanoBRET
1a	5,45
1b	5,28
4	5,20
15a	5,69

**Таблица 2б. Дополнительно полученные данные из клеточного анализа****NanoBRET**

Пример	pIC <sub>50</sub> для клеток	Пример	pIC <sub>50</sub> для клеток	Пример	pIC <sub>50</sub> для клеток
1a	5,45	17a	5,94	35e	5,88
1b	5,28	17b	5,72	35g	5,65
4	5,20	20c	5,67	35k	5,83
15a	5,75	20j	5,75	35l	5,82
15c	5,69	21a	5,87	35m	6,13
15d	5,89	21b	5,86	35q	5,77
15i	5,66	28a	6,25	35t	5,63
15l	5,88	28b	5,66	35v	5,63
15n	5,74	30a	5,51	35x	5,50

**Таблица 2с. Данные, полученные из иммунофлуоресцентного анализа**

Пример	Анализ в отношении разрушения в SH-DHL4 (PG50)	Пример	Анализ в отношении разрушения в SH-DHL4 (PG50)
20a	7,11	35b	6,35
20e	6,49	35c	6,75
20g	6,29	35d	6,59
20h	6,30	35j	6,43
35a	6,92	36a	6,35

**Таблица 2д. Данные, полученные из анализа в отношении жизнеспособности****клеток**

Пример	Анализ пролиферации клеток в SH-DHL4 (GT)	Пример	Анализ пролиферации клеток в SH-DHL4 (GT)
20a	0,07	35b	1,84

Пример	Анализ пролиферации клеток	Пример	Анализ пролиферации клеток
	в		в
20e	0,35	35c	0,44
20g	0,75	35d	1,13
35a	1,14	35j	0,76

**[00145]** Следующие соединения испытывали, но они не проявили необходимой активности в анализе HTRF, описанном в разделе Примеры:

- 1,3-диметил-5-((3-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 1,3-диметил-5-((5-метилпиримидин-4-ил)амино)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((6-хлор-5-метоксипиримидин-4-ил)амино)-1,3-диметил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 4-((1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил;
- 2-хлор-4-((1-метил-3-(2-морфолиноэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- 2-хлор-4-((3-(2-(диэтиламино)этил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- 1-метил-3-фенэтил-5-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-иламино)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 4-((1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)-2-метилникотинитрил;
- 2-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- 2-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(пиперидин-4-илметил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- 2-хлор-4-((3-(2-гидрокси-3,3-диметилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- 1,3-диметил-5-((5-(трифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

4-((1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)-2-(трифторметил)никотинонитрил;

5-((5-((2-метоксиэтил)амино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)амино)-1,3-диметил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

2-хлор-4-((3-(2-гидрокси-2-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

5-((2-хлор-5-(дифторметил)пиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((2-хлор-3-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((2-хлор-3-(дифторметил)пиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

6-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-метил-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он;

6-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-метил-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он;

6-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-метил-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он;

6-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-метил-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он;

6-((3-хлорпиридин-4-ил)амино)-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-метил-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он;

6-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-метил-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он;

(R)-2-хлор-4-((1-метил-3-((1-метилпирролидин-2-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

5-((3,5-дихлорпиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((6-хлоримидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

2-хлор-4-((3-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((3-((4-цианотетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(пиперидин-3-илметил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

4-((3-(азетидин-2-илметил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)-2-хлорникотинонитрил;

2-хлор-4-((3-((3,3-диметилциклобутил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

5-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3,5-дигидрокси-3-метилпентил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

трет-бутил-3-((6-((2-хлор-3-цианопиридин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат;

(S)-2-хлор-4-((3-((1-(циклопропилметил)пирролидин-2-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((3-((2,2-диметилтетрагидрофуран-3-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил.

**[00146]** В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представляют собой соединения формулы I, определенные выше в данном документе, при условии, что соединение является отличным от одного из соединений, перечисленных в предыдущем абзаце.

#### **Фармацевтические композиции**

**[00147]** В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по настоящему изобретению, определенное выше в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

**[00148]** Композиции по настоящему изобретению могут быть представлены в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, пастилок, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или настоек), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных

растворов или суспензий), для введения посредством ингаляции (например, в виде тонко измельченного порошка или жидкого аэрозоля), для введения посредством инсуффляции (например, в виде тонко измельченного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного, внутривентриального или внутримышечного введения доз или в виде суппозитория для введения доз ректальным способом).

**[00149]** Композиции по настоящему изобретению можно получать с помощью традиционных процедур с применением традиционных фармацевтических вспомогательных веществ, общеизвестных из уровня техники. Таким образом, композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, одно или несколько из красителей, подсластителей, ароматизаторов и/или консервантов.

**[00150]** Эффективное количество соединения по настоящему изобретению для применения в терапии представляет собой количество, достаточное для лечения или предупреждения пролиферативного состояния, упомянутого в данном документе, замедления его развития и/или подавления симптомов, связанных с состоянием.

**[00151]** Количество активного ингредиента, которое объединяют с одним или несколькими вспомогательными веществами для получения единичной лекарственной формы, необходимо будет изменять в зависимости от индивидуума, лечение которого осуществляют, и конкретного пути введения. Например, состав, предназначенный для перорального введения людям, как правило, будет содержать, например, от 0,5 мг до 0,5 г активного вещества (в более подходящем случае от 0,5 до 100 мг, например, от 1 до 30 мг), смешанного с подходящим и допустимым количеством вспомогательных веществ, которое может изменяться от приблизительно 5 до приблизительно 98 процентов по весу всей композиции.

**[00152]** Величина дозы соединения формулы I для терапевтических или профилактических целей, разумеется, будет изменяться в зависимости от природы и тяжести состояний, возраста и пола животного или пациента и пути введения в соответствии с общеизвестными основами медицины.

**[00153]** При применении соединения по настоящему изобретению для терапевтических или профилактических целей его, как правило, будут вводить таким образом, чтобы обеспечивать суточную дозу в диапазоне, например, от 0,1 мг/кг до 75 мг/кг веса тела, обеспечиваемую в случае необходимости в виде разделенных доз. В общем случае более низкие дозы будут вводить при использовании парентерального пути. Таким образом, например, для внутривенного или внутривнутрибрюшинного введения, как правило, будут применять дозу в диапазоне, например, от 0,1 мг/кг до 30 мг/кг веса тела. Аналогично, для введения путем ингаляции будут применять дозу в диапазоне, например, от 0,05 мг/кг до 25 мг/кг веса тела. Пероральное введение также может быть подходящим, в частности, при применении в виде таблетки. Как правило, стандартные лекарственные формы будут содержать от приблизительно 0,5 мг до 0,5 г соединения по настоящему изобретению.

#### **Варианты применения и нанесения в терапевтических целях**

**[00154]** В настоящем изобретении предусмотрены соединения, которые выполняют функцию ингибиторов BCL6.

**[00155]** Следовательно, в настоящем изобретении предусмотрен способ подавления активности BCL6 *in vitro* или *in vivo*, при этом указанный способ предусматривает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе.

**[00156]** В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения заболевания или нарушения, в которое вовлечена активность BCL6, у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом указанный способ предусматривает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата или фармацевтической композиции, определенных в данном документе.

**[00157]** В настоящем изобретении предусмотрен способ подавления пролиферации клеток *in vitro* или *in vivo*, при этом указанный способ предусматривает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе.

**[00158]** В настоящем изобретении предусмотрен способ лечения пролиферативного нарушения у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом указанный способ предусматривает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата или фармацевтической композиции, определенных в данном документе.

**[00159]** В настоящем изобретении предусмотрен способ лечения рака у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом указанный способ предусматривает введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата или фармацевтической композиции, определенных в данном документе.

**[00160]** В настоящем изобретении предусмотрены соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват или фармацевтическая композиция, определенные в данном документе, для применения в терапии.

**[00161]** В настоящем изобретении предусмотрены соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват или фармацевтическая композиция, определенные в данном документе, для применения в лечении пролиферативного состояния.

**[00162]** В настоящем изобретении предусмотрены соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват или фармацевтическая композиция, определенные в данном документе, для применения в лечении рака. В конкретном варианте осуществления рак представляет собой рак у человека.

**[00163]** В настоящем изобретении предусмотрены соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, определенные в данном документе, для применения в подавлении активности BCL6 (т. е. в подавлении транскрипционной репрессии BCL6 и/или связывания корепрессора).

**[00164]** Было обнаружено, что некоторые соединения по настоящему изобретению связываются с BCL6 и инициируют разрушение BCL6. Таким образом, в настоящем изобретении также предусмотрены соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, определенные в данном документе, для применения в разрушении BCL6.

**[00165]** В настоящем изобретении предусмотрены соединение или его

фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, определенные в данном документе, для применения в лечении заболевания или нарушения, в которые вовлечена активность BCL6.

**[00166]** В настоящем изобретении предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения пролиферативного состояния.

**[00167]** В настоящем изобретении предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака. Соответственно, лекарственный препарат предназначен для применения в лечении видов рака человека.

**[00168]** В настоящем изобретении предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для подавления активности BCL6 (т. е. в подавлении транскрипционной репрессии BCL6 и/или связывания корепрессора).

**[00169]** В настоящем изобретении предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для разрушения BCL6.

**[00170]** В настоящем изобретении предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата, определенных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, в которые вовлечена активность BCL6.

**[00171]** Термины "пролиферативное нарушение" и "пролиферативное состояние" используют взаимозаменяемо в данном документе, и они относятся к нежелательной или неконтролируемой клеточной пролиферации избыточных или атипичных клеток, которая является нежелательной, такой как неопластический или гиперпластический рост либо *in vitro*, либо *in vivo*. Примеры пролиферативных состояний включают без ограничения предраковую или злокачественную клеточную пролиферацию, в том числе без ограничения злокачественные новообразования и опухоли, виды рака (в том числе

рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)) и виды плоскоклеточной карциномы (SCC) (в том числе SCC головы и шеи, пищевода, легкого и яичника), виды лейкоза (в том числе острый лимфобластный лейкоз (ALL) и хронический миелоидный лейкоз (CML)), виды лимфомы (в том числе острый лимфобластный лейкоз (ALL) и хронический миелоидный лейкоз (CML)), псориаз, заболевания костей, фибропролиферативные нарушения (например, соединительных тканей) и атеросклероз. Можно обрабатывать клетки любого типа, в том числе без ограничения клетки лимфатической системы, крови, легкого, толстой кишки, молочной железы, яичника, предстательной железы, печени, поджелудочной железы, головного мозга и кожи.

**[00172]** Противораковый эффект может возникать вследствие одного или нескольких механизмов, включая без ограничения регуляцию пролиферации клеток, подавление ангиогенеза (образования новых кровеносных сосудов), подавление метастазирования (распространения опухоли от места ее происхождения), подавление инвазии (распространения опухолевых клеток в соседние нормальные структуры), стимулирование апоптоза (запрограммированной гибели клеток).

**[00173]** Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, представляющие собой ингибитор BCL6, обладают потенциальными видами терапевтического применения в ряде болезненных состояний, опосредованных BCL6. Экспрессия BCL6 была связана с различными видами лимфомы (Wagner et al., British J Haematology, 2010, 152, 3-12). BCL6 вовлечен в хромосомные транслокации при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (DLBCL), и сообщается, что ингибиторы BCL6 уничтожают клетки DLBCL (Cerchiatti et al., Cancer Cell, 2010, 17, 400-411), клетки первичной низкодифференцированной фолликулярной лимфомы (Cardenas et al., Clin Cancer Res, 2017, 23(4), 885-893) и клетки лимфомы Беркитта (Polo et al., Nat Med, 2004, 10, 1329-1335). BCL6 необходим для образования фолликулярных хелперных Т-клеток (Hatzl et al., J Exp Med, 2015, 212(4), 539-553), что повышает вероятность того, что ингибиторы BCL6 могут применяться для лечения ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы (AITL), при которой сильно экспрессируется BCL6 (Cortes & Palomero, Curr Opin Hematol, 2016, 23, 434-443).

**[00174]** BCL6 также вовлечен в клетки лейкоза, которые приобрели устойчивость к ингибиторам тирозинкиназы (TKI). TKI, как правило, не способны уничтожить

клетки, вызывающие лейкоз, что часто может вызывать рецидив лейкоза после начальной стадии лечения. BCL6 был идентифицирован как важный компонент пути лекарственной устойчивости TKI как в случае Ph<sup>+</sup> острого лимфобластного лейкоза (ALL) (Duy et al., *Nature*, 2011, 473, 384-388), так и в случае Ph<sup>+</sup> хронического миелоидного лейкоза (CML) (Hurtz et al., *J Exp Med*, 2011, 208(11), 2163-2174). Следовательно, ингибиторы BCL6 могут применяться для лечения ALL и CML в комбинации с TKI.

**[00175]** Кроме того, солидные опухоли, отличные от гемобластоза, можно лечить с помощью ингибитора BCL6. BCL6 амплифицируется в примерно 50% опухолей рака молочной железы и экспрессируется во многих клеточных линиях рака молочной железы, в том числе в клеточных линиях тройного отрицательного рака молочной железы (Walker et al., *Oncogene*, 2015, 34, 1073-1082). BCL6 также важен для выживания и пролиферации клеток немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), в основном из-за репрессии генов, участвующих в репарации повреждений ДНК (Marullo et al., *Proc 107<sup>th</sup> Annual Meeting AACR*, 2016, Abstract nr 1271 и Deb et al., *Cancer Res.*, 2017, Apr. 4, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3052). Амплификация BCL6 также может быть распространенной в видах плоскоклеточной карциномы (SCC) (в том числе SCC головы и шеи, пищевода, легкого и яичника). Кроме того, недавно сообщалось, что ингибирование BCL6 является подходящей терапевтической мишенью для глиомы и глиобластомы (Xu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*, 2017, 114(15), 3981-3986).

**[00176]** В соответствии с дополнительным аспектом описания, предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении видов гемобластоза, таких как виды лимфомы (в том числе диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы Беркитта (BL) и ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы (AITL)), видов лейкоза (в том числе острого лимфобластного лейкоза (ALL) и хронического миелоидного лейкоза (CML)), и множественной миеломы, и солидных опухолей (в том числе глиомы, рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), и видов плоскоклеточной карциномы (SCC) (в том числе SCC головы и шеи, пищевода, легкого и яичника)).

**[00177]** В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания, предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,

определенные выше в данном документе, для применения в лечении видов лимфомы, в том числе DLBCL, FL, BL и AITL.

**[00178]** В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания, предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении DLBCL и FL.

**[00179]** В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания, предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении видов лейкоза, в том числе ALL и CML.

**[00180]** В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания, предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении солидных опухолей, в том числе глиомы, рака молочной железы, NSCLC и SCC.

**[00181]** В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания, предусмотрен способ лечения видов гемобластоза, таких как виды лимфомы (в том числе DLBCL, FL, BL и AITL), виды лейкоза (в том числе ALL и CML), и множественная миелома, и солидных опухолей (в том числе глиомы, рака молочной железы, NSCLC и SCC (в том числе SCC головы и шеи, пищевода, легкого и яичника)), у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

**[00182]** В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания, предусмотрен способ лечения видов лимфомы, в том числе DLBCL, FL, BL и AITL, у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

**[00183]** В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания, предусмотрен способ лечения DLBCL и FL у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

**[00184]** В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания, предусмотрен способ лечения видов лейкоза, в том числе ALL и CML, у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

**[00185]** В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания, предусмотрен способ лечения солидных опухолей (в том числе глиомы, рака молочной железы, NSCLC и SCC (в том числе SCC головы и шеи, пищевода, легкого и яичника)) у теплокровного животного, такого как человек, нуждающегося в таком лечении, который предусматривает введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

**[00186]** В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания, предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении видов гемобластоза, таких как виды лимфомы (в том числе DLBCL, FL, BL и AITL), виды лейкоза (в том числе ALL и CML) и множественная миелома, и солидных опухолей (в том числе глиомы, рака молочной железы, NSCLC и SCC (в том числе SCC головы и шеи, пищевода, легкого и яичника)).

**[00187]** В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания, предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении видов лимфомы, в том числе DLBCL, FL, BL и AITL.

**[00188]** В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания, предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении DLBCL и FL.

**[00189]** В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания, предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении

лекарственного препарата для применения в лечении видов лейкоза, в том числе ALL и CML.

**[00190]** В соответствии с дополнительным признаком данного аспекта описания, предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении солидных опухолей (в том числе глиомы, рака молочной железы, NSCLC и SCC (в том числе SCC головы и шеи, пищевода, легкого и яичника)).

**[00191]** Следует понимать, что оговорки, изложенные в отношении соединений формулы I, определенных выше в данном документе, исключают определенные соединения *per se*, но применение данных соединений в любом из вариантов терапевтического применения, способов и/или комбинаций видов терапии, определенных в данном документе, по-прежнему охватывается настоящим изобретением.

### **Пути введения**

**[00192]** Соединения по настоящему изобретению или фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, можно вводить субъекту посредством любого подходящего пути введения либо системно, либо периферически, либо местно (т. е. в месте желаемого действия).

**[00193]** Пути введения включают без ограничения пероральный (например, прием внутрь); буккальный; подъязычный; трансдермальный (в том числе, например, с помощью пластыря, лейкопластыря и т. д.); чресслизистый (в том числе, например, с помощью пластыря, лейкопластыря и т. д.); интраназальный (например, с помощью назального спрея); глазной (например, с помощью глазных капель); легочный (например, с помощью ингаляционной или инсуффляционной терапии с применением, например, аэрозоля, например, через рот или нос); ректальный (например, с помощью суппозитория или клизмы); вагинальный (например, с помощью вагинального суппозитория); парентеральный, например, путем инъекции, в том числе подкожной, интрадермальной, внутримышечной, внутривенной, внутриартериальной, внутрисердечной, интратекальной, интраспинальной, интракапсулярной,

подкапсулярной, интраорбитальной, внутрибрюшинной, внутритрахеальной, внутрисуставной, внутрисуставной, субарахноидальной и интрастеральной; путем имплантации депо или резервуара, например, подкожно или внутримышечно.

### **Комбинированные виды терапии**

**[00194]** Антипролиферативное лечение, определенное выше в данном документе, может применяться в качестве монотерапии или может включать, в дополнение к соединению по настоящему изобретению, традиционное оперативное вмешательство, или лучевую терапию, или химиотерапию. Такая химиотерапия может включать применение одной или нескольких из следующих категорий противоопухолевых средств:

(i) другие антипролиферативные/antineoplastические лекарственные средства и их комбинации, применяемые в лекарственной терапии злокачественных опухолей, такие как алкилирующие средства (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин, циклофосфамид, азотистый иприт, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, темозоламид и нитрозомочевина); антиметаболиты (например, гемцитабин и антифолаты, такие как фторпиримидины, такие как 5-фторурацил и тегафур, ралтитрексед, метотрексат, цитозина арабинозид и гидроксимочевина); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, такие как адриамицин, блеомицин, доксорубицин, дауномицин, эпирубицин, идарубицин, митомицин-С, дактиномицин и митрамицин); антимитотические средства (например, алкалоиды барвинка, такие как винкристин, винбластин, виндезин и винорелбин, и таксоиды, такие как таксол и таксотер, и ингибиторы polo-подобной киназы); а также ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие как этопозид и тенипозид, амсакрин, топотекан и камптотецин);

(ii) цитостатические средства, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, фулвестрант, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и йодоксифен), антиандрогены (например, бикалутамид, флутамид, нилутамид и ципротерона ацетат), антагонисты LHRH или агонисты LHRH (например, гозерелин, лейпрорелин и бусерелин), стероидные гормоны, в том числе прогестогены (например, мегестрола ацетат) и кортикостероиды (например, дексаметазон, преднизон и преднизолон), ингибиторы

ароматазы (например, анастрозол, летрозол, ворозол и эксеместан) и ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы, такие как финастерид;

(iii) противоинвазивные средства [например, ингибиторы семейства c-Src киназ, такие как 4-(6-хлор-2,3-метилendioксианилино)-7-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]-5-тетрагидропиран-4-илоксихиназолин (AZD0530; международная заявка на патент WO 01/94341), *N*-(2-хлор-6-метилфенил)-2-{6-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилпиримидин-4-иламино}тиазол-5-карбоксамид (дазатиниб, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) и босутиниб (SKI-606), и ингибиторы металлопротеиназ, такие как маримастат, ингибиторы, воздействующие на функцию рецептора урокиназного активатора плазминогена, или антитела к гепараназе];

(iv) ингибиторы, воздействующие на функцию фактора роста: например, такие ингибиторы включают антитела к фактору роста и антитела к рецептору фактора роста (например, антитело к erbB2, представляющее собой трастузумаб [Herceptin™], антитело к EGFR, представляющее собой панитумумаб, антитело к erbB1, представляющее собой цетуксимаб [эрбитукс, C225], и любые антитела к фактору роста или рецептору фактора роста, раскрытые Stern *et al.* (Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29); такие ингибиторы также включают ингибиторы тирозинкиназы, например ингибиторы семейства эпидермального фактора роста (например, ингибиторы тирозинкиназ семейства EGFR, такие как *N*-(3-хлор-4-фторфенил)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин-4-амин (гефитиниб, ZD1839), *N*-(3-этинилфенил)-6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин (эрлотиниб, OSI-774) и 6-акриламидо-*N*-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(3-морфолинопропокси)-хиназолин-4-амин (CI 1033), ингибиторы тирозинкиназы erbB2, такие как лапатиниб); ингибиторы семейства фактора роста гепатоцитов; ингибиторы семейства инсулинового фактора роста; ингибиторы семейства тромбоцитарного фактора роста, такие как иматиниб и/или нилотиниб (AMN107); ингибиторы серин/треонин киназ (например, ингибиторы передачи сигнала Ras/Raf, такие как ингибиторы фарнезилтрансферазы, например сорафениб (BAY 43-9006), типифарниб (R115777) и лонафарниб (SCH66336)), ингибиторы передачи сигнала в клетке посредством MEK-и/или АКТ-киназ, ингибиторы c-kit, ингибиторы abl-киназы, ингибиторы PI3-киназы, ингибиторы Plt3-киназы, ингибиторы CSF-1R-киназы, ингибиторы киназы рецептора IGF (инсулиноподобного фактора роста); ингибиторы аврора-киназы (например,

AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 и AX39459) и ингибиторы циклин-зависимой киназы, такие как ингибиторы CDK2 и/или CDK4;

(v) антиангиогенные средства, такие как антиангиогенные средства, которые ингибируют эффекты фактора роста эндотелия сосудов, [например, антитело к фактору роста эндотелия сосудов, представляющее собой бевацизумаб (Avastin™), и, например, ингибитор тирозинкиназы VEGF-рецептора, такой как вандетаниб (ZD6474), ваталаниб (PTK787), сунитиниб (SU11248), акситиниб (AG-013736), пазопаниб (GW 786034) и 4-(4-фтор-2-метилиндол-5-илокси)-6-метокси-7-(3-пирролидин-1-илпропокси)хиназолин (AZD2171; пример 240 в WO 00/47212), соединения, такие как соединения, раскрытые в международных заявках на патент WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 и WO 98/13354, и соединения, которые действуют путем других механизмов (например, линомид, ингибиторы функции интегрин  $\alpha v \beta 3$  и ангиостатин)];

(vi) средства, повреждающие сосуды, такие как комбретастин A4, и соединения, раскрытые в международных заявках на патент WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 и WO 02/08213;

(vii) антагонист рецептора эндотелина, например зиботентан (ZD4054) или атрасентан;

(viii) средства для антисмысловой терапии, например средства для антисмысловой терапии, которые направлены на мишени, перечисленные выше, такие как ISIS 2503, антисмысловой олигонуклеотид к *gas*;

(ix) подходы с применением генной терапии, в том числе, например, подходы с использованием замены аберрантных генов, таких как аберрантный p53 или аберрантный BRCA1 или BRCA2, подходы, основанные на GDEPT (направленная на гены ферментно-опосредованная пролекарственная терапия), такие как подходы с применением цитозиндезаминазы, тимидинкиназы или фермента, представляющего собой бактериальную нитроредуктазу, и подходы, направленные на улучшение переносимости пациентом химиотерапии или лучевой терапии, такие как терапия, направленная на гены, обуславливающие резистентность к нескольким лекарственным средствам; и

(x) подходы, связанные с иммунотерапией, включающие, например, *ex-vivo* и *in-vivo* подходы к повышению иммуногенности опухолевых клеток пациента, такие как трансфекция последовательностями цитокинов, таких как интерлейкин-2, интерлейкин-

4 или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, подходы, направленные на снижение Т-клеточной анергии, подходы с применением трансфицированных иммунных клеток, таких как дендритные клетки, трансфицированные последовательностями цитокинов, подходы с применением опухолевых клеточных линий, трансфицированных последовательностями цитокинов, и подходы с применением антиидиотипических антител.

**[00195]** В конкретном варианте осуществления антипролиферативное лечение, определенное выше в данном документе, может включать, в дополнение к соединению по настоящему изобретению, традиционные хирургическое вмешательство, или лучевую терапию, или химиотерапию, где химиотерапия может включать одно или несколько противоопухолевых средств, выбранных из прокарбазина, кармустина, ломустина, иринотекана, темозоломида, цисплатина, карбоплатина, метотрексата, этопозиды, циклофосфида, ифосфида и винкристина.

**[00196]** В другом конкретном варианте осуществления антипролиферативное лечение, определенное выше в данном документе, может включать, в дополнение к соединению по настоящему изобретению, традиционные хирургическое вмешательство, или лучевую терапию, или химиотерапию, где химиотерапия может включать одно или несколько химиотерапевтических средств, выбранных из ингибитора семейства BCL-2 (например, венетоклакс и/или навитоклакс), ингибитора ВТК (например, ибрутиниб, акалабрутиниб, тирабрутиниб (ONO/GS-4059), BGB-3111, или спебрутиниба (CC-292), или ингибитора TNF (например, леналидомида).

**[00197]** Такое совместное лечение может быть достигнуто путем одновременного, последовательного или раздельного введения доз отдельных компонентов, входящих в лечение. В таких комбинированных продуктах применяют соединения по настоящему изобретению в пределах диапазона доз, описанного выше в данном документе, и другое фармацевтически активное средство в пределах его утвержденного диапазона доз.

**[00198]** В соответствии с данным аспектом настоящего изобретения, предусмотрена комбинация для применения в лечении рака (например, рака, включающего солидную опухоль), содержащая соединение по настоящему изобретению, определенное выше в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, и другое противоопухолевое средство.

**[00199]** В соответствии с данным аспектом настоящего изобретения, предусмотрена комбинация для применения в лечении пролиферативного состояния, такого как рак (например, рак, включающий солидную опухоль), содержащая соединение по настоящему изобретению, определенное выше в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, и какое-либо из противоопухолевых средств, перечисленных выше в данном документе.

**[00200]** В соответствии с данным аспектом настоящего изобретения, предусмотрена комбинация для применения в лечении рака, содержащая соединение по настоящему изобретению, определенное выше в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, и ингибитор тирозинкиназы.

**[00201]** В соответствии с данным аспектом настоящего изобретения, предусмотрена комбинация для применения в лечении лейкоза (такого как ALL или CML), содержащая соединение по настоящему изобретению, определенное выше в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, и ингибитор тирозинкиназы.

**[00202]** В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват для применения в лечении рака в комбинации с другим противораковым средством, необязательно выбранным из средств, перечисленных выше в данном документе.

**[00203]** В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват для применения в лечении рака в комбинации с ингибитором тирозинкиназы, необязательно выбранным из средств, перечисленных выше в данном документе.

**[00204]** В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват для применения в лечении лейкоза (такого как ALL или CML) в комбинации с ингибитором тирозинкиназы, необязательно выбранным из средств, перечисленных выше в данном документе.

**[00205]** В данном документе, где используют термин "комбинация", следует понимать, что это означает одновременное, раздельное или последовательное введение. В одном

аспекте настоящего изобретения "комбинация" означает одновременное введение. В другом аспекте настоящего изобретения "комбинация" означает раздельное введение. В дополнительном аспекте настоящего изобретения "комбинация" означает последовательное введение. Если введение является последовательным или раздельным, то задержка при введении второго компонента не должна быть такой, чтобы терялся положительный эффект комбинации.

**[00206]** В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения, предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват в комбинации с противоопухолевым средством (необязательно выбранным из средств, перечисленных выше в данном документе), в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

## **ПРИМЕРЫ**

### Сокращения

APCI	химическая ионизация при атмосферном давлении
AcOH	уксусная кислота
водн.	водный
br	широкий (в ЯМР-спектре)
n-BuLi	n-бутиллитий
конц.	концентрированный
d	дублет (в ЯМР-спектре)
dba	дибензилиденацетон
DCM	дихлорметан
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMA	диметилацетамид
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
ESI	ионизация электрораспылением
Et <sub>2</sub> O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат

EtOH	этанол
ч.	час(-ы)
NATU	N-оксид N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметиле]-N-метилметанаминий-гексафторфосфата
Hex	гексан
HPLC	Высокоэффективная жидкостная хроматография
HRMS	масс-спектрометрия высокого разрешения
IPA	изопропиловый спирт
KOAc	ацетат калия
KP-Sil	Biotage KP-Sil (50 мкм силикагель с зернами неправильной формы)
LCMS	жидкостная хроматография и масс-спектрометрия
m-CPBA	3-хлорпербензойная кислота
MeOH	метанол
MeCN	ацетонитрил
MS	масс-спектрометрия
Ms	мезил(метансульфонил)
m	мультиплет (в ЯМР-спектре)
МГц	мегагерц
мин.	минута(-ы)
мин.	минута(-ы)
мл	миллилитр(-ы)
MP	макропористый полистирол (твердая подложка для полимер-связанных реагентов, таких как MP-карбонат от Biotage)
масса/заряд	соотношение массы и заряда
NMP	N-метилпирролидинон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
NOESY	спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера
Pd/C	палладий на активированном угле
PL-HCO <sub>3</sub>	гидрокарбонат на подложке из полистирола (реагент на подложке из твердого вещества)
ppm	части на миллион
q	квартет (в ЯМР-спектре)
quin.	квинтет (в ЯМР-спектре)

Rt	время удерживания (в LCMS)
к. т.	комнатная температура
s	синглет (в ЯМР-спектре)
нас.	насыщенный
SCX-2	сильный катионный обмен (например, SCX-2 колонки от Isolute®)
sex.	секстет (в ЯМР-спектре)
Si-DMT	связанный диоксидом кремния эквивалент 2,4,6-тримеркаптотриазина, коммерчески доступный, например, от Silicycle или Biotage. Также известный как Si-TMT
t	триплет (в ЯМР-спектре)
TBAF	тетрабутиламмония фторид
TEA	триэтиламин
Tf	трифлат(трифторметансульфонат)
TFA	трифторуксусная кислота
TFE	2,2,2-трифторэтанол
THF	тетрагидрофуран
T3P	пропилфосфоновый ангидрид
Ts	тозил(4-толуолсульфонил)
мкл	микролитры
Xantphos 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен	

### Способы анализа: LCMS

#### *Способ T2*

**[00207]** Анализ LC/MS и HRMS проводили на системе HPLC серии 1200 от Agilent и детекторе на диодной матрице, соединенном с времяпролетным масс-спектрометром 6210 с двойным многорежимным источником APCI/ESI. Аналитическое разделение проводили при 40°C на колонке для флэш-хроматографии от Merck Chromolith (RP-18e, 25 x 2 мм) с применением скорости потока 1,5 мл/мин. при 2-минутном градиентном элюировании с обнаружением при 254 нм. Подвижная фаза представляла собой смесь метанола (растворитель А) и воды (растворитель В), при этом оба содержат муравьиную кислоту при 0,1%. Градиентное элюирование было следующим: от 5:95 (А/В) до 100:0 (А/В) в течение 1,25 мин., 100:0 (А/В) в течение 0,5 мин. и затем

возвращение обратно к 5:95 (A/B) в течение 0,05 мин., окончательно 5:95 (A/B) в течение 0,2 мин.

#### *Способ T4*

**[00208]** Подобно способу T2, за исключением 30°C, с применением скорости потока 0,75 мл/мин. при 4-минутном градиентном элюировании следующим образом: от 5:95 (A/B) до 100:0 (A/B) в течение 2,5 мин., 100:0 (A/B) в течение 1 мин. и затем возвращение обратно к 5:95 (A/B) в течение 0,1 мин., окончательно 5:95 (A/B) в течение 0,4 мин.

#### *Способ X2*

**[00209]** Анализ LC/MS и HRMS проводили на системе Acquity UPLC от Waters и детекторе на диодной матрице, соединенном с масс-спектрометром G2 QToF от Waters, который оснащен многорежимным источником ESI/APCI. Аналитическое разделение проводили при 30°C на колонке Phenomenex Kinetex C18 (30 x 2,1 мм, 2,6 мкм, 100A) с применением скорости потока 0,5 мл/мин. при 2-минутном градиентном элюировании с обнаружением при 254 нм. Подвижная фаза представляла собой смесь метанола (растворитель A) и воды (растворитель B), при этом оба содержат муравьиную кислоту при 0,1%. Градиентное элюирование было следующим: от 10:90 (A/B) до 90:10 (A/B) в течение 1,25 мин., 90:10 (A/B) в течение 0,5 мин. и затем возвращение обратно к 10:90 (A/B) в течение 0,15 мин., окончательно 10:90 (A/B) в течение 0,1 мин.

#### *Способ X4*

**[00210]** Подобно способу X2, за исключением применения скорости потока 0,3 мл/мин. при 4-минутном градиентном элюировании следующим образом: от 10:90 (A/B) до 90:10 (A/B) в течение 3 мин., 90:10 (A/B) в течение 0,5 мин. и затем возвращение обратно к 10:90 (A/B) в течение 0,3 мин., окончательно 10:90 (A/B) в течение 0,2 мин.

#### Способы анализа: ЯМР

**[00211]** ЯМР-данные собирали на спектрометре Bruker Avance 500, который оснащен 5 мм ВВО/QNP датчиком, или на спектрометре Bruker Avance Neo 600, который оснащен 5 мм TCI Cryo-Probe.  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектры относились к внутреннему дейтерированному

растворителю. Все ЯМР-данные получали при температуре 298 К. Все данные получали и обрабатывали с применением Bruker Topspin 2.1 или Bruker Topspin 4.

**[00212]**  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр получали с применением стандартной последовательности импульсов 1D zg30 от Bruker с помощью 16 сканирований. Ширина полосы качания составляла 20,5 ppm, и FID содержал 64k пространственно-временные точки данных.

**[00213]** Как широко известно из уровня техники, в определенных случаях способные к обмену (OH, NH) протоны не наблюдаются в ЯМР-спектре вследствие обмена с дейтерием (например, в метанол-*d*<sub>4</sub>) или являются очень широкими и не явно наблюдаются вследствие быстрого обмена (например, с остаточной водой в хлороформ-*d*). В определенных растворителях, таких как ацетон-*d*<sub>6</sub>, может возникнуть более медленный обмен, приводя в результате к сниженным интегралам для этих протонов.

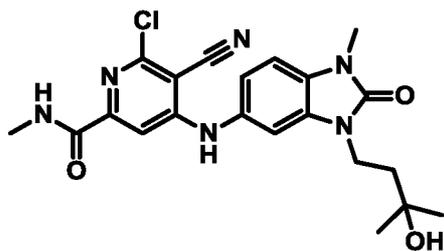
#### Способы очистки

**[00214]** Если в тексте не описано иное, HPLC-очистку проводили на системе Agilent 6120 MS-Prep LC с применением колонки ACE 5 C18-PFP 250 x 21,2 мм с применением 15 мин. градиента вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты) – например, 10-100%, 40-100%, 60-100% или 55-80%, при скорости потока 20 мл в минуту. Альтернативные размеры колонки и скорости потока применяли в зависимости от степени очистки, выбранной из ACE 5 C18-PFP 250 x 10 мм (скорость потока 5 мл в минуту) или ACE 5 C18-PFP 250 x 30 мм (скорость потока 40 мл в минуту).

**[00215]** Колоночную флэш-хроматографию проводили с применением заполненных колонок SNAP KP-Sil от Biotage<sup>TM</sup>. Обратенно-фазовую хроматографию проводили с применением колонки SNAP Ultra C18 12 г или 30 г от Biotage<sup>TM</sup>, с применением градиента вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты).

#### Примеры соединений

**Пример 1a:** 6-хлор-5-циано-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид

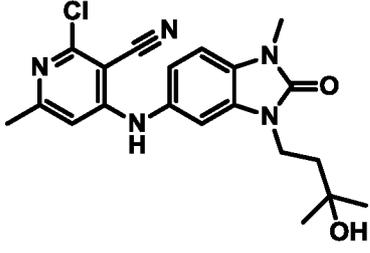
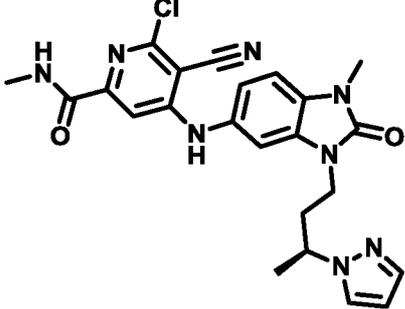


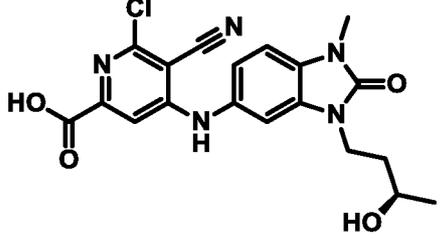
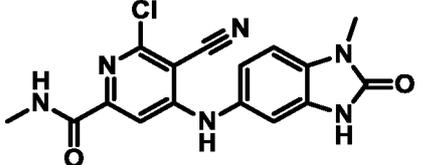
**[00216]** Смесь 4,6-дихлор-5-циано-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид (промежуточное соединение E1, 9 мг, 0,039 ммоль), 5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-она (промежуточное соединение A1, 10 мг, 0,04 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (10 мкл, 0,057 ммоль) в NMP (0,5 мл) нагревали в микроволновой печи до 80°C в течение 30 минут. Разбавляли с помощью DMSO:MeCN 2:1 (0,5 мл) и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка ACE 5 C18-PFP (5 мкм, 250x30 мм), с 15-минутным градиентным элюированием от 60:40 до 0:100 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты) при скорости потока 40 мл/мин.) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг) в виде желтого твердого вещества. LCMS (Способ X4) Rt 2,49мин; масса/заряд 465,1416 предполагается 465,1418 для C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, хлороформ-d) δ 7,82 (br q, J=5,0 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,10 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,01 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,93 (dd, J=1,9, 8,2 Гц, 1H), 4,04 (t, J=7,3 Гц, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,99 (d, J=5,4 Гц, 3H), 1,94 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,61 (br s, 1H), 1,29 (s, 6H).

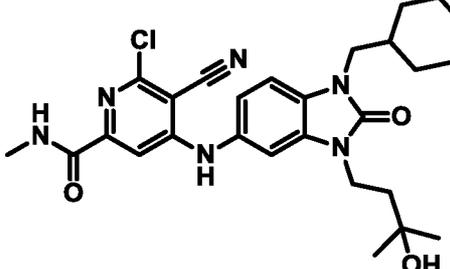
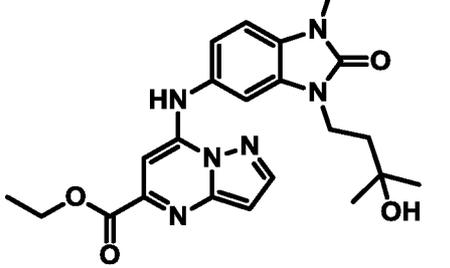
**[00217]** Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 1a, начиная с промежуточного соединения, показанного в таблице 3. Для примеров 1b, 1e, 1i, 1j, 1k, 1n и 1o применяли температуру 120°C. Для примера 1l применяли температуру 140°C. Для примеров 1m и 1q применяли температуру 180°C.

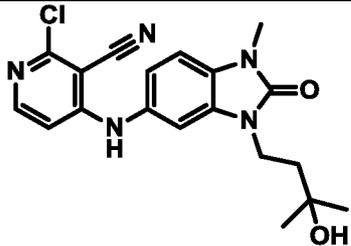
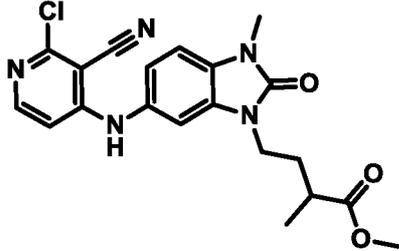
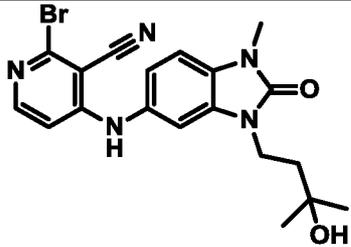
Таблица 3 – соединения, полученные с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 1a

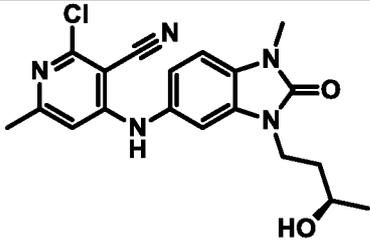
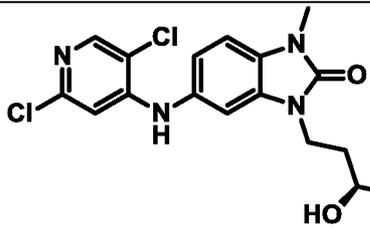
Пример	Данные и примечания	Промежуточное соединение

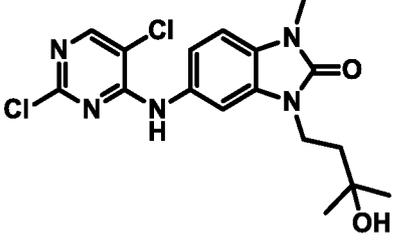
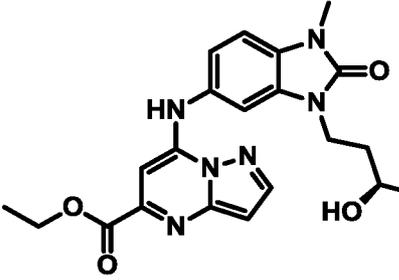
 <p><b>Пример 1b:</b> 2-хлор-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-6-метилпиридин-3-карбонитрил</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,04 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,10 – 4,02 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,13 (br, 1H), 1,93 – 1,86 (m, 2H), 1,32 (s, 6H). LCMS (Способ X4) Rt 2,54мин; масса/заряд 400,1546 предполагается 400,1540 для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ .	2,4-дихлор-6-метилпиридин-3-карбонитрил и 5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он (промежуточное соединение A1)
 <p><b>Пример 1c:</b> 6-хлор-5-циано-4-[(1,3-диметил-2-оксобензимидазол-5-ил)амино]пиридин-2-карбоновая кислота</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (500МГц, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 13,7 (br, 1H), 9,76 (br s, 1H), 7,23 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,17 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,03 (dd, $J=1,9, 8,2$ Гц, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,31 (s, 3H). LCMS (Способ X4) Rt 2,04мин; масса/заряд 358,0709 предполагается 358,0707 для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	5-амино-1,3-диметилбензимидазол-2-он и 4,6-дихлор-5-цианопиридин-2-карбоновая кислота.
 <p><b>Пример 1d:</b> 6-хлор-5-циано-<i>N</i>-метил-4-[[1-метил-2-оксо-3-[(3S)-3-пиразол-1-илбутил]бензимидазол-5-</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) $\delta$ 7,78 (br q, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J = 2$ Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,00 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Гц, 1H), 6,66 (d, $J = 2$ Гц, 1H), 6,20 (t, $J = 2$ Гц, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,98 (d, $J = 5,2$ Гц, 3H), 2,49 –	4,6-дихлор-5-циано- <i>N</i> -метилпиридин-2-карбоксамид (промежуточное соединение E1) и промежуточное соединение A2 5-амино-1-

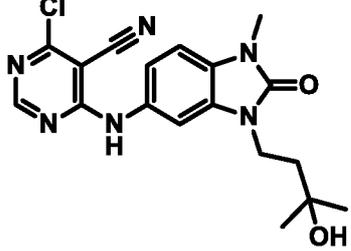
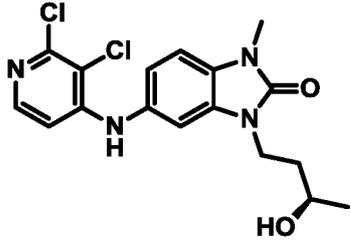
ил]амино]пиридин-2-карбоксамид	2,39 (m, 1H), 2,28 – 2,17 (m, 1H), 1,54 (d, J = 6,7 Гц, 3H). LCMS (Способ X2) Rt 1,23мин; масса/заряд 479,1713 предполагается 479,1711 для C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> Cl [M+H] <sup>+</sup> .	метил-3-[(3 <i>S</i> )-3-пиразол-1-илбутил]бензимидазол-2-он
 <p><b>Пример 1e:</b> 6-хлор-5-циано-4-[[3-[(3<i>R</i>)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,41 (s, 1H), 7,27 (d, J = 8,2Гц, 1H) перекрывающийся с 7,27 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,13 (dd, J = 8,2, 2 Гц, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,20 (m, 3H). LCMS (Способ X4) Rt 2,15мин; масса/заряд 416,1138 предполагается 416,1125 для C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> [M+H] <sup>+</sup> .	4,6-дихлор-5-цианопиридин-2-карбоновая кислота и промежуточное соединение АЗс: 5-амино-3-[(3 <i>R</i> )-3-гидроксибутил]-1-метилбензимидазол-2-он
 <p><b>Пример 1f:</b> 6-хлор-5-циано-<i>N</i>-метил-4-[(1-метил-2-оксо-3<i>H</i>-бензимидазол-5-ил)амино]пиридин-2-карбоксамид</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,99 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,62 (q, J = 4,8 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,97 (dd, J = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 2 Гц, 1H), 3,31 (3H, s), 2,73 (d, J = 4,8 Гц, 3H). LCMS (Способ X4) Rt 2,23мин; масса/заряд 357,0868 предполагается 357,0867 [M+H] <sup>+</sup> для C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>2</sub> .	4,6-дихлор-5-циано- <i>N</i> -метилпиридин-2-карбоксамид (промежуточное соединение Е1) и 6-амино-3-метил-1 <i>H</i> -бензимидазол-2-он

 <p><b>Пример 1g:</b> 6-хлор-5-циано-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2-оксо-1-(тетрагидропиран-4-илметил)бензимидазол-5-ил]амино]-<i>N</i>-метилпиридин-2-карбоксамид</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,77 (s, 1H), 8,63 (q, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,01 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Гц, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,92 – 3,85 (m, 2H), 3,86 – 3,79 (m, 2H), 3,75 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,73 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,74 – 1,66 (m, 2H), 1,49 (m, 2H), 1,36 – 1,20 (m, 2H), 1,14 (s, 6H, 2 x Me). LCMS (Способ X4) $R_t$ 2,68мин; масса/заряд 527,2175 предполагается 527,2174 для $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_6\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ .	4,6-дихлор-5-циано- <i>N</i> -метилпиридин-2-карбоксамид (промежуточное соединение E1) и 5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-(тетрагидропиран-4-илметил)бензимидазол-2-он (промежуточное соединение A4A)
 <p><b>Пример 1h:</b> этил-7-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, хлороформ- $d$ ) $\delta$ 8,33 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 4,49 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,13 – 4,06 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,98 – 1,91 (m, 2H), 1,44 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,32 (s, 6H). OH не явно наблюдается. LCMS (Способ X4) $R_t$ 2,53мин; масса/заряд 439,2086 предполагается 439,2094 для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ .	5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он (промежуточное соединение A1) и этил-7-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат

 <p><b>Пример 1i:</b> 2-хлор-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,46 (s, 1H), 8,00 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,00 (dd, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,92 – 3,85 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,73 – 1,66 (m, 2H), 1,15 (s, 6H). LCMS (Способ X4) Rt 2,40мин; масса/заряд 386,1388 предполагается 386,1384 для C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> .	5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он (промежуточное соединение A1) и 2,4-дихлорпиридин-3-карбонитрил
 <p><b>Пример 1j:</b> метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат</p>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 7,95 (d, J = 6,3 Гц, 1 H), 7,22 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 7,16 (d, J = 1,9 Гц, 1 H), 7,08 (dd, J = 8,3, 1,9 Гц, 1 H), 6,72 (d, J = 6,3 Гц, 1 H), 3,95 (t, J = 7,2 Гц, 2 H), 3,54 (s, 3 H), 3,45 (s, 3 H), 2,57–2,49 (m, 1 H), 2,19–2,10 (m, 1 H), 1,88–1,79 (m, 1 H), 1,21 (d, J = 7,1 Гц, 3 H). LCMS (Способ T4) Rt 2,68 мин; масса/заряд 414,1306, предполагается 414,1327 для C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>3</sub> <sup>+</sup> [M+H] <sup>+</sup> .	2,4-дихлорпиридин-3-карбонитрил и метил-4-(6-амино-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-2-метилбутаноат (промежуточное соединение A3a)
	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,43 (s, 1H), 7,96 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,99 (dd, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,69 (d, J =	5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он

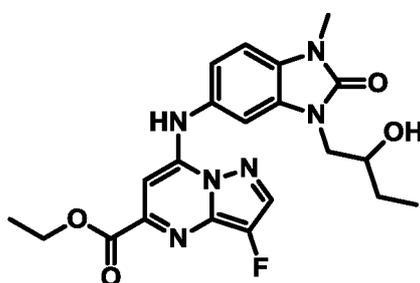
<p><b>Пример 1к:</b> 2-бром-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил</p>	<p>6,1 Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,92 – 3,84 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,73 – 1,65 (m, 2H), 1,15 (s, 6H). LCMS (Способ X4) Rt 2,43мин; масса/заряд 430,0874 предполагается 430,0879 для <math>C_{19}H_{21}BrN_5O_2 [M+H]^+</math>.</p>	<p>(промежуточное соединение A1) и 2,4-дибромпиридин-3-карбонитрил</p>
<p></p> <p><b>Пример 1л:</b> 2-хлор-4-[[3-[(3R)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-6-метилпиридин-3-карбонитрил</p>	<p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) <math>\delta</math> 7,07 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,02 (dd, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,25 (ddd, J = 15, 11,0, 4,5 Гц, 1H), 3,89 (ddd, J = 15, 5,5, 4 Гц, 1H), 3,72 (dq, J = 10,3, 6,3, 2,7 Гц, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,3 (br, 1H, OH), 2,37 (s, 3H), 1,89 (dddd, J = 14, 11, 5,5, 2,7 Гц, 1H), 1,71 (ddt, J = 14, 10,3, 4 Гц, 1H), 1,23 (d, J = 6,3 Гц, 3H). LCMS (Способ X2) Rt 1,19мин; масса/заряд 386,1367 предполагается 386,1384 для <math>C_{19}H_{21}ClN_5O_2 [M+H]^+</math>.</p>	<p>2,4-дихлор-6-метилпиридин-3-карбонитрил и промежуточное соединение A3с: 5-амино-3-[(3R)-3-гидроксибутил]-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p></p> <p><b>Пример 1м:</b> 5-[(2,5-дихлор-4-пиридил)амино]-3-[(3R)-3-гидроксибутил]-1-метилбензимидазол-2-он</p>	<p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) <math>\delta</math> 8,16 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,04 (dd, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,27 (ddd, J = 14,8, 11,2, 4,4 Гц, 1H), 3,89 (ddd, J = 14,8, 5,4, 3,7 Гц, 1H), 3,73 (dq, J=10,3,6,2,2,7 Гц,</p>	<p>2,4,5-трихлорпиридин и промежуточное соединение A3с: 5-амино-3-[(3R)-3-гидроксибутил]-</p>

	<p>1H), 3,50 (s, 3H), 3,20 (br, 1H), 1,90 (dddd, J = 14, 11,2, 5,4, 2,7 Гц, 1H), 1,72 (dddd, J = 14, 10,3, 4,4, 3,7 Гц, 1H), 1,24 (d, J = 6,2 Гц, 3H). LCMS (Способ X4) Rt 2,58мин; масса/заряд 381,0888 предполагается 381,0885 для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 1n:</b>  5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,57 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,36 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,20 (dd, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,92 – 3,85 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,76 – 1,69 (m, 2H), 1,17 (s, 6H). LCMS (Способ X4) Rt 2,56мин; масса/заряд 396,1003 предполагается 396,0994 для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он (промежуточное соединение A1) и 2,4,5-трихлорпиримидин</p>
<p><b>Пример 1o:</b>  этил-7-[[3-[(3R)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,34 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,12 (dd, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,49 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,21 (ddd, J = 15, 11,5, 4 Гц, 1H), 3,95 (ddd, J = 15, 5, 4 Гц, 1H), 3,77 (dq, J = 10,5, 6, 2,5 Гц, 1H), 3,49 (s, 3H), 1,96 (dddd, J = 14, 11,5, 5, 2,5 Гц, 1H), 1,73 (ddt, J =</p>	<p>этил-7-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат и промежуточное соединение A3: 5-амино-3-[(3R)-3-гидроксибутил]-1-метилбензимидазол-2-он</p>

	<p>14, 10,5, 4 Гц, 1H), 1,44 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 1,25 (d, J = 6,2 Гц, 3H). OH не явно наблюдается. LCMS (Способ X4) Rt 2,51 мин; масса/заряд 425,1918 предполагается 425,1937 для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>.</p>	
 <p><b>Пример 1p:</b> 4-хлор-6-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиримидин-5-карбонитрил</p>	<p>LCMS (Способ X4) Rt 2,34 мин наблюдается 387,1340 предполагается 387,1336 для C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,25 (br s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 4,45 (br s, 1H), 3,93 - 3,81 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,75 - 1,64 (m, 2H), 1,16 (m, 6H).</p>	<p>5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он (промежуточное соединение A1) и 4,6-дихлорпиримидин-5-карбонитрил.</p>
 <p><b>Пример 1q:</b> 5-[(2,3-дихлор-4-пиридил)амино]-3-[(3R)-3-гидроксибутил]-1-метилбензимидазол-2-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 7,92 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 8Гц, 1H), 7,04 (dd, J = 8, 1,8 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,68 (br s, 1H), 6,66 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,3 Гц, 3H). OH не явно наблюдается. NOE наблюдается между 4-положением бензимидазолон и 5-положением пиридина,</p>	<p>2,3,4-трихлорпиридин и промежуточное соединение A3с: 5-амино-3-[(3R)-3-гидроксибутил]-1-метилбензимидазол-2-он</p>

	<p>поддерживая региохимическое назначение. LCMS (Способ X2)</p> <p>Rt 1,23мин; масса/заряд 381,0875 предполагается 381,0885 для <math>C_{17}H_{19}N_4O_2Cl_2</math> <math>[M+H]^+</math>.</p>	
--	---	--

**Пример 1r:** *этил-3-фтор-7-((3-(2-гидроксибутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат*



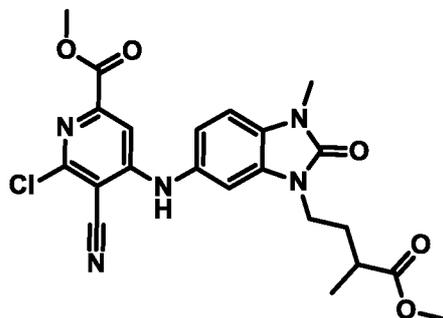
*Стадия 1: этил-7-хлор-3-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат*

**[00218]** В суспензию этил-7-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата (0,09 г, 0,4 ммоль) в воде (9 мл) добавляли Selectfluor (0,124 г, 0,35 ммоль) и полученную смесь нагревали до 50°C в течение 24 ч., затем до 60°C в течение 18 ч. В раствор добавляли ацетонитрил (~6 мл) до полного добавления. Добавляли дополнительный Selectfluor (0,124 г, 0,35 ммоль) и нагревали до 67°C в течение ночи. Оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем добавляли насыщенный раствор бикарбонат натрия (6 мл) и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические вещества пропускали через картридж фазового сепаратора и выпаривали при пониженном давлении, затем очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (KP-SIL 10 г, 5-15% этилацетат в циклогексане) с получением желтого смолистого твердого вещества (20 мг), содержащего как необходимый этил-7-хлор-3-фторпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат, а также и этил-3,7-дихлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат.

*Стадия 2: этил-3-фтор-7-((3-(2-гидроксибутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат*

**[00219]** Смесь со стадии 1 применяли для получения указанного в заголовке соединения с применением способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 1а, с нагреванием при 120°C, с применением промежуточного соединения А5: 5-амино-3-(2-гидроксибутил)-1-метил-1Н-бензо[*d*]имидазол-2(3*H*)-он. LCMS (способ Т4) Rt 2,71 мин.; масса/заряд 443,1805 предполагается 443,1838 для C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, хлороформ-*d*) δ 8,19 (s, 1H), 8,09 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 1,9Гц, 1H), 7,13 (dd, J = 8, 1,9 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 8,0Гц, 1H) перекрывающийся с 7,07 (s, 1H), 4,48 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,06 (dd, J = 2,5, 14,3 Гц, 1H), 3,98 (br m, 1H), 3,90 (dd, J = 14,3, 7,3 Гц, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,79 (br s, 1H), 1,72 - 1,53 (m, 2H), 1,46 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 1,07 (t, J = 7,4 Гц, 3H). <sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, хлороформ-*d*) δ -179,0 (d, J = 3,5 Гц).

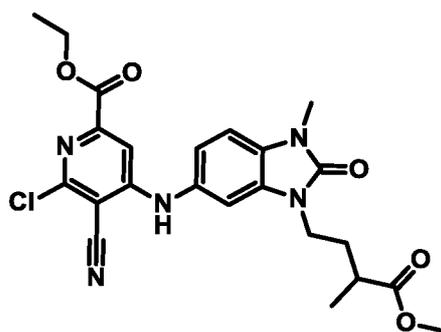
**Пример 2а:** метил-6-хлор-5-циано-4-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксилат



**[00220]** Серную кислоту (1 капля) добавляли в перемешиваемый раствор 6-хлор-5-циано-4-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (пример 3а, 12 мг, 0,025 ммоль) в сухом метаноле (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 21 ч., во время чего образовывался белый осадок. Осадок отфильтровывали, промывали с помощью диэтилового эфира (6 мл) и обеспечивали высушивание воздухом в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (6 мг). LCMS (Способ Т4) Rt 2,71 мин; масса/заряд 472,1372, предполагается 472,1382 для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,91 (br s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,04 (dd, J = 8,3, 1,8 Гц, 1H), 3,84

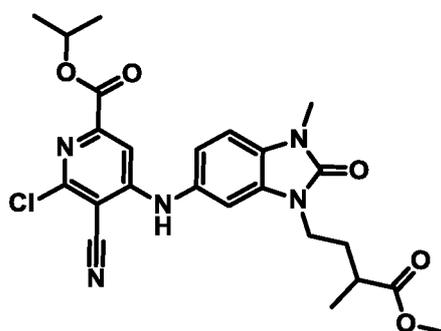
(t,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,49–2,45 (m, 1H), 2,03 – 1,94 (m, 1H), 1,74–1,65 (m, 1H), 1,13 (d,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

**Пример 2b:** этил-6-хлор-5-циано-4-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксилат



[00221] Получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 2a. LCMS (Способ Т4) Rt 2,82 мин; масса/заряд 486,1530, предполагается 486,1539 для  $C_{23}H_{25}ClN_5O_5^+$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,44 (s, 1 H), 7,06 (br s, 1H), 7,05 – 7,03 (m, 1H), 7,01 – 6,99 (m, 2H), 4,40 (q,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 4,00 – 3,93 (m, 1H), 3,91 – 3,85 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,58 – 2,50 (m, 1H), 2,18 – 2,10 (m, 1H), 1,88 – 1,81 (m, 1H), 1,37 (t,  $J = 7,1$  Гц, 3H), 1,26 (d,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

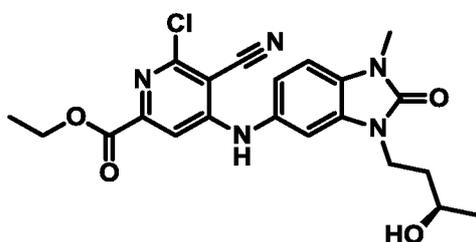
**Пример 2с:** изопропил-6-хлор-5-циано-4-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксилат



[00222] Получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 2a. Посредством очистки с помощью HPLC (колонка ACE 5 C18-RFP 250 x 21,2 мм; 15-мин. градиент от 60:40 до 0:100 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты); скорость потока 20 мл/мин. $^{-1}$ ;

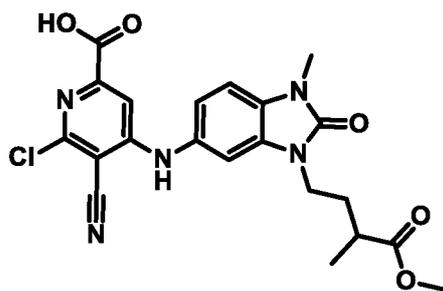
Agilent 6120 MS-Prep LC) получали указанное в заголовке соединение. LCMS (Способ Т4) Rt 2,97 мин; масса/заряд 500,1687, предполагается 500,1695 для  $C_{24}H_{27}ClN_5O_5^+$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,43 (s, 1H), 7,06 – 7,02 (m, 2H), 7,01 – 6,98 (m, 2H), 5,19 (пентет,  $J = 6,3$  Гц, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,91 – 3,84 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,59 – 2,51 (m, 1H), 2,18 – 2,09 (m, 1H), 1,89 – 1,81 (m, 1H), 1,36 (d,  $J = 6,3$  Гц, 6H), 1,26 (d,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

**Пример 2d:** этил-6-хлор-5-циано-4-[[3-[(3R)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксилат



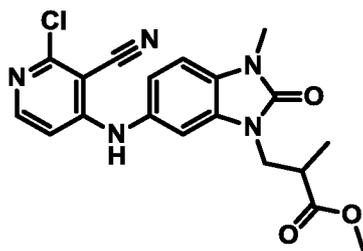
**[00223]** Получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 2a, начиная с 6-хлор-5-циано-4-[[3-[(3R)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (пример 1e). LCMS (Способ X4) Rt 2,55 мин; масса/заряд 444,1437 предполагается 444,1438 для  $C_{21}H_{23}ClN_5O_4$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,53 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 – 7,04 (m, 2H), 7,00 (dd,  $J = 8,3, 2,0$  Гц, 1H), 4,43 (q,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 4,20 (ddd,  $J = 15, 11,3, 4$  Гц, 1H), 3,92 (ddd,  $J = 15, 5,3, 4$  Гц, 1H), 3,72 (dq,  $J = 10,4, 6,2, 2,7$  Гц, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,45 – 3,25 (br, 1H, OH), 1,95 (dddd,  $J = 14,0, 11,3, 5,3, 2,7$  Гц, 1H), 1,71 (ddt,  $J = 14, 10,4, 4$  Гц, 1H), 1,39 (t,  $J = 7,1$  Гц, 3H), 1,24 (d,  $J = 6,2$  Гц, 3H).

**Пример 3a:** 6-хлор-5-циано-4-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота



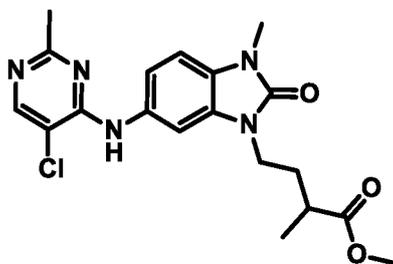
**[00224]** Во флакон для нагревания в микроволновой печи (объемом 0,5–2,0 мл) загружали промежуточное соединение **3a** метил-4-(6-амино-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-2-метилбутаноат (34 мг, 0,12 ммоль) и 4,6-дихлор-5-цианопиридин-2-карбоновую кислоту (25 мг, 0,11 ммоль). Реакционный флакон продували с помощью  $\text{Ar}$ , герметизировали с помощью крышки и затем дополнительно продували с помощью  $\text{Ar}$ . Добавляли безводный DMF (1,1 мл) с последующим добавлением DIPEA (43,00 мкл, 0,25 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в условиях микроволнового излучения в течение 90 мин. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. Реакционную смесь разбавляли с помощью смеси DMSO:MeCN 1:1 (0,3 мл), и посредством очистки с помощью HPLC (колонка ACE 5 C18-PFP 250 x 30 мм; 15-мин. градиент от 60:40 до 0:100 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты); скорость потока 40 мл/мин.<sup>-1</sup>; Agilent 6120 MS-Prep LC) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (13 мг, 25%). LCMS (Способ Т4) Rt 2,58 мин; масса/заряд 458,1216, предполагается 458,1226 для  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_5\text{O}_5^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,39 (s, 1 H), 7,24 (d,  $J = 8,3$  Гц, 1 H), 7,21 (d,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,11 (dd,  $J = 8,3, 1,9$  Гц, 1H), 4,00 – 3,92 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,57 – 2,49 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,87–1,80 (m, 1H), 1,20 (d,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

**Пример 3b:** метил-3-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилпропаноат



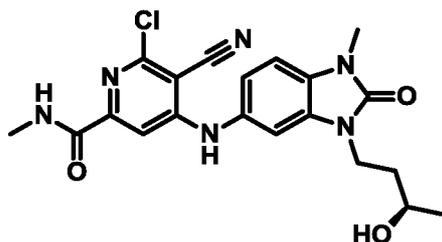
**[00225]** Получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 3а, с нагреванием при 120°C, начиная с 2,4-дихлорпиридин-3-карбонитрила и метил-3-(6-амино-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-2-метилпропаноата (промежуточное соединение А3b). LCMS (Способ Т4) Rt 2,62 мин; масса/заряд 400,1162, предполагается 400,1171 для  $C_{19}H_{19}ClN_5O_3^+$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,04 (d,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 7,03 – 6,95 (m, 3H), 6,94 (br s, 1H), 6,64 (d,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 4,09 (dd,  $J = 14,3, 8,1$  Гц, 1H), 3,95 (dd,  $J = 14,3, 6,4$  Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,13 - 3,05 (m, 1H), 1,26 (d,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

**Пример 3с:** метил-4-[6-[(5-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат



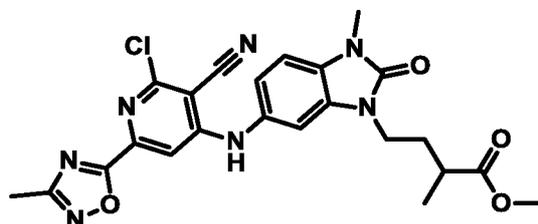
**[00226]** Получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 3а, с нагреванием при 120°C, с применением 4,5-дихлор-2-метилпиримидина. LCMS (Способ Т4) Rt 2,31 мин; масса/заряд 404,1454, предполагается 404,1484 для  $C_{19}H_{23}ClN_3O_3^+$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,25 (s, 1H), 7,66 (d,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,15 (dd,  $J = 8,3, 1,8$  Гц, 1H), 7,13 (br s, 1H), 6,95 (d,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 4,01 – 3,89 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,62 – 2,53 (m, 4H), 2,26 - 2,17 (m, 1H), 1,91 – 1,83 (m, 1H), 1,28 (d,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

**Пример 4:** 6-хлор-5-циано-4-[[3-[(3*R*)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид



**[00227]** Этил-6-хлор-5-циано-4-[[3-[(3*R*)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксилат (пример 2d, 3 мг, 0,0068 ммоль) растворяли в метанамина 2 М в THF (0,50 мл, 1 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в герметичном сосуде в течение ночи, затем выпаривали при пониженном давлении и растирали с помощью диэтилового эфира с получением указанного в заголовке соединения (2,5 мг) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,86 (br q,  $J = 5,4$  Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,23 (d,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,02 (d,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,92 (dd,  $J = 8,2, 2,1$  Гц, 1H), 4,12 (ddd,  $J = 14,8, 11,7, 3,6$  Гц, 1H), 3,96 (ddd,  $J = 14,8, 5, 3,6$  Гц, 1H), 3,71 (dq,  $J = 10,6, 6,0, 2,7$  Гц, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,00 (d,  $J = 5,2$  Гц, 3H), 2,02 (dddd,  $J = 14,2, 11,7, 5,0, 2,7$  Гц, 1H), 1,70 (ddt,  $J = 14,2, 10,6, 3,6$  Гц, 1H), 1,27 (d,  $J = 6,0$  Гц, 3H). OH не явно наблюдали. LCMS (Способ X4) Rt 2,42 мин; масса/заряд 451,1263 предполагается 451,1262 для  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$

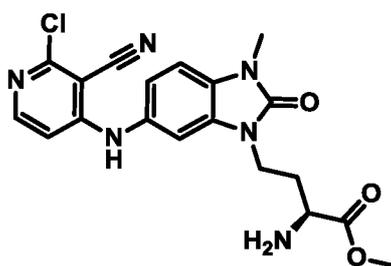
**Пример 5:** метил-4-[6-[[2-хлор-3-циано-6-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4-пиридил]амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат



**[00228]** Во флакон для нагревания в микроволновой печи (объемом 0,5–2,0 мл) загружали 6-хлор-5-циано-4-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоновую кислоту (пример 3a, 7 мг, 0,014 ммоль). Реакционный флакон продували аргоном. THF (0,13 мл) добавляли с последующим добавлением ТЗР (50 вес. % в EtOAc; 11 мкл, 0,019 ммоль), DIPEA (7,00 мкл, 0,040 ммоль) и оксима ацетамида (1,60 мг, 0,022 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при к. т. в течение 3 ч., затем нагревали до 75°C в течение 17 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. Добавляли воду (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Полученный осадок отфильтровывали и промывали с помощью воды (2 x 5 мл). Осадок растворяли с помощью метанола (10 мл) и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в

заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,7 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,49 (s, 1H), 7,18 (br s, 1H), 7,09 – 7,06 (m, 1H), 7,05 – 7,01 (m, 2H), 4,01 – 3,93 (m, 1H), 3,91 – 3,85 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,89 – 1,81 (m, 1H), 1,25 (d,  $J = 7,1$  Гц, 3H). LCMS (Способ Т4) Rt 2,86 мин; масса/заряд 496,1490, предполагается 496,1495 для  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_7\text{O}_4^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 6:** метил-(2*S*)-2-амино-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]бутаноат



*Стадия 1:* метил-(2*S*)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]бутаноат

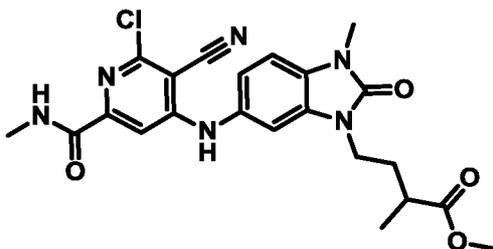
**[00229]** В высушенный в печи флакон для нагревания в микроволновой печи (объемом 0,5–2,0 мл) загружали 2-хлор-4-[(1-метил-2-оксо-3H-бензимидазол-5-ил)амино]пиридин-3-карбонитрил (промежуточное соединение D1, 30 мг, 0,10 ммоль), метил-(2*S*)-4-бром-2-(трет-бутоксикарбониламино)бутаноат (31 мг, 0,11 ммоль) и карбонат цезия (39 мг, 0,12 ммоль). Реакционный флакон продували аргоном, герметизировали с помощью крышки и затем дополнительно продували аргоном. Добавляли DMF (1,00 мл). Реакционную смесь нагревали при 140°C в условиях микроволнового излучения в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. Добавляли воду (10 мл). Водную смесь подкисляли до pH 5 с помощью 1 М HCl. Водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (4 x 10 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали (сульфат натрия) и концентрировали *in vacuo*. Посредством очистки с помощью HPLC (2 впрыскивания; колонка ACE 5 C18-PFP 250 x 21,2 мм; 15-мин. градиент от 45:55 до 20:80 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты); скорость потока 20 мл/мин. $^{-1}$ ; Agilent 6120 MS-Prep LC) получали метил-(2*S*)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]бутаноат (15 мг) в виде грязно-

белого твердого вещества. LCMS (Способ Т2) Rt 1,27 мин; масса/заряд 415,08 [M-Вос+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, хлороформ-d) δ 8,06 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,99 (dd, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,95 – 6,92 (m, 1H), 6,86 (br s, 1H), 6,63 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 5,54 – 5,49 (m, 1H), 4,43 – 4,37 (m, 1H), 4,12 – 4,05 (m, 1H), 3,95 – 3,88 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,34 – 2,27 (m, 1H), 2,26 – 2,18 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

*Стадия 2: метил-(2S)-2-амино-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]бутаноат*

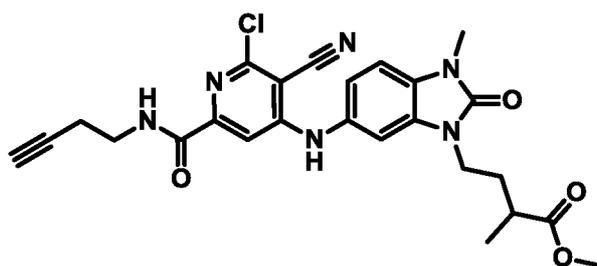
**[00230]** TFA (0,25 мл, 3,3 ммоль) добавляли по каплям в раствор метил-(2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]бутаноата (13 мг, 0,025 ммоль, со стадии 1) в DCM (2 мл) при 0°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и полученный осадок разбавляли с помощью DCM (5 мл) и дополнительно концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в метаноле и очищали с применением картриджа SCX-2 (2 г), с элюированием метанолом (20 мл), а затем 2 н. метанольным аммиаком (20 мл). Фракцию метанольного аммиака собирали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (10 мг, 93%). LCMS (Способ Т4) Rt 1,96 мин; масса/заряд 415,1269, предполагается 415,1280 для C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,05 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,05 – 7,02 (m, 2H), 6,99 (dd, J = 8,4, 1,7 Гц, 1H), 6,88 (br s, 1H), 6,63 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 5,7 – 5,0 (v br, 2H), 4,16 – 4,03 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,49 – 3,42 (m, 4H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 1H).

**Пример 7а:** метил-4-[6-[[2-хлор-3-циано-6-(метилкарбамоил)-4-пиридил]амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат



**[00231]** В высушенный в печи флакон для нагревания в микроволновой печи (объемом 0,5–2,0 мл) загружали 6-хлор-5-циано-4-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоновую кислоту (пример 3а, 6 мг, 0,013 ммоль). Реакционный флакон продували аргоном, герметизировали с помощью крышки и затем дополнительно продували аргоном. Добавляли THF (0,13 мл), затем ТЗР (50 вес. % в EtOAc; 10 мкл, 0,017 ммоль), DIPEA (6 мкл, 0,034 ммоль) и метиламин (2 М в THF; 10 мкл, 0,020 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. В реакционную смесь добавляли воду (3 мл) и полученный желтый осадок отфильтровывали, промывали с помощью воды (2 x 5 мл) и высушивали на воздухе в течение ночи. Осадок растворяли в метаноле и затем концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (2 мг). LCMS (Способ Т4) Rt 2,73 мин; масса/заряд 471,1542, предполагается 471,1542 для  $C_{22}H_{24}ClN_6O_4^+$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,76 (br q,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,07 (br s, 1H), 7,02 (d,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,99 (dd,  $J = 8,2, 1,8$  Гц, 1H), 6,96 (d,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 3,99 – 3,92 (m, 1H), 3,90 – 3,83 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,97 (d,  $J = 5,2$  Гц, 3H), 2,59 – 2,51 (m, 1H), 2,18 – 2,09 (m, 1H), 1,88 – 1,79 (m, 1H), 1,26 (d,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

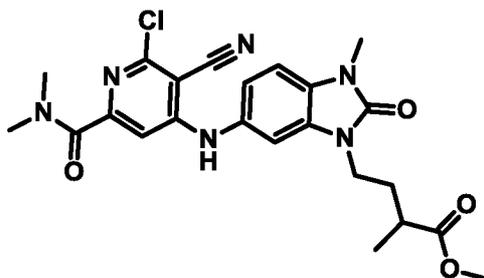
**Пример 7b:** метил-4-[6-[[6-(бут-3-инилкарбамоил)-2-хлор-3-циано-4-пиридил]амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат



**[00232]** Получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 7а. LCMS (Способ Т4) Rt 2,86 мин; масса/заряд 509,1709, предполагается 509,1699 для  $C_{25}H_{26}ClN_6O_4^+$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,05 (br t,  $J = 6,2$  Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,07 (br s, 1H), 7,02 (d,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,99 (dd,  $J = 8,2, 1,8$  Гц, 1H), 6,96 (d,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 3,99 – 3,92 (m, 1H), 3,90 – 3,84 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,58 (d,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 3,55 (d,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,58 – 2,52 (m, 1H), 2,49

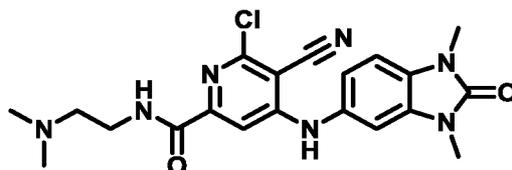
(dt,  $J = 6,6, 2,7$  Гц, 2H), 2,17 – 2,09 (m, 1H), 2,05 (t,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 1,87 – 1,82 (m, 1H), 1,26 (d,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

**Пример 7с:** метил-4-[6-[[2-хлор-3-циано-6-(диметилкарбамоил)-4-пиридил]амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат



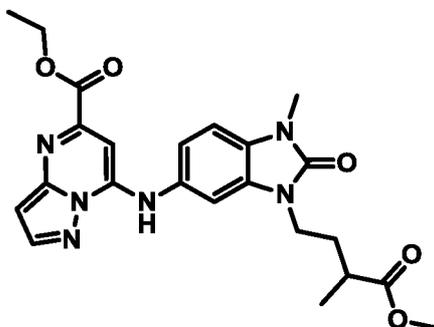
**[00233]** Получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 7а. LCMS (Способ Т4) Rt 2,59 мин; масса/заряд 485,1695, предполагается 485,1699 для  $C_{23}H_{26}ClN_6O_4^+$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,02 – 6,98 (m, 3H), 6,95 (br s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 1H), 3,90 – 3,83 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,59 – 2,51 (m, 1H), 2,17 – 2,09 (m, 1H), 1,87 – 1,79 (m, 1H), 1,26 (d,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

**Пример 7d:** 6-хлор-5-циано-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[(1,3-диметил-2-оксобензимидазол-5-ил)амино]пиридин-2-карбоксамид: муравьиная кислота (1:1)



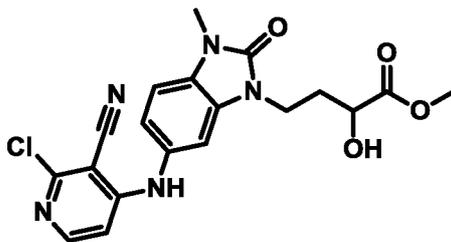
**[00234]** Получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 7а, начиная с 6-хлор-5-циано-4-[(1,3-диметил-2-оксобензимидазол-5-ил)амино]пиридин-2-карбоновой кислоты (пример 1с). LCMS (способ X2) Rt 0,84 мин.; масса/заряд 428,1592 предполагается 428,1602 для  $C_{20}H_{23}ClN_7O_2$   $[M+H]^+$ ;  $^1H$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,48 (t,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 8,35 (1H, s), 7,42 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (d,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,00 (dd,  $J = 8,2, 2$  Гц, 1H), 6,89 (d,  $J = 2$  Гц, 1H), 3,69 (q,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 2,93 (t,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 2,57 (s, 6H).

**Пример 8:** этил-7-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат



**[00235]** В высушенный в печи флакон для нагревания в микроволновой печи (объемом 0,5–2,0 мл) загружали метил-4-(6-амино-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-2-метилбутаноат (промежуточное соединение А3а, 22 мг, 0,08 ммоль) и этил-7-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат (14 мг, 0,06 ммоль). Реакционный флакон продували аргоном, герметизировали с помощью крышки и затем дополнительно продували аргоном. Безводный 1,4-диоксан (0,6 мл) добавляли с последующим добавлением триэтиламина (22 мкл, 0,16 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в условиях микроволнового излучения в течение 7 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. Добавляли воду (5 мл). Водную смесь подкисляли с помощью 1 М HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (4 x 5 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали (сульфат натрия) и концентрировали *in vacuo*. Посредством очистки с помощью флэш-хроматографии (KР-SiL 10 г; от 20% до 90% EtOAc в циклогексане) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (21 мг, 73%). LCMS (Способ Т4) Rt 2,77 мин; масса/заряд 467,2012, предполагается 467,2037 для C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,26 (br s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,46 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 4,01 – 3,93 (m, 1H), 3,93 – 3,86 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,60 – 2,50 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,90 – 1,81 (m, 1H), 1,41 (t, *J* = 7,1 Гц, 3H), 1,25 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H).

**Пример 9:** метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-гидроксибутаноат



*Стадия 1: 3-[трет-бутил(диметил)силил]окситетрагидрофуран-2-он*

**[00236]** *трет*-Бутилдиметилсилилхлорид (508 мг, 3,4 ммоль) добавляли порциями в перемешиваемую смесь 3-гидрокситетрагидрофуран-2-она (0,2 мл, 2,6 ммоль) и имидазола (357 мг, 5,2 ммоль) в DMF (4 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и перемешивали при этой же температуре в течение 3 ч. Добавляли насыщенный водн. раствор хлорида аммония (10 мл). Водную смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 10 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Посредством очистки с помощью флэш-хроматографии (KP-SIL 50 г, от 0% до 30% EtOAc в циклогексане) получали 3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окситетрагидрофуран-2-он (527 мг, 95%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,44 – 4,37 (m, 2H), 4,23 – 4,18 (m, 1H), 2,50 – 2,43 (m, 1H), 2,28 – 2,19 (m, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,18 (s, 3H), 0,16 (s, 3H).

*Стадия 2: метил-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-4-гидроксибутаноат*

**[00237]** Смесь 3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окситетрагидрофуран-2-она (101 мг, 0,47 ммоль, со стадии 1) и карбоната калия (15 мг, 0,11 ммоль) в метаноле (1 мл) нагревали при 60°C в течение 20 ч. в атмосфере аргона. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., разбавляли с помощью метанола (10 мл) и непосредственно в сухом виде загружали на силикагель. Посредством очистки с помощью флэш-хроматографии (KP-SIL 25 г; от 10% до 50% EtOAc в циклогексане) получали метил-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-4-гидроксибутаноат (38 мг) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,46 (dd, *J* = 6,7, 4,7 Гц, 1H), 3,83 – 3,76 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,07 – 1,94 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,12 (s, 3H), 0,09 (s, 3H).

*Стадия 3: метил-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-4-(*n*-толилсульфонилокси)бутаноат*

**[00238]** Триэтиламин (30 мкл, 0,22 ммоль), пиридин (5 мкл, 0,06 ммоль) и тозилхлорид (33 мг, 0,17 ммоль) добавляли последовательно в перемешиваемый раствор метил-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-4-гидроксибутаноат (36 мг, 0,14 ммоль со стадии 2) в DCM (1,5 мл) в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 6 ч. В реакционную смесь добавляли воду (10 мл). Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью DCM (2 x 10 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали (сульфат натрия) и концентрировали *in vacuo*. Посредством очистки с помощью флэш-хроматографии (KP-SIL 10 г; от 0% до 40% EtOAc в циклогексане) получали метил-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-4-(*n*-толилсульфонилокси)бутаноат (33,2 мг) в виде бледно-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,82 – 7,78 (m, 2H), 7,38 – 7,34 (m, 2H), 4,31 (dd, *J* = 7,9, 4,2 Гц, 1H), 4,21 – 4,12 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 2,06 – 1,98 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

*Стадия 4: метил-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-тиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]бутаноат*

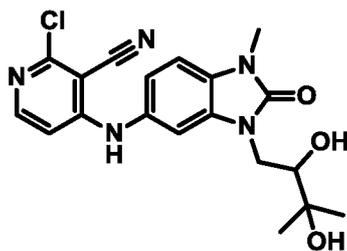
**[00239]** Во флакон для нагревания в микроволновой печи (объемом 0,5–2,0 мл) загружали метил-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-4-(*n*-толилсульфонилокси)бутаноат (31 мг, 0,08 ммоль, со стадии 3), 2-хлор-4-[(1-метил-2-оксо-3*H*-бензимидазол-5-ил)амино]пиридин-3-карбонитрил (промежуточное соединение D1, 20 мг, 0,07 ммоль) и карбонат цезия (36 мг, 0,11 ммоль). Реакционный флакон продували аргоном, герметизировали с помощью крышки и затем дополнительно продували аргоном. DMF (0,66 мл) добавляли и реакционную смесь нагревали при 120°C в условиях микроволнового излучения в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. Добавляли воду (10 мл). Водную смесь подкисляли до pH 4 с помощью 1 М HCl. Водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (4 x 10 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали (сульфат натрия) и концентрировали *in vacuo*. Посредством очистки с помощью HPLC (колонка ACE 5 C18-PFP 250 x 21,2 мм; 15-мин. градиент от 45:55 до 20:80 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты); скорость потока 20 мл/мин.<sup>-1</sup>; Agilent 6120 MS-Prep LC) получали метил-2-[трет-

бутил(диметил)силил]окси-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]бутаноат (23 мг) в виде клейкого темно-желтого твердого вещества. LCMS (Способ Т2) Rt 1,64 мин; масса/заряд 530,1958 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,04 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,97 (dd, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,86 (br s, 1H), 6,64 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 4,36 (dd, J = 6,4, 4,7 Гц, 1H), 4,08 – 4,01 (m, 1H), 3,98 – 3,91 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,26 – 2,14 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

*Стадия 5: метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-гидроксипутаноат*

**[00240]** TBAF (1 M в THF) (60 мкл, 0,06 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор метил-2-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]бутаноата (21 мг, 0,04 ммоль, со стадии 4) в THF (0,6 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2,5 ч. Добавляли насыщенный водн. раствор NH<sub>4</sub>Cl (5 мл) и водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (4 x 10 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали (сульфат натрия) и концентрировали *in vacuo*. Посредством очистки с помощью HPLC (колонка ACE 5 C18-PFP 250 x 21,2 мм; 15-мин. градиент от 45:55 до 20:80 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты); скорость потока 20 мл/мин.<sup>-1</sup>; Agilent 6120 MS-Prep LC) получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (8 мг, 45%). LCMS (Способ Т4) Rt 2,48 мин; масса/заряд 416,1097, предполагается 416,1120 для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,03 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,02 – 6,97 (m, 3H), 6,64 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 4,19 (dd, J = 8,9, 3,6 Гц, 1H), 4,11 – 4,06 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,11 – 2,02 (m, 1H), 1,70 (br s, 1H).

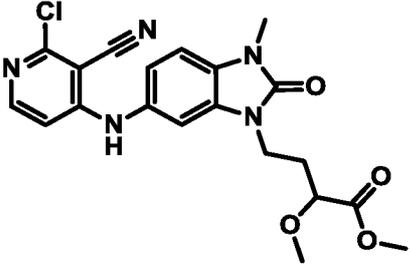
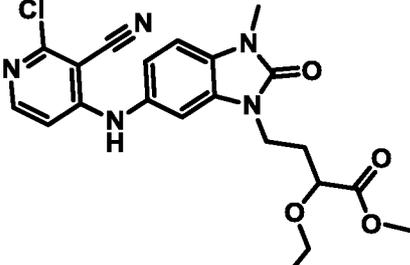
**Пример 10а:** 2-хлор-4-[[3-(2,3-дигидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил

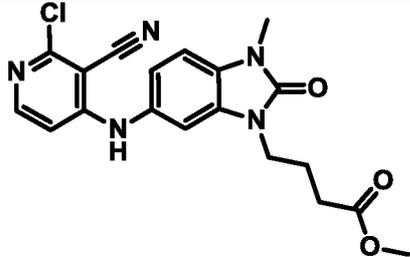
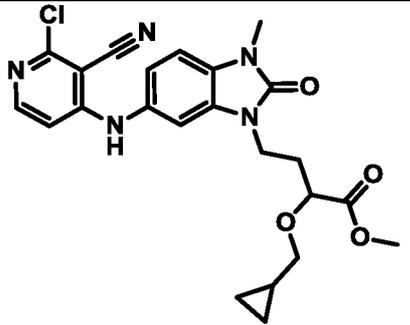


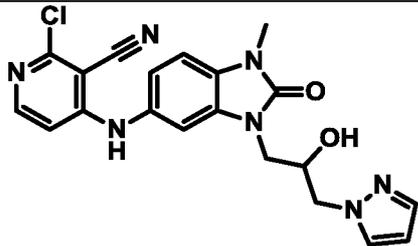
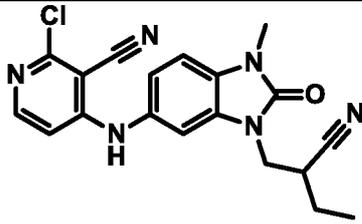
**[00241]** В смесь 2-хлор-4-[(1-метил-2-оксо-3*H*-бензимидазол-5-ил)амино]пиридин-3-карбонитрила (промежуточное соединение D1, 30 мг, 0,10 ммоль) и карбоната цезия (45 мг, 0,14 ммоль) в DMF (0,60 мл) добавляли 2-(оксиран-2-ил)пропан-2-ол (промежуточное соединение F1, ~1:1 вес/вес смесь с DCM, 30 мг, 0,15 ммоль) и полученную смесь нагревали в микроволновой печи до 120°C в течение 1 ч., затем разбавляли с помощью DCM (3 мл) и воды (2 мл). Двухфазную смесь подкисляли до pH 5 с помощью 10% лимонной кислоты и тщательно перемешивали, затем экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические вещества пропускали через фазовый сепаратор и выпаривали при пониженном давлении. Полученную неочищенную смесь очищали с помощью препаративной HPLC (2 впрыскивания, колонка ACE 5 C18-PFP (5 мкм, 250x21,2 мм), 15-мин. градиентное элюирование от 45:55 до 20:80 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты) при скорости потока 20 мл/мин.) с получением 2-хлор-4-[[3-(2,3-дигидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрила (8 мг) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS (способ X4) Rt 2,25 мин.; масса/заряд 402,1329, предполагается 402,1333 для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,94 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,07 (dd, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 4,18 (dd, J = 14,4, 2,4 Гц, 1H), 3,91 (dd, J = 14,4, 10,0 Гц, 1H), 3,70 (dd, J = 10,0, 2,3 Гц, 1H), 3,47 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

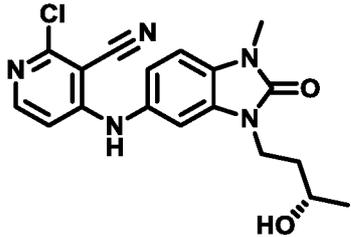
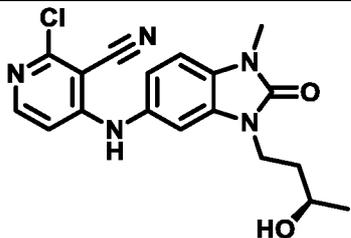
**[00242]** Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 10a, с применением промежуточного соединения, показанного в таблице 4. Для примера 10d реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 1 ч. вместо 120°C. Для примера 10g реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 3 дней вместо применения микроволнового нагревания.

Таблица 4 – соединения, полученные с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 10а

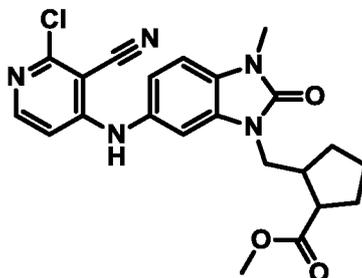
Пример	Данные и примечания	Промежуточное соединение
 <p><b>Пример 10b:</b> метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метоксибутаноат</p>	<p>LCMS (Способ Т4) Rt 2,58 мин; масса/заряд 430,1268, предполагается 430,1277 для <math>C_{20}H_{21}ClN_5O_4^+</math> <math>[M+H]^+</math>; <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) <math>\delta</math> 8,03 (d, <math>J = 6,1</math> Гц, 1H), 7,02 (d, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 6,98 (dd, <math>J = 8,2, 1,7</math> Гц, 1H), 6,92 (d, <math>J = 1,7</math> Гц, 1H), 6,90 (br s, 1H), 6,62 (d, <math>J = 6,1</math> Гц, 1H), 4,14 – 4,05 (m, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 1H), 3,80 (dd, <math>J = 9,0, 3,6</math> Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,26 – 2,18 (m, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 1H).</p>	<p>метил-2-метокси-4-(<i>p</i>-толилсульфонилокси)бутаноат (промежуточное соединение С4а).</p>
 <p><b>Пример 10c:</b> метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-этоксипутаноат</p>	<p>LCMS (Способ Т4) Rt 2,67 мин; масса/заряд 444,1430, предполагается 444,1433 для <math>C_{21}H_{23}ClN_5O_4^+</math> <math>[M+H]^+</math>; <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) <math>\delta</math> 8,04 (d, <math>J = 6,1</math> Гц, 1H), 7,02 (d, <math>J = 8,2</math> Гц, 1H), 6,98 (dd, <math>J = 8,2, 1,8</math> Гц, 1H), 6,94 (d, <math>J = 1,8</math> Гц, 1H), 6,88 (br s, 1H), 6,62 (d, <math>J = 6,1</math> Гц, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 1H), 3,89 (dd, <math>J = 9,0, 3,6</math> Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 – 3,62 (m,</p>	<p>метил-2-этокси-4-(<i>n</i>-толилсульфонилокси)бутаноат (промежуточное соединение С4b)</p>

	1H), 3,46 (s, 3H), 3,43 – 3,36 (m, 1H), 2,25 – 2,17 (m, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 1,20 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H).	
 <p><b>Пример 10d:</b> метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]бутаноат</p>	LCMS (Способ Т4) Rt 2,59 мин; масса/заряд 400,1158, предполагается 400,1171 для $C_{19}H_{19}ClN_5O_3^+$ $[M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (500МГц, хлороформ-d) $\delta$ 8,03 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,00 – 6,96 (m, 3H), 6,63 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 3,94 (t, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,42 (t, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,07 (пентет, $J = 7,1$ Гц, 2H).	метил-4-бромбутаноат
 <p><b>Пример 10е:</b> метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-(циклопропилметокси)бутаноат</p>	LCMS (Способ Т4) Rt 2,78 мин; масса/заряд 470,1575, предполагается 470,1590 для $C_{23}H_{25}ClN_5O_4^+$ $[M+H]^+$ ; $^1H$ ЯМР (500МГц, хлороформ-d) $\delta$ 8,04 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,87 (br s, 1H), 6,62 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 4,18 – 4,10 (m, 1H), 4,00 – 3,94 (m, 1H), 3,92 (dd, $J = 9,2, 3,6$ Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,37 – 3,29 (m, 2H), 2,26 – 2,18 (m, 1H), 2,18 – 2,10 (m, 1H), 1,10 – 1,00 (m, 1H), 0,56 – 0,48 (m, 2H), 0,25 – 0,16 (m, 2H).	метил-2-(циклопропилметокси)-4-( <i>n</i> -толилсульфоноксид)бутаноат (промежуточное соединение С4с)

 <p><b>Пример 10f:</b> 2-хлор-4-[[[3-(2-гидрокси-3-пиразол-1-илпропил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил</p>	<p>LCMS (Способ X2) Rt 1,11мин;          масса/заряд 424,1278          предполагается 424,1289 для <math>C_{20}H_{19}ClN_7O_2</math> <math>[M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) <math>\delta</math> 8,04 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,00 (dd, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,66 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 6,29 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 4,43 – 4,35 (m, 2H), 4,24 – 4,15 (m, 1H), 4,08 (dd, J = 14,8, 3,7 Гц, 1H), 3,98 (dd, J = 1,8, 5,5 Гц, 1H), 3,48 (s, 3H).</p>	<p>1-(оксиран-2-илметил)пир азол</p>
 <p><b>Пример 10g:</b> 2-хлор-4-[[[3-(2-цианобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил</p>	<p>LCMS (Способ T4) Rt 2,60мин;          масса/заряд 381,1209          предполагается 381,1225 для <math>C_{19}H_{18}ClN_6O</math> <math>[M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) <math>\delta</math> 8,04 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,02 (dd, J = 8,2, 1,0 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,71 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 4,11 (dd, J = 14,4, 5,7 Гц, 1H), 4,04 (dd, J = 14,5, 8,8 Гц, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,11 (tt, J = 9,1, 5,4 Гц, 1H), 1,89 – 1,69 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,4 Гц, 3H).</p>	<p>2-(бромметил) бутаннитрил</p>

 <p><b>Пример 10h:</b> 2-хлор-4-[[3-[(3<i>S</i>)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил</p>	<p>LCMS (Способ X4): Rt 2,47 мин; масса/заряд 372,1219 предполагается 372,1227 для <math>C_{18}H_{19}ClN_5O_2</math> <math>[M+H]^+</math>; <math>^1H</math> ЯМР (500МГц, DMSO-d6) <math>\delta</math> 9,48 (s, 1H), 8,00 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,00 (dd, J = 1,9, 8,2 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 3,94 - 3,79 (m, 2H), 3,65 - 3,58 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 1,72 - 1,58 (m, 2H), 1,08 (d, J = 6,3 Гц, 3H).</p>	<p>[(3<i>S</i>)-3-гидроксибутил]-4-метилбензол сульфонат (который получали по аналогии с его энантиомером, промежуточное соединение C2)</p>
 <p><b>Пример 10i:</b> (R)-2-хлор-4-((3-(3-гидроксибутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил</p>	<p>LCMS (Способ X4): Rt 2,51 мин; масса/заряд 372,1228 предполагается 372,1227 для <math>C_{18}H_{19}ClN_5O_2</math> <math>[M+H]^+</math>; <math>^1H</math> ЯМР (500МГц, хлороформ-d) <math>\delta</math> 8,05 (d, J=6,2 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,03 (dd, J=2,0, 8,2 Гц, 1H), 6,97 (d, J=1,9Гц, 1H), 6,94 (s, 1H, NH), 6,63 (d, J=6,1 Гц, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,72 (dq, J = 10,2, 6,2, 2,8 Гц, 1H), 3,49 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,2 Гц, 3H). OH не явно наблюдается.</p>	<p>Промежуточное соединение C2: [(3<i>R</i>)-3-гидроксибутил]-4-метилбензол сульфонат</p>

**Пример 11:** метил-2-[[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]метил]циклопентанкарбоксилат (в виде смеси диастереоизомеров 2:1)



*Стадия 1: метил-2-(йодметил)циклопентанкарбоксилат*

**[00243]** Триметилсилилйодид (0,14 мл, 0,98 ммоль) добавляли по каплям в перемешиваемый раствор гексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-она (42 мг, 0,33 ммоль) и метанола (70 мкл,

**[00244]** 1,73 ммоль) в DCM (1,6 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 20 ч. Добавляли воду (5 мл). Водную смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 10 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали (сульфат натрия) и концентрировали *in vacuo*. Посредством очистки с помощью флэш-хроматографии (KP-SIL 10 г; от 0% до 30% EtOAc в циклогексане) получали метил-2-(йодметил)циклопентанкарбоксилат (31 мг, 35%) в виде бледно-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 3,69 (s, 3H), 3,30 (dd, *J* = 9,6, 6,6 Гц, 1H), 3,11 (t, *J* = 9,3 Гц, 1H), 2,99 – 2,92 (m, 1H), 2,60 – 2,51 (m, 1H), 2,05 – 1,85 (m, 4H), 1,71 – 1,57 (m, 2H).

*Стадия 2: 2-[[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]метил]циклопентанкарбоновая кислота*

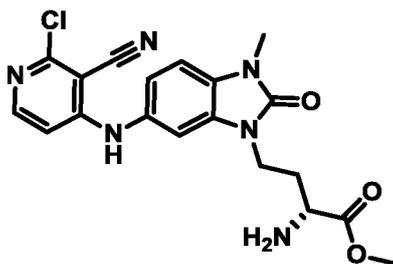
Во флакон для нагревания в микроволновой печи (объемом 0,5–2,0 мл) загружали метил-2-(йодметил)циклопентанкарбоксилат (31 мг, 0,12 ммоль, со стадии 1), 2-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3*H*-бензимидазол-5-ил)амино]пиридин-3-карбонитрил (промежуточное соединение D1, 30 мг, 0,10 ммоль) и карбонат цезия (58 мг, 0,18 ммоль). Реакционный флакон продували аргоном, герметизировали с помощью крышки и затем дополнительно продували с помощью Ar. DMF (1,0 мл) добавляли и реакционную смесь нагревали при 120°C в условиях микроволнового излучения в течение 1 ч., затем при 160°C в условиях микроволнового излучения в течение

дополнительных 6 ч. Неочищенную реакционную смесь разбавляли с помощью смеси MeCN:DMSO 1:1 (1,2 мл) и непосредственно очищали с помощью HPLC (2 впрыскивания; колонка ACE 5 C18-PFP 250 x 21,2 мм; 15-мин. градиент от 60:40 до 0:100 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты); скорость потока 20 мл/мин.-1; Agilent 6120 MS-Prep LC) с получением указанного в заголовке соединения (7 мг) в виде грязно-белого твердого вещества. LCMS (Способ T2) Rt 1,43 мин; масса/заряд 426,1318 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,95 (d, *J* = 6,2 Гц, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,15 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 6,70 (d, *J* = 6,2 Гц, 1H), 3,98 – 3,92 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,96 – 2,89 (m, 1H), 2,77 – 2,69 (m, 1H), 2,04 – 1,96 (m, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 2H), 1,68 – 1,58 (m, 3H).

*Стадия 3: метил-2-[[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]метил]циклопентанкарбоксилат*

**[00245]** Серную кислоту (1 капля) добавляли в перемешиваемую смесь 2-[[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]метил]циклопентанкарбоновой кислоты (7 мг, 0,02 ммоль, со стадии 2) в сухом метаноле (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Полученный осадок промывали с помощью диэтилового эфира (6 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения метил-2-[[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]метил]циклопентанкарбоксилата (5 мг, 2:1 смесь диастереоизомеров) в виде желтого твердого вещества. LCMS (способ T4) Rt 2,80 мин.; масса/заряд 440,1489, предполагается 440,1484 для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>; **Основной диастереоизомер:** <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,13 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,24 – 7,22 (m, 1H), 7,19 – 7,15 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 3,96 (dd, *J* = 14,9, 6,0 Гц, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,98 – 2,91 (m, 1H), 2,84 – 2,71 (m, 1H), 2,05 – 1,86 (m, 3H), 1,72 – 1,60 (m, 3H); **Минорный диастереоизомер:** <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,12 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,24 – 7,22 (m, 1H), 7,19 – 7,15 (m, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 3,86 (dd, *J* = 14,3, 9,7 Гц, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,98 – 2,91 (m, 1H), 2,84 – 2,71 (m, 1H), 2,05 – 1,86 (m, 3H), 1,72 – 1,60 (m, 3H).

**Пример 12:** метил-(2*R*)-2-амино-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]бутаноат



*Стадия 1: 2-[(2R,5S)-5-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразин-2-ил]этил-4-метилбензолсульфонат*

**[00246]** В высушенный в печи флакон для нагревания в микроволновой печи (объемом 2,0–5,0 мл) загружали (2*S*)-2-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразин (100 мкл, 0,56 ммоль). Реакционный флакон продували аргоном, герметизировали с помощью крышки и затем дополнительно продували аргоном. Добавляли сухой THF (2 мл). Реакционный сосуд охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и по каплям добавляли *n*-BuLi (1,59 М в гексанах; 0,74 мл, 1,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. 2-Бромэтанол (40 мкл, 0,56 ммоль) добавляли по каплям и обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$  и добавляли раствор 4-метилбензолсульфонилхлорида (106 мг, 0,56 ммоль) в THF (1 мл). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водн. раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 мл) и водную смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 10 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали *in vacuo*. Посредством очистки с помощью флэш-хроматографии (KP-SIL 25 г; от 0% до 40% EtOAc в циклогексане) получали 2-[(2*R*,5*S*)-5-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразин-2-ил]этил-4-метилбензолсульфонат (*d.r.* >20:1, 107 мг) в виде вязкого желтого масла. LCMS (способ T2) Rt 1,60 мин.; масса/заряд 383,1639  $[\text{M}+\text{H}]^+$

*Стадия 2: 2-хлор-4-[[3-[2-[(2R,5S)-5-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразин-2-ил]этил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил*

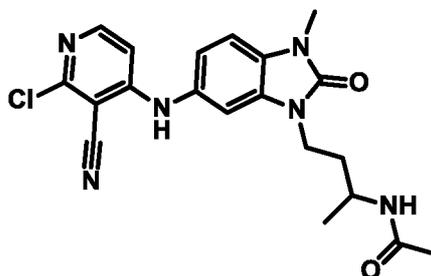
**[00247]** В высушенный в печи флакон для нагревания в микроволновой печи (объемом 0,5–2,0 мл) загружали 2-хлор-4-[(1-метил-2-оксо-3*H*-бензимидазол-5-ил)амино]пиридин-3-карбонитрил (промежуточное соединение D1, 30 мг, 0,1 ммоль), 2-[(2*R*,5*S*)-5-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразин-2-ил]этил 4-метилбензолсульфонат (41 мг, 0,11 ммоль, со стадии 1) и карбонат цезия (39 мг, 0,12

ммоль). Реакционный флакон продували аргоном, герметизировали с помощью крышки и затем дополнительно продували аргоном. DMF (1 мл) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 140°C в условиях микроволнового излучения в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. Добавляли воду (10 мл). Водную смесь подкисляли с помощью 1 М HCl. Водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (5 x 10 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали (сульфат натрия) и концентрировали *in vacuo*. Посредством очистки с помощью HPLC (колонка ACE 5 C18-PFP 250 x 30 мм; 15-мин. градиент от 40:60 до 0:100 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты); скорость потока 40 мл/мин.<sup>-1</sup>; Agilent 6120 MS-Prep LC) получали 2-хлор-4-[[3-[2-[(2R,5S)-5-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразин-2-ил]этил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил (14 мг, 28%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS (способ T2) Rt 1,57 мин.; масса/заряд 510,2028 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3: метил-(2R)-2-амино-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]бутаноат*

**[00248]** TFA (0,16 мл, 2,1 ммоль) в воде (1 мл) добавляли по каплям в раствор 2-хлор-4-[[3-[2-[(2R,5S)-5-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразин-2-ил]этил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрила (14 мг, 0,03 ммоль, со стадии 2) в ацетонитриле (2 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и полученный осадок разбавляли с помощью DCM (5 мл) и дополнительно концентрировали *in vacuo*. Посредством очистки с помощью HPLC (колонка ACE 5 C18-PFP 250 x 21,2 мм; 15-мин. градиент от 60:40 до 0:100 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты); скорость потока 20 мл/мин.<sup>-1</sup>; Agilent 6120 MS-Prep LC) получали указанное в заголовке соединение метил-(2R)-2-амино-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]бутаноат (5 мг, 46%) в виде бледно-желтого твердого вещества. LCMS (Способ T4) Rt 2,06 мин; масса/заряд 415,1271, предполагается 415,1280 для C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,04 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 7,05 – 7,02 (m, 2H), 7,02 – 6,96 (m, 2H), 6,63 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 4,15 – 4,04 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,57 – 3,51 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,34 – 2,24 (m, 1H), 2,06 – 1,96 (m, 1H).

**Пример 13:** *N*-[3-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-1-метилпропил]ацетамид



*Стадия 1:* 3-(*трет*-бутоксикарбониламино)бутилметансульфонат

**[00249]** В высушенный в печи флакон для нагревания в микроволновой печи (объемом 2,0–5,0 мл) загружали *трет*-бутил-*N*-(3-гидрокси-1-метилпропил)карбамат (100 мг, 0,53 ммоль). Реакционный флакон продували аргоном, герметизировали с помощью крышки и затем дополнительно продували аргоном. THF (1,5 мл) добавляли с последующим добавлением триэтиламина (0,15 мл, 1,08 ммоль). Метансульфонилхлорид (50 мкл, 0,65 ммоль) добавляли по каплям в реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водн. раствора NaHCO<sub>3</sub> (3 мл). Водную смесь экстрагировали с помощью этилацетата (4 x 5 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали (сульфат натрия) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

*Стадия 2:* *трет*-бутил-*N*-[3-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-1-метилпропил]карбамат

**[00250]** Во флакон для нагревания в микроволновой печи (объемом 2,0–5,0 мл) загружали неочищенный 3-(*трет*-бутоксикарбониламино)бутилметансульфонат (141 мг, со стадии 1), 2-хлор-4-[(1-метил-2-оксо-3*H*-бензимидазол-5-ил)амино]пиридин-3-карбонитрил (промежуточное соединение D1, 131 мг, 0,44 ммоль) и карбонат цезия (171 мг, 0,53 ммоль). Реакционный флакон продували аргоном, герметизировали с помощью крышки и затем дополнительно продували аргоном. DMF (4 мл) добавляли и реакционную смесь перемешивали при 140°C в условиях микроволнового излучения в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. Добавляли воду (20 мл). Водную смесь подкисляли до pH 6 с помощью 1 М HCl. Водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (4 x 20 мл). Органические экстракты объединяли,

высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали *in vacuo*. Посредством очистки с помощью HPLC (3 впрыскивания; колонка ACE 5 C18-PFP 250 x 30 мм; 15-мин. градиент от 45:55 до 20:80 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты); скорость потока 40 мл/мин.<sup>-1</sup>; Agilent 6120 MS-Prep LC) получали *трет*-бутил-*N*-[3-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-1-метилпропил]карбамат (62 мг, 30% в течение 2 стадий) в виде желтого твердого вещества. LCMS (Способ Т2) Rt 1,31 мин; масса/заряд 371,1391 [M-Вос+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,04 (dd,  $J = 6,1, 0,7$  Гц, 1H), 7,02 (d,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,98 (dd,  $J = 8,2, 1,7$  Гц, 1H), 6,92 (br s, 1H), 6,87 (br s, 1H), 6,62 (d,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,01 – 3,89 (m, 2H), 3,78 – 3,66 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,89 – 1,81 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,21 (d,  $J = 6,7$  Гц, 3H).

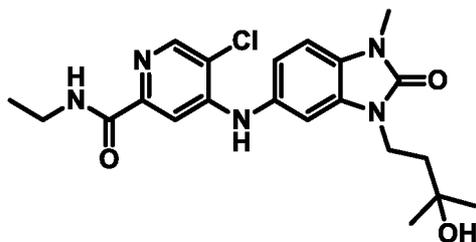
*Стадия 3: 4-[[3-(3-аминобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-2-хлорпиридин-3-карбонитрил*

**[00251]** TFA (1,20 мл, 15,67 ммоль) добавляли по каплям в раствор *трет*-бутил-*N*-[3-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-1-метилпропил]карбамата (60 мг, 0,13 ммоль, со стадии 2) в DCM (8 мл) при 0°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и полученный осадок разбавляли с помощью DCM (10 мл) и дополнительно концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в метаноле и очищали с применением картриджа SCX-2 (2 г), с элюированием с помощью метанола (2 x 20 мл), а затем 2 н. метанольным аммиаком (2 x 20 мл). Фракции метанольного аммиака собирали и концентрировали *in vacuo* с получением 4-[[3-(3-аминобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-2-хлорпиридин-3-карбонитрила (39 мг) в виде желтого твердого вещества. LCMS (Способ Т4) Rt 1,99 мин; масса/заряд 371,1363, предполагается 371,1382 для  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_6\text{O}^+$  [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,01 (d,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 7,14 (br s, 1H), 7,02 (d,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,99 (dd,  $J = 8,2, 1,7$  Гц, 1H), 6,96 (d,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 6,60 (d,  $J = 6,1$  Гц, 1H), 4,13 – 4,02 (m, 1H), 3,95 – 3,86 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,94 – 2,86 (m, 1H), 1,88 – 1,77 (m, 1H), 1,67 – 1,58 (m, 1H), 1,12 (d,  $J = 6,3$  Гц, 3H).

*Стадия 4: N-[3-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-1-метилпропил]ацетамид*

**[00252]** Ацетилхлорид (4 мкл, 0,056 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 4-[[3-(3-аминобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-2-хлорпиридин-3-карбонитрила (18 мг, 0,048 ммоль, со стадии 3) и триметиламина (14 мкл, 0,100 ммоль) в DCM (0,25 мл) при 0°C. Реакционную смесь энергично перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную реакцию смесь разбавляли с помощью DCM (8 мл) и промывали с помощью воды (3 мл), насыщенного водн. раствора NH<sub>4</sub>Cl (3 мл) и солевого раствора (3 мл). Органический слой высушивали (сульфат натрия) и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (9 мг, 46%) в виде желтого твердого вещества. LCMS (Способ Т4) Rt 2,50 мин; масса/заряд 413,1466, предполагается 413,1487 для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,04 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 7,14 (br s, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Гц, 1H), 6,91 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,65 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 5,82 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 4,09 – 4,00 (m, 1H), 3,97 – 3,89 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,95 – 1,89 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Гц, 3H).

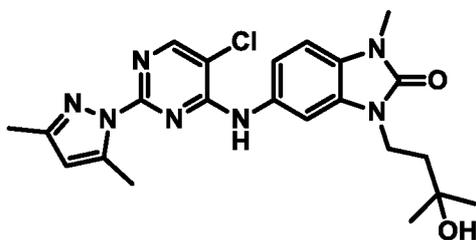
**Пример 14:** 5-хлор-*N*-этил-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксамид



**[00253]** 4,5-Дихлор-*N*-этилпиридин-2-карбоксамид (промежуточное соединение E2, 9 мг, 0,041 ммоль), 5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он (промежуточное соединение A1, 9 мг, 0,036 ммоль), Xantphos (10 мг, 0,0173 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2 мг, 0,0035 ммоль), карбонат цезия (30 мг, 0,092 ммоль) в NMP (0,3 мл) и толуол (0,3 мл) дегазировали и нагревали в микроволновой печи в атмосфере азота до 140°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительный 5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он (9 мг, 0,036 ммоль) в NMP (0,3 мл), нагревали в микроволновой печи в атмосфере азота до 140°C в течение 1 ч. Разделяли между DCM и водой, подкисляли водный слой до pH 5 с помощью 10% лимонной кислоты.

Органический слой собирали и пропускали через колонку Si-DMT, затем выпаривали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка ACE 5 C18-PFP (5 мкм, 250x21,2 мм), 15-минутное градиентное элюирование от 45:55 до 20:80 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты) при скорости потока 20 мл/мин.) с получением указанного в заголовке соединения (4 мг) в виде белого твердого вещества. LCMS (Способ Т4) Rt 2,70 мин; масса/заряд 432,1788 предполагается 432,1797 для  $C_{21}H_{27}ClN_5O_3$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,28 (s, 1H), 7,97 (t, J = 6,2 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,20 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,89 (dd, J = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,08 – 4,01 (m, 2H), 3,50 – 3,42 (m, 5H), 2,01 – 1,94 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,24 (t, J = 7,3 Гц, 3H). OH не явно наблюдается.

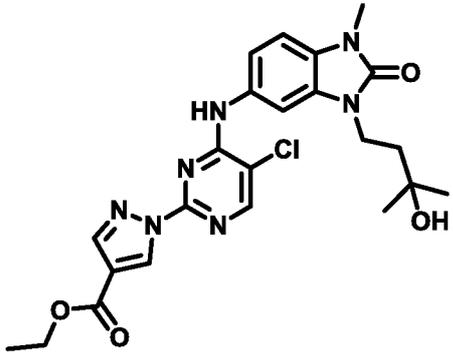
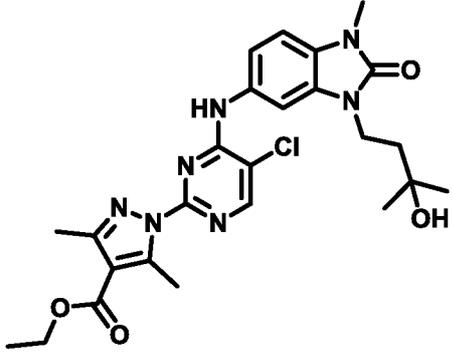
**Пример 15а:** 5-[[5-хлор-2-(3,5-диметилпиразол-1-ил)пиримидин-4-ил]амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он

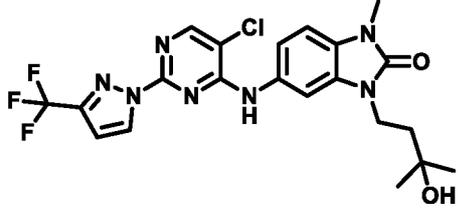
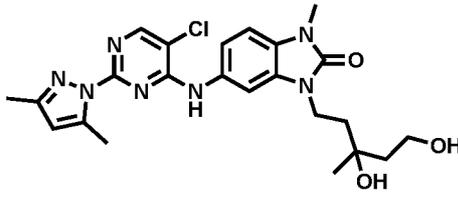


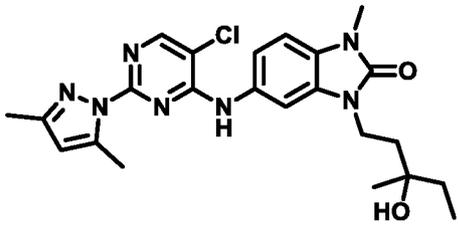
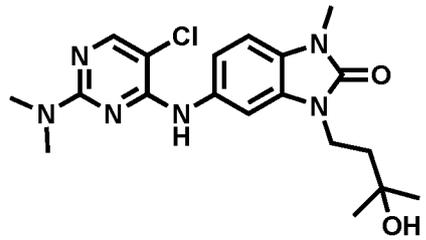
**[00254]** Смесь 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-она (промежуточное соединение D2а, 12,7 мг, 0,032 ммоль), 3,5-диметил-1*H*-пиразола (30 мг, 0,31 ммоль) и карбоната цезия (100 мг, 0,31 ммоль) в NMP (0,5 мл) нагревали в микроволновой печи до 170°C в течение 1 ч., затем разделяли между DCM и водой и pH регулировали до 5 с применением 10% лимонной кислоты перед разделением и экстракцией с помощью дополнительного DCM. Органический слой объединяли и выпаривали, и полученный раствор NMP очищали, сначала с помощью препаративной HPLC (колонка ACE 5 C18-PFP (5 мкм, 250x21,2 мм), 15-минутное градиентное элюирование от 40:60 до 25:75 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты) при скорости потока 20 мл/мин.), затем дополнительно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (KP-SIL 12 г, 0-6% метанол в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (6 мг) в виде белого твердого вещества. LCMS (способ X4) Rt 2,71 мин.; масса/заряд 456,1928, предполагается 456,1915 для C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, хлороформ-*d*) δ 8,37 (s, 1H), 7,44 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 1,9, 8,2 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,08 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,36 (br m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,89 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 1,35 - 1,22 (m, 6H).

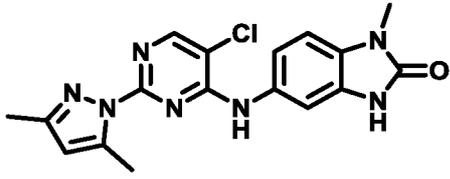
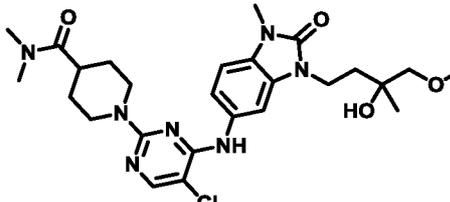
**[00255]** Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 15а, с применением промежуточного соединения, показанного в таблице 5, и подходящего амина или гетероцикла, полученных от коммерческих поставщиков.

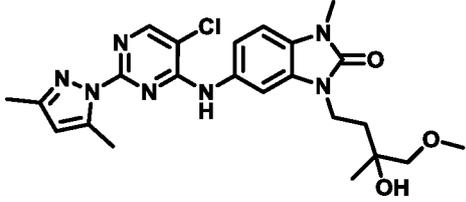
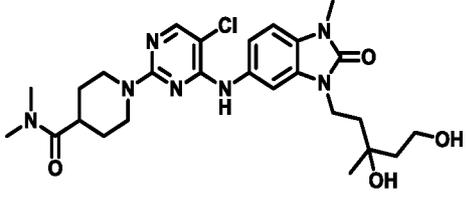
Таблица 5 – соединения, полученные с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 15а

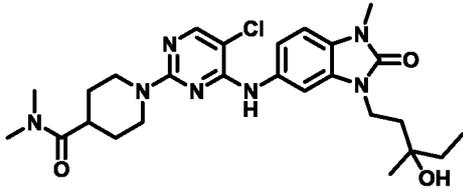
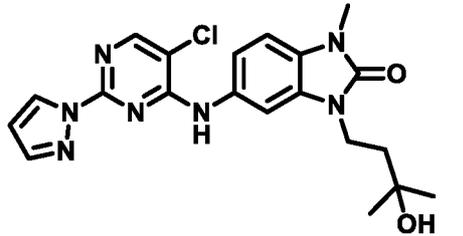
Пример	Данные	Промежуточные соединения
<p><b>Пример 15b:</b> этил-1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат</p> 	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ 8,94 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> = 0,8 Гц, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,05 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,33 (q, <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 4,16 – 4,06 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,01 – 1,94 (m, 2H), 1,37 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H), 1,29 (s, 6H). OH не явно наблюдается. LCMS (Способ Т4) Rt 2,90 мин; масса/заряд 500,1802, предполагается 500,1808 для C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 15с:</b> этил-1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-3,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксилат</p> 	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ 8,39 (s, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 4,29 (q, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,91 – 1,84 (m, 2H), 1,35 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 3H), 1,25 (s, 6H). OH не явно наблюдается, LCMS (Способ Т4) Rt 2,92 мин; масса/заряд 528,2113, предполагается 528,2121 для C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup></p>	<p>Промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>

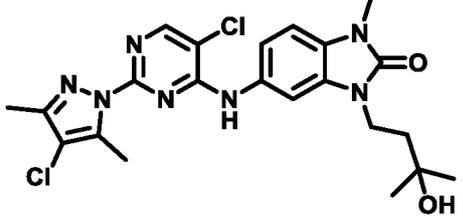
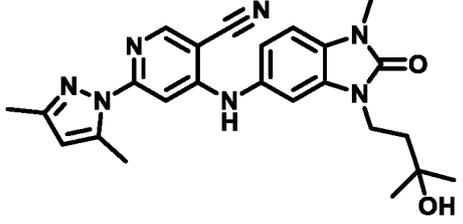
	[M+H] <sup>+</sup> .	
<p><b>Пример 15d:</b> 5-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ 8,49 – 8,44 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,12 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 6,68 (d, <i>J</i> = 2,7 Гц, 1H), 4,12 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 3,45 (s, 3H), 1,92 (t, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 1,27 (s, 6H). ОН не явно наблюдается. LCMS (Способ Т4) Rt 2,97 мин; масса/заряд 496,1461, предполагается 496,1470 для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 15e:</b> 5-((5-хлор-2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3,5-дигидрокси-3-метилпентил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ацетон-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,63 (0,6H, br, полученный в результате частичного обмена NH), 8,36 (1H, s), 7,83 (1H, d, <i>J</i> 2,2 Гц), 7,36 (1H, dd, <i>J</i> 8,3, 2,2 Гц), 7,09 (1H, d, <i>J</i> 8,3 Гц), 6,01 (1H, s), 4,09 (2H, m), 3,75 (2H, m), 3,40 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,23 (3H, s), 1,90 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,25 (3H, s). ОН не видны. LCMS (Способ Т4): Rt 2,66 мин, масса/заряд 486,1998, предполагается 486,2015 для C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение D4: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3,5-дигидрокси-3-метилпентил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 15f:</b> 5-((5-хлор-2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ацетон-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,66 (0,7H, br, полученный в</p>	<p>Пример 22g: 5-((2,5-</p>

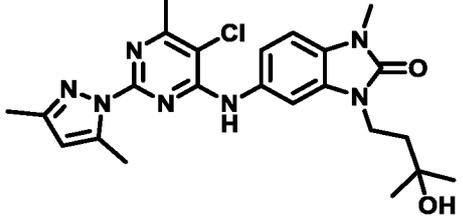
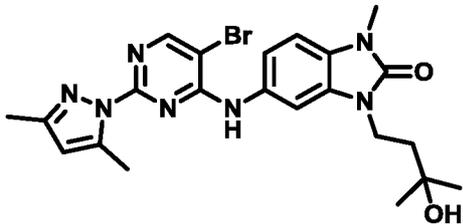
<p>ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилпентил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p>результате частичного обмена NH), 8,33 (1H, s), 7,72 (1H, m), 7,36 (1H, dd, J 8,3, 1,8 Гц), 7,08 (1H, d, J 8,3 Гц), 6,00 (1H, s), 4,03 (2H, t, J 7,2 Гц), 3,39 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,20 (3H, s), 1,81 (2H, m), 1,51 (2H, q, J 8,0 Гц), 1,15 (3H, s), 0,86 (3H, t, J 8,0 Гц). OH не виден. LCMS (Способ Т4): Rt 2,85 мин, масса/заряд 470,2059, предполагается 470,2066 для C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилпентил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 15g:</b> 5-((5-хлор-2-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ацетон-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 7,96 (1H, s), перекрывающийся с 7,98-7,94 (0,6H, полученный в результате частичного обмена NH), 7,73 (1H, d, J 1,7 Гц), 7,35 (1H, dd, J 8,1, 1,7 Гц), 7,05 (1H, d, J 8,1 Гц), 4,02 (2H, t, J 7,9 Гц), 3,38 (3H, s), 3,13 (6H, s), 1,85 (2H, t, J 7,9 Гц), 1,25 (6H, s). OH не наблюдается. LCMS (Способ Т4): Rt 2,22 мин, масса/заряд 405,1790, предполагается 405,1800 для C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 15h:</b> 5-((5-хлор-2-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,90 (1H, s, NH), 9,27 (1H, s, NH), 8,40 (1H, s), 7,28 (1H,</p>	<p>Промежуточное соединение D3с: 6-[(2,5-</p>

<p>метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p>d, J 1,7 Гц), 7,22 (1H, dd, J 8,3, 1,7 Гц), 7,07 (1H, d, J 8,3 Гц), 6,01 (1H, s), 3,28 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,14 (3H, s). LCMS (Способ Т4): Rt 2,68 мин, масса/заряд 370,1127, предполагается 370,1178 для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>7</sub>O [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-метил-1Н-бензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 15i:</b> 1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-4-метокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид</p> 	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ацетон-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,17 (0,8H, br, полученный в результате частичного обмена NH), 7,97 (1H, s), 7,60 (1H, d, J 1,9 Гц), 7,27 (1H, dd, J 8,4, 1,9 Гц), 7,05 (1H, d, J 8,4 Гц), 4,68 (2H, m), 4,00 (2H, m), 3,37 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,26 (2H, m), 3,13 (3H, s), 3,00-2,91 (3H, m), 2,87 (3H, s), 1,87 (2H, m), 1,77-1,57 (4H, m), 1,22 (3H, s). OH не наблюдается. LCMS (Способ Т4): Rt 2,42 мин, масса/заряд 546,2579, предполагается 546,2590 для C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение D2b: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-4-метокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 15j:</b> 5-((5-хлор-2-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-4-метокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ацетон-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,63 (0,8H, br, полученный в результате частичного обмена NH), 8,36 (1H, s), 7,78 (1H, d, J 1,9 Гц), 7,38 (1H, dd, J 8,1, 1,9 Гц), 7,10 (1H, d, J 8,1 Гц), 6,04 (1H, s), 4,7 (2H, кажущийся t, J 7,5 Гц), 3,40</p>	<p>Промежуточное соединение D2b: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-4-метокси-3-метилбутил)-1-</p>

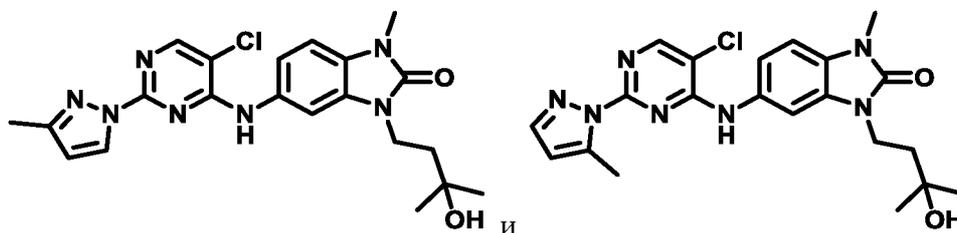
	<p>(3H, s), 3,37 (2H, m), 3,25 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,22 (3H, s), 1,93 (1H, m), 1,84 (1H, m), 1,17 (3H, s). LCMS (Способ Т4): Rt 2,93 мин, масса/заряд 486,1992, предполагается 486,2015 для <math>C_{23}H_{29}ClN_7O_3</math> <math>[M+H]^+</math>.</p>	<p>метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 15k:</b> 1-(5-хлор-4-((3-(3,5-дигидрокси-3-метилпентил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид</p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, ацетон-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,02 (0,6H, br, полученный в результате частичного обмена NH), 7,97 (1H, s), 7,63 (1H, d, J 1,9 Гц), 7,24 (1H, dd, J 8,3, 1,9 Гц), 7,05 (1H, d J 8,3 Гц), 4,69 (2H, br d, J 13,8 Гц), 4,04-3,99 (2H, m), 3,84-3,76 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,14 (3H, s), 2,99-2,92 (4H, m), 2,87 (3H, s), 1,91-1,81 (3H, m), 1,78-1,72 (2H, m), 1,69-1,62 (2H, m), 1,27 (3H, s). OH не наблюдаются. LCMS (Способ Т4): Rt 2,30 мин, масса/заряд 546,2580, предполагается 546,2590 для <math>C_{26}H_{37}ClN_7O_4</math> <math>[M+H]^+</math>.</p>	<p>Промежуточное соединение D4: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3,5-дигидрокси-3-метилпентил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 15l:</b> 1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилпентил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-</p>	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, ацетон-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,02 (0,7H, br, полученный в результате частичного обмена NH), 7,98 (1H, s), 7,61 (1H, d, J 1,9 Гц), 7,28 (1H, dd, J 8,4, 1,9 Гц), 7,06 (1H, d J 8,4 Гц),</p>	<p>Пример 22g: 5-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилпентил)-1-</p>

<p>карбоксамид</p> 	<p>4,69 (2H, br d, J 12,9 Гц), 4,00 (2H, t, J 7,9 Гц), 3,39 (3H, s), 3,14 (3H, s), 3,00-2,94 (4H, m), 2,88 (3H, s), 1,85-1,80 (2H, m), 1,78-1,72 (2H, m), 1,69-1,62 (2H, m), 1,55 (2H, q, J 7,5 Гц), 1,20 (3H, s), 0,92 (3H, t, J 7,5 Гц). LCMS (Способ Т4): Rt 2.52 мин, масса/заряд 530,2635, предполагается 530,2641 для <math>C_{26}H_{37}ClN_7O_3</math> <math>[M+H]^+</math>.</p>	<p>метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 15m:</b> 5-((5-хлор-2-(1H-пирозол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,42 (1H, br), 8,45 (1H, s), 8,38 (1H, d, J 2,2 Гц), 7,79 (1H, s), 7,63 (1H, d, J 2,2 Гц), 7,42 (1H, dd, J 8,4, 2,2 Гц), 7,17 (1H, d, J 8,4 Гц), 6,52 (1H, s), 3,91 (2H, t, J 7,6 Гц), 3,34 (3H, s), 1,75 (2H, t, J 7,6 Гц), 1,14 (6H, s). OH не наблюдается. LCMS (Способ Т4): Rt 2,73 мин, масса/заряд 428,1552, предполагается 428,1596 для <math>C_{20}H_{23}ClN_7O_2</math> <math>[M+H]^+</math>.</p>	<p>Промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 15n:</b> 5-((5-хлор-2-(4-хлор-3,5-диметил-1H-пирозол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p>	<p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, хлороформ-<i>d</i>) δ 9,47 (1H, s), 8,44 (1H, s), 7,42 (1H, d, J 1,8 Гц), 7,25 (1H, dd, J 8,4, 1,8 Гц), 7,15 (1H, d, J 8,4 Гц), 3,89 (2H, t, J 7,7 Гц), 3,34 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,68 (2H, t, J 7,7 Гц), 1,10 (6H, s).</p>	<p>Промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>

	<p>ОН не наблюдается. LCMS (Способ Т4): Rt 3,02 мин; масса/заряд 490,1509 предполагается 490,1520 для <math>C_{22}H_{26}Cl_2N_7O_2 [M+H]^+</math>.</p>	ол-2-он
<p><b>Пример 15о:</b> 6-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил</p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, ацетон-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8,46 (1H, s), 8,28 (0,6H, br s, полученный в результате частичного обмена NH), 7,41 (1H, s), 7,22 (1H, d, J 1,5 Гц), 7,19 (1H, d, J 8,3 Гц), 7,14 (1H, dd, J 8,3, 1,5 Гц), 6,04 (1H, s), 4,04 (2H, t, J 7,8 Гц), 3,43 (3H, s), 2,62 (3H, s), 2,11 (3H, s), 1,87 (2H, t, J 7,8 Гц), 1,23 (6H, s). ОН не наблюдается. LCMS (Способ Т4): Rt 3,00 мин, масса/заряд 446,2265, предполагается предполагается 446,2299 для <math>C_{24}H_{28}N_7O_2 [M+H]^+</math>.</p>	Промежуточное соединение D3а: 6-хлор-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил
<p><b>Пример 15р:</b> 5-((5-хлор-2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p>	<p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, Хлороформ-<math>d</math>) <math>\delta</math> 7,46 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H, NH), 7,11 (dd, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,11 – 4,04 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,39 (s, 1H, ОН), 2,34 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,93 – 1,86 (m, 2H), 1,26</p>	Промежуточное соединение D3h: 5-[(2,5-дихлор-6-метилпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он

	<p>(s, 6H). LCMS (Способ X4) Rt 2,88мин; масса/заряд 470,2097 предполагается 470,2071 для <math>C_{23}H_{29}ClN_7O_2</math> <math>[M+H]^+</math>.</p>	
<p><b>Пример 15q:</b> 5-((5-бром-2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) <math>\delta</math> 8,46 (s, 1H), 7,41 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,11 – 4,04 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 1,89 (m, 2H), 1,27 (s, 6H). OH не явно наблюдается. LCMS (Способ X2) Rt 1,32мин; масса/заряд 500,1422 предполагается 500,1410 для <math>C_{22}H_{27}BrN_7O_2</math> <math>[M+H]^+</math>.</p>	<p>Промежуточное соединение D3g: 5-[(5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>

**Пример 16a:** 5-((5-хлор-2-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он и **пример 16b:** 5-((5-хлор-2-(5-метил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



**[00256]** Смесь 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-она (промежуточное соединение D2a, 25 мг, 0,063 ммоль), 3-метилпиразола (0,05 мл, 0,62 ммоль) и карбоната диеция (100 мг, 0,31 ммоль) в NMP

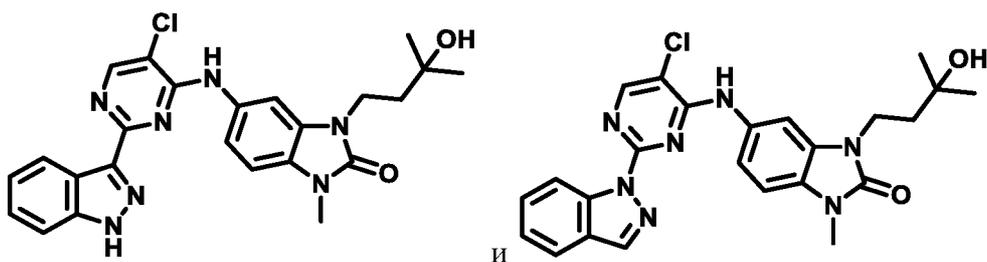
(0,5 мл) нагревали в микроволновой печи до 170°C в течение 1 часа, затем разделяли между DCM и водой и pH регулировали до 5 с применением 10% лимонной кислоты перед разделением и экстрагированием с помощью дополнительного DCM. Органические слои объединяли и выпаривали с получением неочищенного материала в виде раствора в NMP. Региоизомеры разделяли с помощью препаративной HPLC (колонка ACE 5 C18-PFP (5 мкм, 250x21,2 мм), 15-минутное градиентное элюирование от 45:55 до 20:80 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты) при скорости потока 20 мл/мин.). Основной, более поздний элюированный продукт определяли как **пример 16a** 5-[[5-хлор-2-(3-метилпиразол-1-ил)пиримидин-4-ил]амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он (18 мг).

**[00257]** <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8,34 (s, 1H), 8,27 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H, NH), 7,18 (dd, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,23 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 4,15 – 4,08 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,94 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 1,30 (s, 6H). OH не явно наблюдается. LCMS (Способ X2) Rt 1,33мин; масса/заряд 442,1755 предполагается 442,1758 для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>.

**[00258]** Дополнительный, более ранний элюированный продукт определяли как **пример 16b** 5-[[5-хлор-2-(5-метилпиразол-1-ил)пиримидин-4-ил]амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он (2,5 мг)

**[00259]** <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8,37 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,29 (s, 1H, NH), 7,08 (dd, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,97 – 1,91 (m, 2H), 1,29 (s, 6H). OH не явно наблюдается. LCMS (Способ X2) Rt 1,26 мин масса/заряд 442,1756 предполагается 442,1758 для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 17a:** 5-((5-хлор-2-(1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он и **пример 17b:** 5-((5-хлор-2-(1H-индазол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



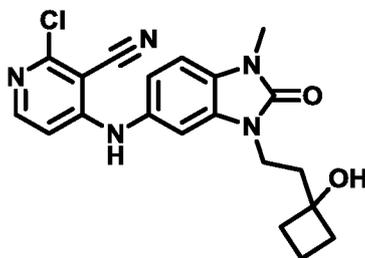
**[00260]** Смесь 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-она (промежуточное соединение D2a, 20 мг, 0,05 ммоль), индазола (60 мг, 0,50 ммоль) и карбоната цезия (164 мг, 0,50 ммоль) в NMP (0,63 мл) нагревали в микроволновой печи до 180°C в течение 1 часа. После охлаждения смесь разбавляли с помощью DMSO (0,5 мл), затем очищали с применением обратно-фазовой хроматографии на колонке C18 с элюированием 10-100% метанолом в воде (каждый содержит 0,1% муравьиную кислоту). Более поздний элюированный продукт определяли как **пример 17b** 5-[(5-хлор-2-индазол-1-ил-пиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он (4 мг)

**[00261]**  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,34 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,01 – 7,95 (m, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,51 (d,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,30 (dd,  $J = 8,3, 1,8$  Гц, 1H), 7,25 (d,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 1H), 7,07 – 6,99 (m, 1H), 3,99 – 3,92 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 1,74 – 1,67 (m, 2H), 1,05 (s, 6H). LCMS (Способ Т4) Rt 2,88 мин масса/заряд 478,1737 предполагается 478,1753 для  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_7\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00262]** Более раннему элюированному соединению требовалась дополнительная очистка с помощью препаративной HPLC (колонка ACE 5 C18-PFP (5 мкм, 250x21,2 мм), 15-минутное градиентное элюирование от 60:40 до 0:100 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты) при скорости потока 20 мл/мин.). Данное соединение определяли как **пример 17a** 5-[[5-хлор-2-(1H-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он (3 мг).

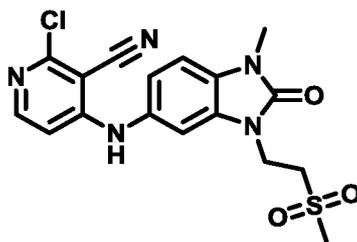
**[00263]**  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,16 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,68 (dd,  $J = 7,8, 1,6$  Гц, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,31 – 7,26 (m, 2H), 7,22 – 7,17 (m, 1H), 7,07 – 7,01 (m, 1H), 3,83 – 3,76 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,68 – 1,61 (m, 2H), 1,12 (s, 6H). OH не явно наблюдается. LCMS (Способ Т4) Rt 2,30 мин масса/заряд 478,1750 предполагается 478,1753 для  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_7\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 18a:** 2-хлор-4-((3-(2-(1-гидроксициклобутил)этил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиридин-3-карбонитрил



**[00264]** В суспензию 2-хлор-4-[(1-метил-2-оксо-3H-бензимидазол-5-ил)амино]пиридин-3-карбонитрила (промежуточное соединение D1, 25 мг, 0,083 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) и DMF (0,2 мл) добавляли карбонат дицезия (60 мг, 0,18 ммоль) и 1-(2-бромэтил)циклобутан-1-ол (20 мг, 0,11 ммоль) и полученную смесь нагревали до 100°C в микроволновой печи в течение 1 ч. Полученную смесь разделяли между водой и DCM, затем подкисляли до pH 6 с помощью 10% лимонной кислоты и пропускали через фазовый сепаратор для разделения слоев. Органический слой выпаривали, затем повторно растворяли в DMSO и очищали с применением обращенно-фазовой флэш-хроматографии (SNAP Ultra C18 12 г, 50-65% метанол в воде, модификатор 0,1% муравьиная кислота) с получением 2-хлор-4-[[3-[2-(1-гидроксициклобутил)этил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрила (19 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,05 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,04 – 7,01 (m, 2H), 7,00 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,63 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 4,07 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 3,48 (s, 3H, NMe), 2,14 – 1,87 (m, 6H), 1,82 (m, 1H) и 1,56 (m, 1H). OH не явно наблюдается. LCMS (2мин) Rt 1,26мин; масса/заряд 398,1372 предполагается 398,1384 для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Cl [M+H]<sup>+</sup>.

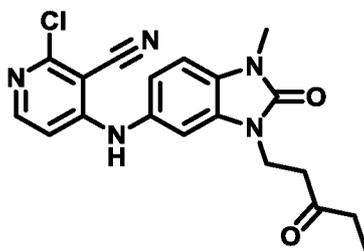
**Пример 18b:** 2-хлор-4-((1-метил-3-(2-(метилсульфонил)этил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиридин-3-карбонитрил



**[00265]** Получали из 2-бромэтилметилсульфона с применением способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 18а.

**[00266]**  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d)  $\delta$  8,07 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,02 (dd, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H, NH), 6,71 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 4,40 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 3,54 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,95 (s, 3H). LCMS (Способ X2) Rt 1,05мин; масса/заряд 406,0742 предполагается 406,0741 для  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

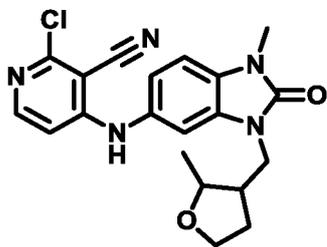
**Пример 19а:** 2-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(3-оксопентил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил

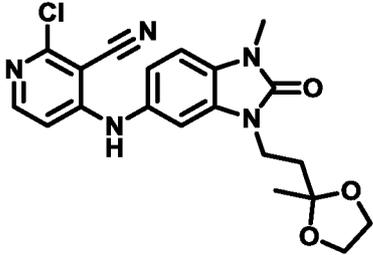
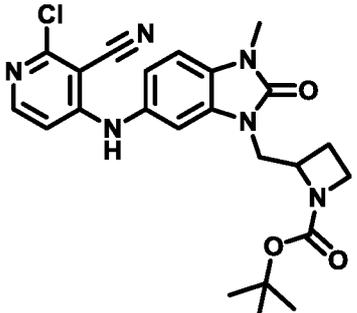


**[00267]** В раствор 2-хлор-4-[(1-метил-2-оксо-3H-бензимидазол-5-ил)амино]пиридин-3-карбонитрила (промежуточное соединение D1, 20 мг, 0,067 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли полимер-связанный макропористый карбонат тетраалкиламмония, 18-50 меш (нагрузка 2,5-3,5 ммоль/г, 50 мг). После 15 минут добавляли 1-бромпентан-3-он (14 мг, 0,085 ммоль) и полученную смесь нагревали до 90°C в течение 4 дней. Добавляли воду (0,1 мл) и раствор удаляли с помощью шприца, разбавляли с помощью DMSO с получением общего объема 1 мл, фильтровали, затем очищали с применением обращенно-фазовой флэш-хроматографии (SNAP Ultra C18 от Biotage, 50-80% метанол в воде, каждое содержит модификатор 0,1% муравьиную кислоту), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (20 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d)  $\delta$  8,06 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,03 (br m, 1H), 7,01 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,98 (dd, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 4,13 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,97 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 2,45 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 1,04 (t, J = 7,3 Гц, 3H). LCMS (Способ X4) Rt 2,52мин; масса/заряд 384,1212 предполагается 384,1227 для  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_5\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

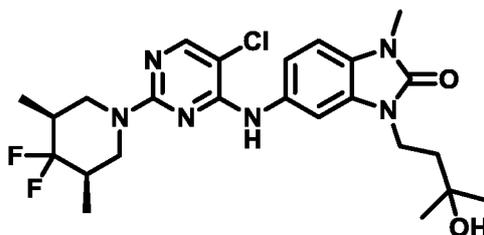
[00268] Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 19а, с применением подходящего алкилбромида, полученного от коммерческих поставщиков.

Таблица 6 – соединения, полученные с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 19а

Пример	Данные
<p><b>Пример 19b:</b> 2-хлор-4-((1-метил-3-((2-метилтетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)нитрилонитрил, смесь цис:транс диастереоизомеров 2:1, рацемическая</p> 	<p>LCMS (способ X4) Rt 2,46 мин.; масса/заряд 398,1396 предполагается 398,1384 для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>. ЯМР демонстрирует смесь диастереоизомеров, соотношение ~2:1, <i>Основной продукт, определенный как цис на основе NOE между атомами C2 и C3 водорода THF и между C2 метилом и C3 метиленом</i>: <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d) δ 8,05 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,02 (dd, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 6,90 (br s, 1H, NH), 6,89 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,60 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 4,12 (кажущийся p, J = 6,4 Гц, 1H), 4,07 (td, J = 8,3, 5,4 Гц, 1H), 3,98 – 3,84 (m, 2H), 3,77 (td, J = 8,4, 6,7 Гц, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,79 – 2,70 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,5 Гц, 3H). <i>Дополнительный продукт, определенный как транс</i>: <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d) δ 8,05 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,02 (dd, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 6,92 (br s 1H, NH), 6,89 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 3,98 – 3,84 (m, 4H), 3,82 (кажущийся p, J = 6,2 Гц, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,1 Гц, 3H).</p>
<p><b>Пример 19c:</b> 2-хлор-4-((1-метил-3-(2-(2-метил-1,3-</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d) δ 8,05 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,99 (dd, J =</p>

<p>диоксолан-2-ил)этил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил</p> 	<p>8,3, 1,9 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H, NH), 6,62 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 4,05 – 3,95 (m, 6H), 3,47 (s, 3H), 2,15 – 2,09 (m, 2H), 1,39 (s, 3H). LCMS (Способ Х4) Rt 2,5мин; масса/заряд 414,1340 предполагается 414,1433 для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>.</p>
<p><b>Пример 19d:</b> трет-бутил-2-((6-((2-хлор-3-цианопиридин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат</p> 	<p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d) δ 8,04 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,99 (dd, J = 8,2, 2,0 Гц, 1H) перекрывающийся с 6,99 (s, 1H, NH), 6,63 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 4,60 – 4,52 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,17 – 4,11 (m, 1H), 3,87 – 3,81 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,32 (s, 1H), 2,21 (s, 1H), 1,33 (s, 9H). LCMS (Способ Х4) Rt 2,76мин; масса/заряд 469,1744 предполагается 469,1755 для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>.</p>

**Пример 20а:** 5-((5-хлор-2-((3R,5S)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



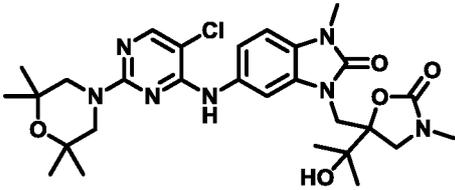
[00269] Смесь (3R,5S)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидина (0,03 мл, 0,13 ммоль), 5-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-

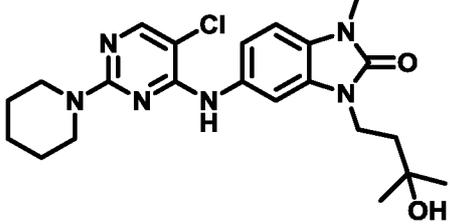
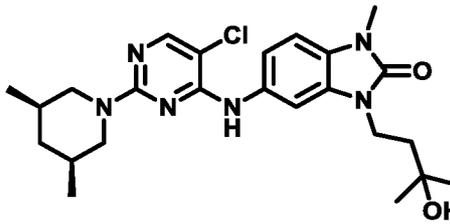
метилбензимидазол-2-она (промежуточное соединение D2a, 20 мг, 0,05 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,04 мл, 0,25 ммоль) в NMP (1 мл) нагревали в микроволновой печи до 170°C в течение 1 часа. Смесь разделяли между DCM и водой, водный слой экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические вещества промывали с помощью солевого раствора. Органические слои объединяли и выпаривали, и полученный раствор NMP очищали с помощью препаративной HPLC (колонка ACE 5 C18-PFP (5 мкм, 250x21,2 мм), 15-минутное градиентное элюирование от 40:60 до 25:75 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты) при скорости потока 20 мл/мин.) с получением указанного в заголовке соединения (19 мг) в виде твердого вещества. LCMS (способ T4): Rt 3,15 мин., масса/заряд 509,2212, предполагается 509,2238 для C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (ацетон-d<sub>6</sub>, 500 МГц): δ 8,14 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,46 (1H, d, J 1,4 Гц), 7,37 (1H, dd, J 8,0, 1,4 Гц), 7,09 (1H, d, J 8,0 Гц), 4,65 (2H, br d, J 11,4 Гц), 4,03 (2H, m), 3,38 (3H, s), 2,71 (2H, t, J 11,3 Гц), 1,99 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,26 (6H, s), 1,02 (6H, d, J 6,6 Гц). OH не наблюдается. <sup>19</sup>F ЯМР (ацетон-d<sub>6</sub>, 471 МГц): δ -108,7 (dt, J 235, 3 Гц), -135,3 (dt, J 235, 27 Гц).

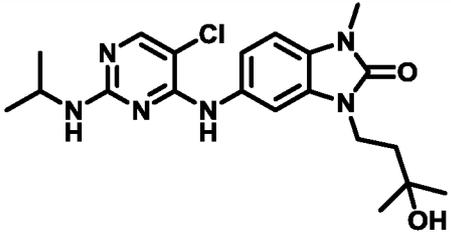
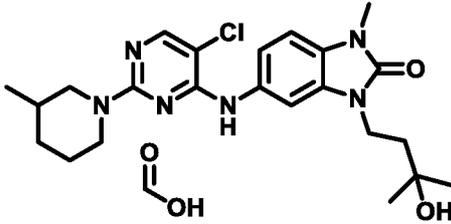
**[00270]** Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 20a, с применением промежуточного соединения, показанного в таблице 7, и подходящего амина или гетероцикла, полученных от коммерческих поставщиков.

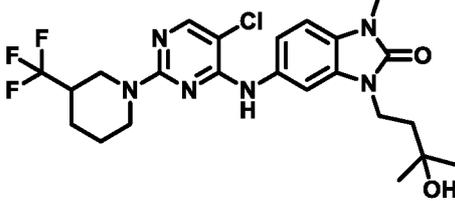
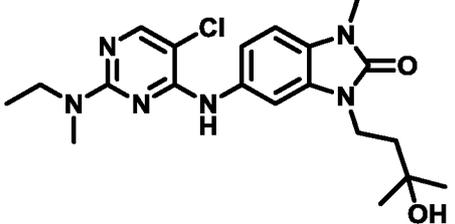
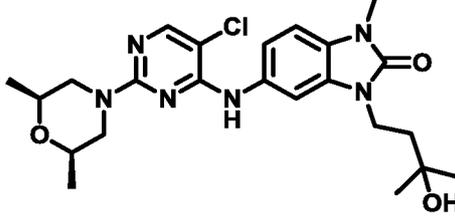
Таблица 7 – соединения, полученные с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 20a

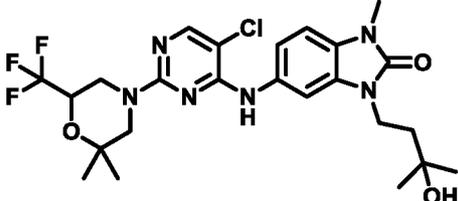
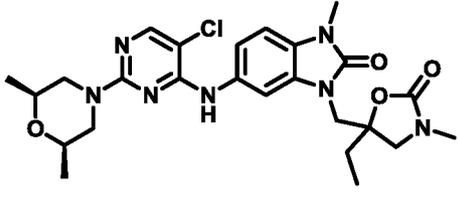
Пример	Данные	Промежуточные соединения
<b>Пример 20b:</b> 5-((6-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8,72 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,45 (1H, d, J 1,8 Гц), 7,39 (1H, dd, J 8,5, 1,8 Гц), 7,12 (1H, d, J 8,5 Гц), 4,27 (1H, d, J 15,4 Гц), 3,98 (1H, d, J 15,4 Гц), 3,60 (1H, d, J 9,5 Гц), 3,56 (1H, d, J, 9,5 Гц), 3,52	Промежуточное соединение D3j: 5-((6-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-

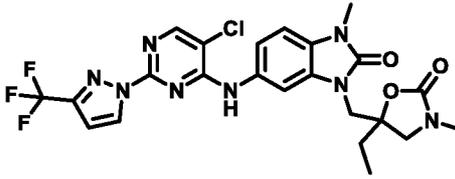
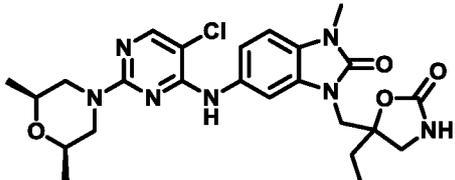
<p>метилоксазолидин-2-он</p> 	<p>(4H, s), 3,36 (3H, s), 2,70 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,22 (3H, s), 1,15 (6H, s), 1,12 (6H, s). OH не явно наблюдается. LCMS (Способ Т4): Rt 2,67 мин, масса/заряд 588,2678, предполагается 588,2696 для <math>C_{28}H_{39}ClN_7O_5</math> <math>[M+H]^+</math>.</p>	<p>2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилоксазолидин-2-он</p>
<p><b>Пример 20с:</b> 1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид</p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, ацетон-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 8,16 (0,6H, br, полученный в результате частичного обмена NH), 7,97 (1H, s), 7,61 (1H, d, J 1,8 Гц), 7,28 (1H, dd, J 7,7, 1,8 Гц), 7,05 (1H, d, J 7,7 Гц), 4,68 (2H, br d, J 13,3 Гц), 4,01 (2H, t, J 8,0 Гц), 3,37 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,00-2,91 (3H, m), 2,87 (3H, s), 1,85 (2H, t, J 8,0 Гц), 1,77-1,71 (2H, m), 1,70-1,59 (2H, m), 1,25 (6H, s). OH не наблюдается. LCMS (Способ Т4): Rt 2,40 мин, масса/заряд 516,2617, предполагается 516,2484 для <math>C_{25}H_{35}ClN_7O_3</math> <math>[M+H]^+</math>.</p>	<p>Промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 20d:</b> 5-((5-хлор-2-(пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p>	<p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, ацетон-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 7,97 (0,3H, br, полученный в результате частичного обмена NH), 7,96 (1H, s), 7,61 (1H, d, J 1,8 Гц), 7,31 (1H, dd, J 8,7, 1,3 Гц), 7,05 (1H, d, J 8,7 Гц), 4,02 (2H, m), 3,73 (4H, br t, J 4,8 Гц),</p>	<p>Промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-</p>

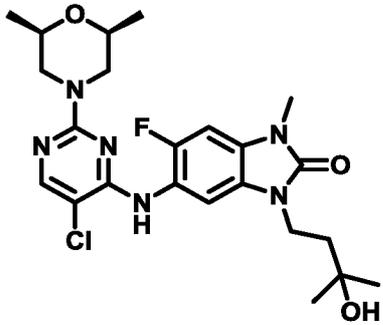
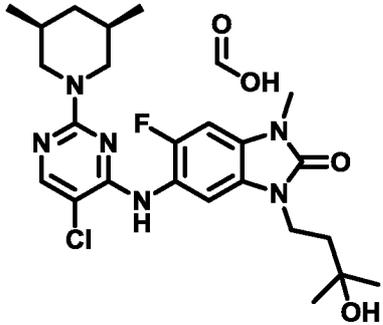
	<p>3,38 (3H, s), 1,86 (2H, m), 1,67-1,62 (2H, m), 1,59-1,52 (4H, m), 1,25 (6H, s). OH не наблюдается. LCMS (Способ Т4): Rt 2,60 мин, масса/заряд 445,2111, предполагается 445,2113 для <math>C_{22}H_{30}ClN_6O_2</math> <math>[M+H]^+</math>.</p>	<p>метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 20e:</b> 5-((5-хлор-2-((3S,5R)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он: муравьиная кислота (1:1)</p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, ацетон-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 8,31 (0,6 H, br s, полученный в результате частичного обмена NH), 8,13 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,51 (1H, d, J 2,0 Гц), 7,39 (1H, dd, J 8,4, 2,0 Гц), 7,09 (1H, d, J, 8,4 Гц), 4,66 (2H, br d, J 11,9 Гц), 4,04 (2H, m), 3,39 (3H, s), 2,33 (2H, dd, J 12,6, 11,6 Гц), 1,86 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,64-1,55 (2H, m), 1,26 (6H, s), 0,90 (6H, d, J 6,5 Гц), 0,82 (1H, m). LCMS (Способ Т4): Rt 2,86 мин, масса/заряд 473,2392, предполагается 473,2426 для <math>C_{24}H_{34}ClN_6O_2</math> <math>[M+H]^+</math>.</p>	<p>Промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 20f:</b> 5-((5-хлор-2-(изопропиламино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p>	<p>LCMS (Способ Т4): Rt 2,37 мин, масса/заряд 419,1904, предполагается 419,1957 для <math>C_{20}H_{28}ClN_6O_2</math> <math>[M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, Метанол-<math>d_4</math>): <math>\delta</math> 7,85 (1H, s), 7,62 (1H, br s), 7,37 (1H, br d, J 7,8 Гц), 7,13 (1H, d, J 7,8 Гц), 4,05 (2H, m), 3,97 (1H, септет, J 6,6 Гц), 3,44 (3H, s),</p>	<p>Промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>

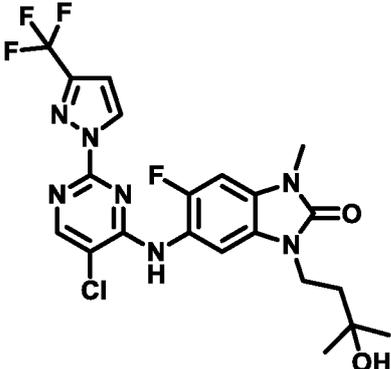
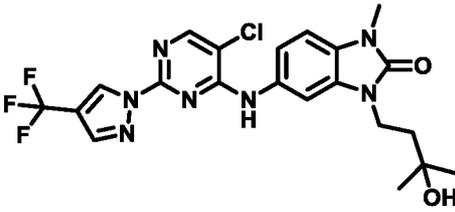
	<p>1,88 (2H, m), 1,29 (6H, s), 1,18 (6H, d, J 6,6 Гц).</p>	<p>азол-2-он</p>
<p><b>Пример 20g:</b> 5-((5-хлор-2-(3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он: муравьиная кислота (1:1)</p> 	<p>LCMS (Способ Т4): Rt 2,66 мин, масса/заряд 459,2239, предполагается 459,2275 для <math>C_{23}H_{32}ClN_6O_2</math> <math>[M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, ацетон-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 8,14 (1H, s, формиат), 7,98 (0,8H, br, полученный в результате частичного обмена NH), 7,95 (1H, s), 7,57 (1H, d, J 2,0 Гц), 7,35 (1H, dd, J 8,8, 2,0 Гц), 7,06 (1H, d, J 8,8 Гц), 4,59-4,50 (2H, m), 4,01 (2H, m), 3,37 (3H, s), 2,83 (1H, td, J 12,8, 2,5 Гц), 2,51 (1H, dd, J 12,8, 10,2 Гц), 1,89-1,77 (3H, m), 1,68 (1H, m), 1,57 (1H, m), 1,46 (1H, m), 1,25 (6H, s), 1,16 (1H, m), 0,90 (3H, d, J 6,1 Гц). Другие способные к обмену не наблюдались.</p>	<p>Промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 20h:</b> 5-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p>	<p>LCMS (Способ Т4): Rt 2,98 мин, масса/заряд 513,1980, предполагается 513,1987 для <math>C_{23}H_{29}ClF_3N_6O_2</math> <math>[M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, ацетон-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 8,11 (1H, br s), 8,00 (1H, s), 7,49 (1H, d, J 1,6 Гц), 7,37 (1H, dd, J 8,4, 1,6 Гц), 7,05 (1H, d, J 8,4 Гц), 4,88 (1H, m), 4,63 (1H, m), 4,06-3,98</p>	<p>Промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>

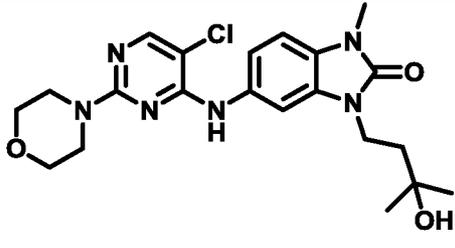
	<p>(2H, m), 3,38 (3H, s), 2,96-2,85 (3H, m), 2,40 (1H, m), 1,88-1,79 (3H, m), 1,66-1,50 (2H, m), 1,29 (6H, s). OH не наблюдается.</p>	азол-2-он
<p><b>Пример 20i:</b> 5-((5-хлор-2-(этил(метил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ Т4): Rt 2,40 мин, масса/заряд 419,1945, предполагается 419,1957 для C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ацетон-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 7,96 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,67 (1H, d, J 1,6 Гц), 7,37 (1H, dd, J 8,4, 1,6 Гц), 7,05 (1H, d, J 8,4 Гц), 4,02 (2H, m), 3,63 (2H, q, J 7,1 Гц), 3,38 (3H, s), 3,11 (3H, s), 1,86 (2H, m), 1,26 (6H, s), 1,12 (3H, t, J 7,1 Гц). OH не наблюдается.</p>	Промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензimidазол-2-он
<p><b>Пример 20j:</b> 5-((5-хлор-2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ Т4): Rt 2,83 мин, масса/заряд 475,2169, предполагается 475,2219 для C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ацетон-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8,07 (1H, br), 7,98 (1H, s), 7,57 (1H, d, J 1,8 Гц), 7,31 (1H, dd, J 8,7, 1,8 Гц), 7,07 (1H, d, J 8,7 Гц), 4,46 (2H, br d, J 13,1 Гц), 4,03 (2H, t, J 8,0 Гц), 3,55 (2H, m), 3,37 (3H, s), 2,48 (2H, dd, J 13,0, 10,5 Гц), 1,86 (2H, t, J 8,0 Гц), 1,26 (6H, s), 1,16 (6H, d, J 6,6 Гц). OH не наблюдается.</p>	Промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензimidазол-2-он
<p><b>Пример 20k:</b> 5-((5-хлор-2-(2,2-диметил-6-</p>	<p>LCMS (Способ Т4): Rt 3,14 мин, масса/заряд 543,2041,</p>	Промежуточное соединение

<p>(трифторметил)морфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p>предполагается 543,2093 для <math>C_{24}H_{31}ClF_3N_6O_3</math> <math>[M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, метанол-<math>d_4</math>): <math>\delta</math> 7,95 (1H, s), 7,39 (1H, d, J 1,9 Гц), 7,35 (1H, dd, J 8,8, 1,9 Гц), 7,11 (1H, d, J 8,8 Гц), 4,69 (1H, m), 4,35 (1H, dd, J 13,2, 1,4 Гц), 4,21 (1H, m), 4,01 (2H, m), 3,43 (3H, s), 2,84 (1H, dd, J 12,9, 11,2 Гц), 2,79 (1H, br d, J 13,3 Гц), 1,85 (2H, m), 1,28 (6H, s), 1,26 (3H, s), 1,19 (3H, s).</p>	<p>D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 20l:</b> 5-(((6-((5-хлор-2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-5-этил-3-метилоксазолидин-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ Т4): Rt 2,64 мин, масса/заряд 530,2202, предполагается 530,2277 для <math>C_{25}H_{33}ClN_7O_4</math> <math>[M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 8,71 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,56 (1H, d, J 1,8 Гц), 7,31 (1H, dd, J 8,4, 1,8 Гц), 7,11 (1H, d, J 8,4 Гц), 4,33 (2H, br d, J 12,6 Гц), 4,01 (1H, d, J 15,2 Гц), 3,90 (1H, d, J 15,2 Гц), 3,59 (1H, d, J 9,4 Гц), 3,51 (2H, m), 3,40 (1H, d, J 9,4 Гц), 3,34 (3H, s), 2,64 (3H, s), 2,44 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,10 (6H, d, J 6,1 Гц), 0,92 (3H, t, J 7,1 Гц).</p>	<p>Промежуточное соединение D3d: 5-[[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]метил]-5-этил-3-метилоксазолидин-2-он</p>
<p><b>Пример 20m:</b> 5-(((6-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-5-этил-3-метилоксазолидин-2-</p>	<p>LCMS (Способ Т4): 2,93 мин, масса/заряд 551,1476, предполагается 551,1528 для <math>C_{23}H_{23}ClF_3N_8O_3</math> <math>[M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 9,60 (1H, s), 8,62 (1H, br d, J 2,7 Гц), 8,52</p>	<p>Промежуточное соединение D3d: 5-[[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-</p>

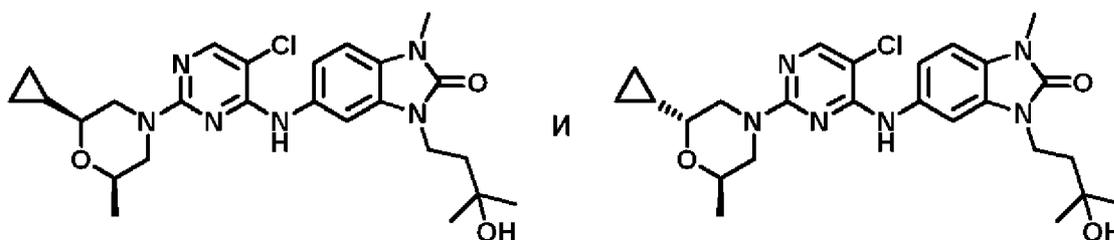
<p>ОН</p> 	<p>(1H, s), 7,77 (1H, d, J 2,0 Гц), 7,34 (1H, dd, J 8,4, 2,0 Гц), 7,18 (1H, d, J 8,4 Гц), 6,96 (1H, d, J 2,7 Гц), 4,06 (1H, d, J 14,6 Гц), 4,01 (1H, d, J 14,6 Гц), 3,60 (1H, d, J 7,9 Гц), 3,38 (1H, d, J 7,9 Гц), 3,36 (3H, s), 2,57 (3H, s), 1,70 (2H, m), 0,87 (3H, t, J 7,9 Гц).</p>	<p>ил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]метил]-5-этил-3-метилоксазолидин-2-он</p>
<p><b>Пример 20п:</b> 5-((6-((5-хлор-2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-5-этилоксазолидин-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ Т4): 2,59 мин, масса/заряд 516,2088, предполагается 516,2121 для <math>C_{24}H_{31}ClN_7O_4</math> <math>[M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 8,72 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,60 (1H, d, J 1,9 Гц), 7,43 (1H, s), 7,31 (1H, dd, J 8,3, 1,9 Гц), 7,11 (1H, d, J, 8,3 Гц), 4,33 (2H, m), 4,01 (1H, d, J 14,8 Гц), 3,87 (1H, d, J 14,8 Гц), 3,55-3,48 (3H, m), 3,34 (3H, s), 3,29 (1H, m), 2,46 (2H, m), 1,79-1,68 (2H, m), 1,12 (6H, d, J 6,5 Гц), 0,94 (3H, t, J 7,6 Гц).</p>	<p>Промежуточно е соединение Д3е: 5-[[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]метил]-5-этилоксазолидин-2-он</p>
<p><b>Пример 20о:</b> 5-((6-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-5-этилоксазолидин-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ Т4): Rt 3,00 мин, масса/заряд 537,1351, предполагается 537,1372 для <math>C_{22}H_{21}ClF_3N_8O_3</math> <math>[M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 9,61 (1H, s), 8,63 (1H, m), 8,52 (1H, s), 7,75 (1H, d, J 2,0 Гц), 7,38 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J 8,5, 2,0 Гц), 7,18 (1H, d, J 8,5 Гц), 6,96 (1H, d, J 2,7 Гц), 4,07 (1H, d, J 15,3 Гц), 3,98</p>	<p>Промежуточно е соединение Д3е: 5-[[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]метил]-5-</p>

	(1H, d, J 15,3 Гц), 3,58 (1H, d, J 8,2 Гц), 3,37 (3H, s), 3,30 (1H, d, J 8,2 Гц), 1,77-1,67 (2H, m), 0,90 (3H, t, J 7,2 Гц).	этилоксазолиди н-2-он
<p><b>Пример 20p:</b> 5-((5-хлор-2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ Т4): Rt 2,88 мин, масса/заряд 493,2071, предполагается 493,2125 для C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ацетон-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8,02 (1H, s), 7,76 (1H, br), 7,59 (1H, d, J, 6,0 Гц), 7,10 (1H, d, J 11,0 Гц), 4,39 (2H, m), 4,03 (2H, m), 3,52 (2H, m), 3,39 (3H, s), 2,45 (2H, dd, J 13,2, 10,6 Гц), 1,86 (2H, m), 1,26 (6H, s), 1,13 (6H, d, J 6,5 Гц). OH не наблюдается.</p>	Промежуточно е соединение D3f: 6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-5-фтор-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-метилбензимидазол-2-он
<p><b>Пример 20q:</b> 5-((5-хлор-2-((3S,5R)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он:муравьиная кислота (1:1)</p> 	<p>LCMS (Способ Т4): Rt 2,93 мин, масса/заряд 491,2273, предполагается 491,2332 для C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>ClFN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ацетон-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8,13 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,71 (1H, br), 7,54 (1H, d, J 6,5 Гц), 7,10 (1H, d, J 9,9 Гц), 4,61-4,52 (2H, m), 4,04 (2H, m), 3,39 (3H, s), 2,22 (2H, dd, J 12,9, 11,4 Гц), 1,86 (2H, m), 1,77 (1H, m), 1,57-1,47 (2H, m), 1,26 (6H, s), 0,85 (6H, d, J 7,0 Гц), 0,76 (1H, m). OH, протонированный N не наблюдается.</p>	Промежуточно е соединение D3f: 6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-5-фтор-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-метилбензимидазол-2-он
<p><b>Пример 20r:</b> 5-((5-хлор-2-(3-</p>	LCMS (Способ Т4): Rt 2,97 мин,	Промежуточно

<p>(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p>масса/заряд 514,1360, предполагается 514,1376 для <math>C_{21}H_{21}ClF_4N_7O_2</math> <math>[M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, ацетон-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 8,67 (0,5H, br), 8,51-8,48 (2H, m), 7,63 (1H, d, J 6,5 Гц), 7,17 (1H, d, J 10,2 Гц), 6,85 (1H, d, J 2,6 Гц), 4,06 (2H, m), 3,42 (3H, s), 1,86 (2H, m), 1,21 (6H, s). OH не наблюдается.</p>	<p>е соединение D3f: 6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-5-фтор-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 20s:</b> 5-((5-хлор-2-(4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ Т4): Rt 3,00 мин, масса/заряд 496,1463, предполагается 496,1470 для <math>C_{21}H_{22}ClF_3N_7O_2</math> <math>[M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, ацетон-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 8,91 (1H, s), 8,84 (0,5H, br, полученный в результате частичного обмена NH), 8,43 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,97 (1H, d, J 1,9 Гц), 7,45 (1H, dd, J 8,4, 1,9 Гц), 7,12 (1H, d, J 8,4 Гц), 4,07 (2H, t, J 8,0 Гц), 3,40 (3H, s), 1,92 (2H, t, J 8,0 Гц), 1,24 (6H, s). OH не наблюдается.</p>	<p>Промежуточно е соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 20t:</b> 5-((5-хлор-2-морфолинопиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p>	<p>LCMS (Способ Т4): Rt 2,51 мин, масса/заряд 447,1897, предполагается 447,1906 для <math>C_{21}H_{28}ClN_6O_3</math> <math>[M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, метанол-<math>d_4</math>): <math>\delta</math> 7,92 (1H, s), 7,47 (1H, d, J 1,7 Гц), 7,31</p>	<p>Промежуточно е соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-</p>

	<p>(1H, dd, J 8,4, 1,7 Гц), 7,10 (1H, d, J 8,4 Гц), 4,00 (2H, m), 3,70-3,67 (4H, m), 3,66-3,62 (4H, m), 3,41 (3H, s), 1,84 (2H, m), 1,28 (6H, s).</p>	<p>гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
---	---	--

**Пример 21а:** 5-((5-хлор-2-((2S,6R)-2-циклопропил-6-метилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он и **пример 21b:** 5-((5-хлор-2-((2R,6R)-2-циклопропил-6-метилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



**[00271]** Смесь 2-циклопропил-6-метилморфолина (36 мг, 0,25 ммоль, смесь диастереомеров), 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-она (промежуточное соединение D2a, 20 мг, 0,05 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,04 мл, 0,25 ммоль) в NMP (1 мл) нагревали в микроволновой печи до 170°C в течение 1 часа. Смесь разделяли между DCM и водой, водный слой экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические вещества промывали с помощью солевого раствора. Органические слои объединяли и выпаривали, и полученный раствор NMP очищали с помощью препаративной HPLC (колонка ACE 5 C18-PFP (5 мкм, 250x21,2 мм), 15-минутное градиентное элюирование от 40:60 до 25:75 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты) при скорости потока 20 мл/мин.).

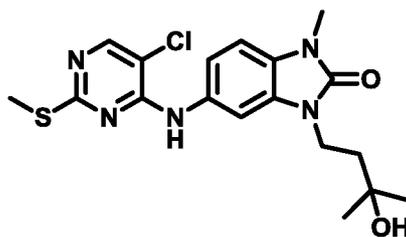
**[00272]** Более ранний элюированный продукт определяли как **пример 21b:** 5-((5-хлор-2-((2R,6R)-2-циклопропил-6-метилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он (7 мг, 24%, 0,012 ммоль).

**[00273]**  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,92 (1H, s), 7,43 (1H, d, J 1,9 Гц), 7,39 (1H, dd, J 8,1, 1,9 Гц), 7,12 (1H, d, J 8,1 Гц), 4,10 (1H, m), 4,03 (2H, t, J 8,3 Гц), 3,90 (1H, dd, J 12,5, 3,3 Гц), 3,77 (1H, dd, J 13,0, 5,0 Гц), 3,71 (1H, dd, J 13,0, 3,7 Гц), 3,44 (3H, s), 3,29 (1H, dd, J 12,5, 7,0 Гц), 2,99 (1H, m), 1,86 (2H, t, J 8,3 Гц), 1,29 (6H, s), 1,15 (3H, d, J 6,1 Гц), 1,08 (1H, m), 0,52 (1H, m), 0,47 (1H, m), 0,31 (1H, m), 0,18 (1H, m). LCMS (Способ Т4) Rt 2,78 мин, масса/заряд 501,2316, предполагается 501,2375 для  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{ClN}_6\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00274]** Более поздний элюированный продукт определяли как **пример 21а**: 5-((5-хлор-2-((2S,6R)-2-циклопропил-6-метилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он (9 мг, 30%, 0,015 ммоль).

**[00275]**  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,91 (1H s), 7,45 (1H, d, J 1,8 Гц), 7,33 (1H, dd, J 8,4, 1,8 Гц), 7,11 (1H, d, J 8,4 Гц), 4,48 (1H, m), 4,34 (1H, m), 4,03 (2H, m), 3,50 (1H, m), 3,44 (3H, s), 2,75-2,66 (2H, m), 2,53 (1H, dd, J 13,0, 10,7 Гц), 1,86 (2H, m), 1,29 (6H, s), 1,18 (3H, d, J 6,3 Гц), 0,85 (1H, m), 0,53 (1H, m), 0,47 (1H, m), 0,35 (1H, m), 0,16 (1H, m). LCMS (Способ Т4) Rt 2,82 мин, масса/заряд 501,2306, предполагается 501,2375 для  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{ClN}_6\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 22а:** 5-((5-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он

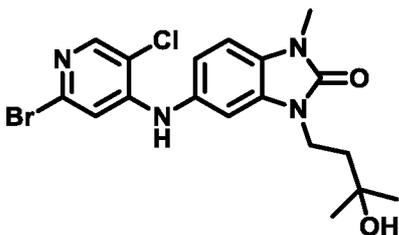


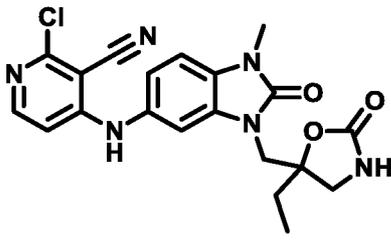
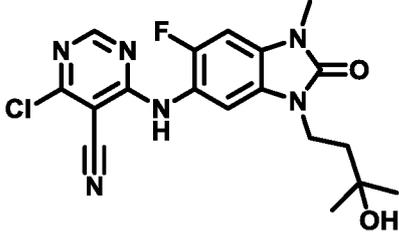
**[00276]** Смесь 4,5-дихлор-2-метилсульфанил-пиримидина (18 мг, 0,09 ммоль), 5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-она (промежуточное соединение А1, 20 мг, 0,08 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (20,5 мкл, 0,12 ммоль) в DMF (0,50 мл, 0,16 М) нагревали в микроволновой печи до 120°C в течение 30 минут. Смесь разбавляли с помощью воды, подкисляли до рН 5 путем добавления 10% лимонной кислоты и экстрагировали с помощью DCM (5 мл x 3). Объединенные органические вещества выпаривали при пониженном давлении. Продукт очищали с

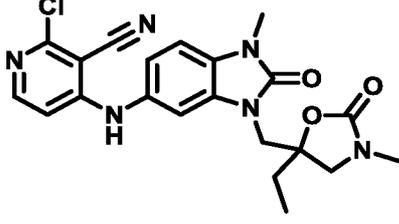
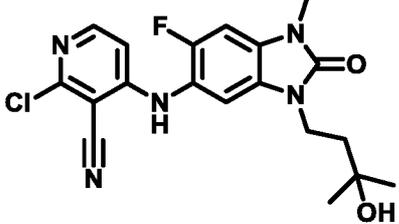
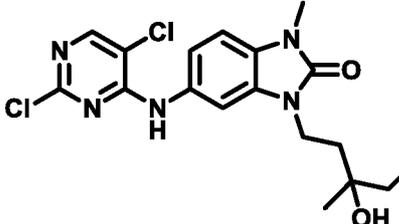
помощью препаративной HPLC (колонка ACE 5 C18-PFP (5 мкм, 250x21,2 мм), 15-минутное градиентное элюирование от 40:60 до 25:75 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты) при скорости потока 20 мл/мин.) с получением 5-[(5-хлор-2-метилсульфанил-пиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-она (27 мг) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 500 МГц):  $\delta$  8,43 (1H, br s), 8,24 (1H, s), 7,41 (1H, d, J 1,6 Гц), 7,27 (1H, dd, J 8,4, 1,6 Гц), 7,13 (1H, d, J 8,4 Гц), 3,87 (2H, m), 3,32 (3H, s), 2,38 (3H, s), 1,72 (2H, m), 1,17 (6H, s). OH не наблюдается. LCMS (Способ Т4) Rt 2,80 мин, масса/заряд 408,1208, предполагается 408,1255 для  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

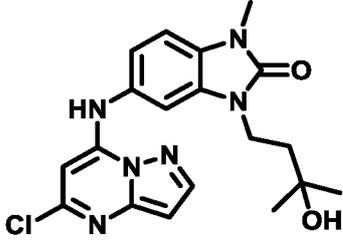
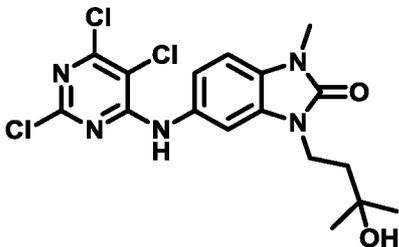
**[00277]** Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 22a, с применением промежуточных соединений, показанных в таблице 8, в NMP, DMA или DMF, и с применением DIPEA или триэтиламина в качестве основания. Для примеров 22b и 22g реакционные смеси нагревали до 180°C в течение 1 часа. Для примера 22f было необходимо дополнительное нагревание до 130°C в течение 2 часов и 140°C в течение 2 часов. Для примеров 22i, 22j, 22k применяли более низкую температуру 80°C. Для примеров 22m и 22n применяли более высокую температуру 160°C.

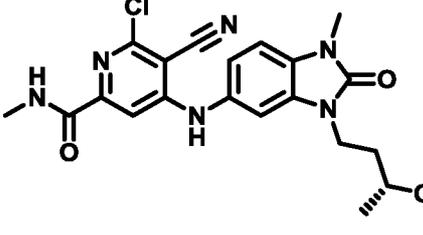
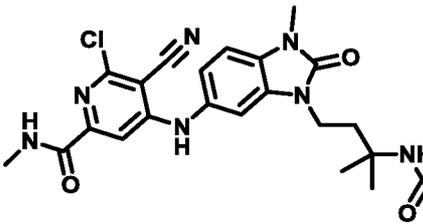
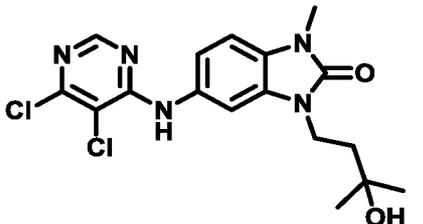
Таблица 8 – соединения, полученные с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 22a.

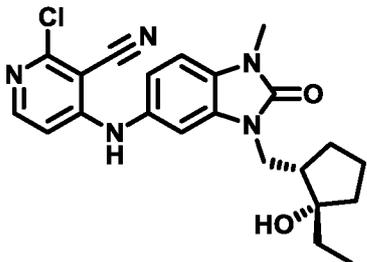
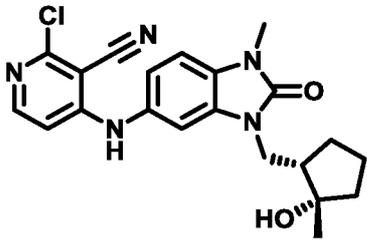
Пример	Данные	Промежуточные соединения
<p><b>Пример 22b:</b> 5-((2-бром-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ Т4) Rt 2,78 мин, масса/заряд 439,0512, предполагается 439,0531 для <math>\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrClN}_4\text{O}_2</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>. <math>^1\text{H}</math> ЯМР (ацетон-<math>d_6</math>, 500 МГц): <math>\delta</math> 8,08 (1H, s), 7,92 (0,6H, br, полученный в результате частичного обмена NH), 7,17 (1H, d, J 8,4 Гц), 7,15 (1H, m), 7,08 (1H, dt, J 8,4, 1,7 Гц), 6,83 (1H, d, J 4,3 Гц), 4,04</p>	<p>Промежуточное соединение A1: 5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он и 2,4-дибром-5-хлорпиримидин</p>

	(2H, m), 3,42 (3H, s), 1,86 (2H, m), 1,26 (6H, s). OH не наблюдается.	
<p><b>Пример 22с:</b> 2-хлор-4-((3-((5-этил-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил</p> 	<p>LCMS (Способ Т4) Rt 2,51 мин, масса/заряд 427,1207, предполагается 427,1280 для <math>C_{20}H_{20}ClN_6O_3</math> <math>[M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 9,51 (1H, s), 7,96 (1H, d, J 6,2 Гц), 7,39 (1H, s), 7,22-7,19 (2H, m), 7,00 (1H, dd, J 8,3, 1,8 Гц), 6,88 (1H, d, J 6,2 Гц), 4,08 (1H, d, J 15,3 Гц), 3,99 (1H, d, J 15,3 Гц), 3,51 (1H, d, J 9,4 Гц), 3,37 (3H, s), 3,31 (1H, d, J 9,4 Гц), 1,74 (2H, m), 0,93 (3H, t, J 7,4 Гц).</p>	<p>Промежуточное соединение Абс: 5-[(6-амино-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)метил]-5-этилоксазолидин-2-он и 2,4-дихлорпиридин-3-карбонитрил</p>
<p><b>Пример 22d:</b> 4-хлор-6-((6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил</p> 	<p>LCMS (Способ Т4) Rt 2,62 мин, масса/заряд 405,1237, предполагается 405,1237 для <math>C_{18}H_{19}ClFN_6O_2</math> <math>[M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, метанол-<math>d_4</math>): <math>\delta</math> 8,41 (1H, s), 7,28 (1H, d, J 6,4 Гц), 7,14 (1H, d, J 9,9 Гц), 4,02 (2H, t, J 7,5 Гц), 3,43 (3H, s), 1,85 (2H, t, J 7,5 Гц), 1,28 (6H, s).</p>	<p>Промежуточное соединение Аба: 6-амино-5-фтор-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-метилбензимидазол-2-он и 4,6-дихлорпиримидин-5-карбонитрил</p>
<p><b>Пример 22е:</b> 2-хлор-4-((3-((5-этил-3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил</p>	<p>LCMS (Способ Т4) Rt 2,55 мин, масса/заряд 441,1421, предполагается 441,1436 для <math>C_{21}H_{22}ClN_6O_3</math> <math>[M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 9,51 (1H, s), 7,98 (1H, d, J 6,1 Гц), 7,22-7,19</p>	<p>Промежуточное соединение Абб: 5-[(6-амино-3-метил-2-оксобензимида</p>

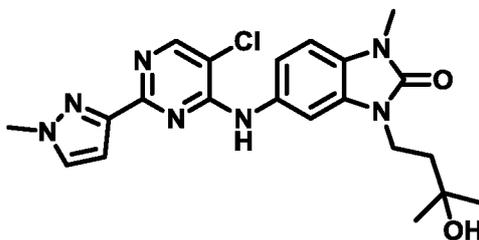
	<p>(2H, m), 7,00 (1H, dd, J 8,3, 2,0 Гц), 6,84 (1H, d, J 6,1 Гц), 4,10 (1H, d, J 14,8 Гц), 4,01 (1H, d, J 14,8 Гц), 3,56 (1H, d, J 9,0 Гц), 3,40-3,36 (4H, m), 2,63 (3H, s), 1,77-1,67 (2H, m), 0,90 (3H, t, J 7,3 Гц).</p>	<p>зол-1-ил)метил]-5-этил-3-метилоксазолидин-2-он и 2,4-дихлорпиридин-3-карбонитрил</p>
<p><b>Пример 22f:</b> 2-хлор-4-((6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил</p> 	<p>LCMS (Способ Т4) Rt 2,67 мин, масса/заряд 404,1228, предполагается 404,1284 для <math>C_{19}H_{20}ClFN_5O_2</math> <math>[M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, метанол-<math>d_4</math>): <math>\delta</math> 8,00 (1H, d, J 6,3 Гц), 7,22 (1H, d, J 1,1 Гц), 7,21 (1H, d, J 4,7 Гц), 6,52 (1H, dd, J 6,3, 1,8 Гц), 4,03 (2H, t, J 8,2 Гц), 3,45 (3H, s), 1,86 (2H, t, J 8,2 Гц), 1,28 (6H, s).</p>	<p>Промежуточное соединение Аба: 6-амино-5-фтор-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-метилбензимидазол-2-он и 2,4-дихлорпиридин-3-карбонитрил</p>
<p><b>Пример 22g:</b> 5-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилпентил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ Т4) Rt 2,78 мин, масса/заряд 410,1146, предполагается 410,1145 для <math>C_{18}H_{22}Cl_2N_5O_2</math> <math>[M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, ацетон-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 8,80 (0,4H, полученный в результате частичного обмена NH), 8,28 (1H, s), 7,52 (1H, dd, J 6,9, 2,0 Гц), 7,30 (1H, ddd, J 8,7, 5,2, 2,0 Гц), 7,11 (1H, d, J 8,4 Гц), 4,02 (2H, m), 3,41 (3H, s), 1,86 (2H, m), 1,58 (2H, q, J 7,8 Гц), 1,24 (3H, s), 0,94 (3H, t, J 7,8 Гц). OH не наблюдается.</p>	<p>Промежуточное соединение А7а: 5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилпентил)-1-метилбензимидазол-2-он и 2,4,5-трихлорпиримидин</p>
<p><b>Пример 22h:</b> 5-((5-</p>	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math></p>	<p>Промежуточное</p>

<p>хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p>10,34 (s, 1H, NH), 8,24 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,16 (dd, J = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,46 (s, 1H, OH), 3,94 – 3,88 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,74 – 1,68 (m, 2H), 1,16 (s, 6H). LCMS (Способ X4) rt 2,63          масса/заряд 401,149          предполагается 401,149 для C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>е соединение          A1: 5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он и 5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидин</p>
<p><b>Пример 22i:</b> 3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-5-((2,5,6-трихлорпиримидин-4-ил)амино)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d) δ 7,56 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H, NH), 7,09 (dd, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,13 – 4,07 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 1,98 – 1,92 (m, 2H), 1,34 (s, 6H). LCMS (Способ X4) rt 3,01 мин;          масса/заряд 452,0427          предполагается 452,0424 для C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточно е соединение          A1: 5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он и 2,4,5,6-тетрахлорпиримидин</p>
<p><b>Пример 22j:</b> (R)-6-хлор-5-циано-4-((3-(3-метоксибутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)-N-метилпиколинамид</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, хлороформ-d) δ 7,77 (br q, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,04 (s, 1H, NH), 7,02 (d, J=8,2Гц, 1H), 6,98 (dd, J=8,2 и 1,9Гц, 1H), 6,92 (d, J=1,6 Гц, 1H), 4,06 - 3,86 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,41 - 3,32 (m, 1H), 3,30 (s, 3H, OMe), 2,97 (d, J=5,0 Гц, 3H), 1,96 - 1,73 (m, 2H), 1,18 (d, J=6,0 Гц, 3H). LCMS (Способ X4) Rt 2,58мин;</p>	<p>Промежуточно е соединение          A7d: 5-амино-3-[(3R)-3-метоксибутил]-1-метилбензимидазол-2-он (применяемый без очистки) и</p>

	<p>масса/заряд 465,1401 предполагается 465,1418 для <math>C_{21}H_{23}ClN_6O_3Na [M+Na]^+</math>.</p>	<p>промежуточное соединение E1: 4,6-дихлор-5- циано-N- метилпиридин- 2-карбоксамид</p>
<p><b>Пример 22k:</b> 4-((3-(3-ацетиламино-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)-6-хлор-5-циано-N-метилпиколинамид</p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 7,80 (q, J = 5,6 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H, NH), 7,01 (m, 2H), 6,99 (dd, J = 8,3, 1,8 Гц, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,95 – 3,88 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,04 – 2,95 (d, 3H), 2,29 – 2,22 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,36 (s, 6H). LCMS (Способ X2) rt 1,24мин масса/заряд 484,1880 предполагается 484,1864 для <math>C_{23}H_{27}ClN_7O_3 [M+H]^+</math>.</p>	<p>Промежуточно е соединение A4b: N-[3-(6-амино-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1,1-диметилпропил]ацетамид и промежуточное соединение E1: 4,6-дихлор-5- циано-N- метилпиридин- 2-карбоксамид</p>
<p><b>Пример 22l:</b> 5-((5,6-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 9,46 (s, 1H, NH), 8,26 (s, 1H), 7,30 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,45 (s, 1H, OH), 3,91 – 3,84 (m, 2H), 3,33 (s, 3H, затемненный с помощью растворителя), 1,74 – 1,66 (m, 2H), 1,16 (s, 6H). LCMS (Способ X4) Rt 2,59мин; масса/заряд 396,0997 предполагается</p>	<p>Промежуточно е соединение A1: 5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он и 4,5,6-трихлорпиримидин</p>

	396,0994 для $C_{17}H_{20}Cl_2N_5O_2$ [M+H] <sup>+</sup> .	
<p><b>Пример 22m:</b> <i>rac</i>-2-хлор-4-((3-(((1S,2S)-2-этил-2-гидроксициклопентил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил</p> 	<p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ 8,02 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,00 (dd, <i>J</i> = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 6,59 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 4,14 (dd, <i>J</i> = 14,9, 8,7 Гц, 1H), 3,80 (dd, <i>J</i> = 14,9, 5,7 Гц, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,85 – 1,77 (m, 2H), 1,75 – 1,58 (m, 3H), 1,57 – 1,42 (m, 2H), 1,31 – 1,18 (m, 2H), 0,84 (t, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H). LCMS (Способ X4) Rt 2,87 масса/заряд 426,1693 предполагается 426,1697 для <math>C_{22}H_{25}ClN_5O_2</math> [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточно е соединение A8b: 5-амино-3-(((1S,2S)-2-этил-2-гидроксициклопентил)метил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он и 2,4-дихлорпиридин-3-карбонитрил</p>
<p><b>Пример 22n:</b> <i>rac</i>-2-хлор-4-((3-(((1S,2S)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил</p> 	<p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ 8,03 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8,3 Гц, 1H), 7,01 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 4,16 (dd, <i>J</i> = 14,9, 9,4 Гц, 1H), 3,81 (dd, <i>J</i> = 14,9, 5,3 Гц, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 1,89 – 1,75 (m, 3H), 1,71 – 1,50 (m, 3H), 1,10 (s, 3H). OH не явно наблюдается. LCMS (Способ T4) Rt 2,73 масса/заряд 412,1517 предполагается 412,1535 для <math>C_{21}H_{23}ClN_5O_2</math> [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточно е соединение A8a: 5-амино-3-[[[(1S,2S)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]метил]-1-метилбензимидазол-2-он и 2,4-дихлорпиридин-3-карбонитрил</p>

**Пример 23а:** 5-((5-хлор-2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[*d*]имидазол-2-он

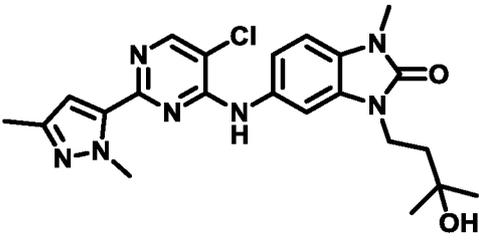
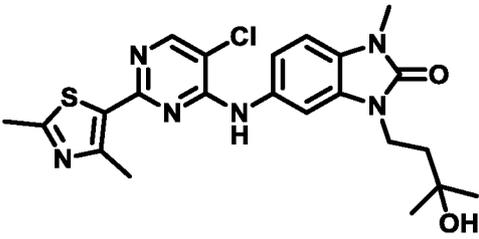


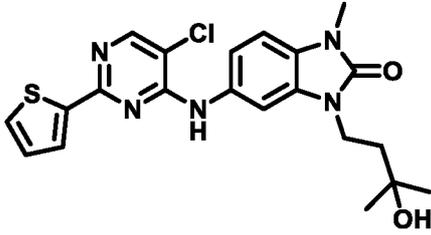
**[00278]** Смесь 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-она (промежуточное соединение D2a, 20 мг, 0,05 ммоль), 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (12,6 мг, 0,06 ммоль), карбоната натрия (11 мг, 0,10 ммоль) и хлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (1,8 мг, 0,0025 ммоль) в диоксане:воде 1:1 (1 мл всего) нагревали в микроволновой печи при 130°C в течение 30 мин. Смесь разделяли между DCM и водой и pH регулировали до 5 с применением 10% лимонной кислоты перед разделением и экстрагированием с помощью дополнительного DCM. Органические слои объединяли и выпаривали, и полученный раствор очищали с помощью препаративной HPLC (колонка ACE 5 C18-PFP (5 мкм, 250x21,2 мм), 15-минутное градиентное элюирование от 40:60 до 25:75 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты) при скорости потока 20 мл/мин.) с получением желтого твердого вещества, которое требовало дополнительной очистки с помощью обычной фазовой хроматографии (от 0 до 6% MeOH в DCM, колонка 10 г) с получением 5-[[5-хлор-2-(1-метилпиразол-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-она (10 мг, 40%, 0,0204 ммоль) в виде твердого вещества. LCMS (способ T4) Rt 2,63 мин., масса/заряд 442,1738, предполагается 442,1753 для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ацетон-*d*<sub>6</sub>): δ 8,42-8,36 (1,4H, br m, в том числе полученный в результате частичного обмена NH), 8,00 (1H, d, J 2,0 Гц), 7,65 (1H, br s), 7,48 (1H, dd, J 8,4, 2,0 Гц), 7,08 (1H, d, J 8,4 Гц), 6,88 (1H, br s), 4,09 (2H, m), 3,98 (3H, s), 3,39 (3H, s), 1,90 (2H, m), 1,22 (6H, s). OH не наблюдается.

**[00279]** Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 23а, с применением

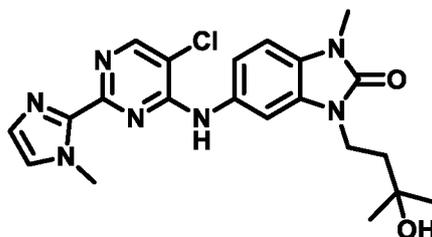
подходящей бороновой кислоты или сложного эфира, полученных от коммерческих поставщиков.

Таблица 9 – соединения, полученные с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 23а.

Пример	Данные
<p><b>Пример 23b:</b> 5-((5-хлор-2-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ Т4) Rt 2,84 мин, масса/заряд 456,1903, предполагается 456,1909 для <math>C_{22}H_{27}ClN_7O_2</math> <math>[M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, ацетон-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 8,41 (1H, s), 8,15 (0,4H, полученный в результате частичного обмена NH), 7,48 (1H, d, J 1,9 Гц), 7,37 (1H, dd, J 8,1, 1,9 Гц), 7,13 (1H, d, J 8,1 Гц), 6,70 (1H, s), 4,04 (2H, t, J 8,0 Гц), 4,02 (3H, s), 3,40 (3H, s), 2,18 (3H, s), 1,86 (2H, t, J 8,0 Гц), 1,23 (6H, s). OH не наблюдается.</p>
<p><b>Пример 23с:</b> 5-((5-хлор-2-(2,4-диметилтиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ Т4) Rt 2,95 мин, масса/заряд 473,1501, предполагается 473,1521 для <math>C_{22}H_{26}ClN_6O_2S</math> <math>[M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, ацетон-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 8,50 (1H, br), 8,38 (1H, s), 7,54 (1H, d, J 1,8 Гц), 7,34 (1H, dd, J 8,3, 1,8 Гц), 7,13 (1H, d, J 8,3 Гц), 4,07 (2H, t, J 7,9 Гц), 3,41 (3H, s), 2,63 (3H, s), 2,60 (3H, s), 1,89 (2H, t, J 7,9 Гц), 1,24 (6H, s). OH не наблюдается.</p>
<p><b>Пример 23d:</b> 5-((5-хлор-2-(тиофен-2-</p>	<p>LCMS (Способ Т4) Rt 2,97 мин,</p>

<p>ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p>масса/заряд 444,1245, предполагается 444,1255 для <math>C_{21}H_{23}ClN_5O_2S</math> <math>[M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, ацетон-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 8,47 (0,7H, br, полученный в результате частичного обмена NH), 8,35 (1H, s), 7,89 (1H, dd, J 3,8, 1,3 Гц), 7,76 (1H, d, J 2,0 Гц), 7,61 (1H, dd, J 5,1, 1,3 Гц), 7,42 (1H, dd, J 8,3, 1,7 Гц), 7,15 (1H, dd, J 5,1, 3,7 Гц), 7,12 (1H, d, J 8,3 Гц), 4,09 (2H, t, J 8,0 Гц), 3,41 (3H, s), 1,92 (2H, t, J 8,0 Гц), 1,25 (6H, s). OH не наблюдается.</p>
--	--

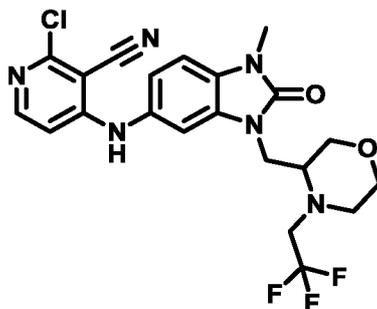
**Пример 24а:** 5-((5-хлор-2-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он:муравьиная кислота (1:1)



**[00280]** Смесь 1-метил-2-(три-*n*-бутилстаннил)имидазола (21 мг, 0,06 ммоль), 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-она (промежуточное соединение D2а, 20 мг, 0,05 ммоль) и хлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (3,5 мг, 0,005 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) нагревали при атмосферном давлении в течение 18 ч. при 90°C. Смесь разделяли между DCM и водой и рН регулировали до 5 с применением 10% лимонной кислоты перед разделением и экстрагированием с помощью дополнительного DCM. Органические слои объединяли и выпаривали, и полученный раствор очищали с помощью препаративной HPLC (колонка ACE 5 C18-PFP (5 мкм, 250x21,2 мм), 15-минутное

градиентное элюирование от 40:60 до 25:75 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты) при скорости потока 20 мл/мин.) с получением указанного в заголовке продукта (3 мг, 13%, 0,0068 ммоль) в виде твердого вещества. LCMS (способ T4) Rt 2,20 мин., масса/заряд 442,1740, предполагается 442,1753 для  $C_{21}H_{25}ClN_7O_2$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ацетон- $d_6$ ):  $\delta$  8,50 (1H, br), 8,37 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,74 (1H, br s), 7,64 (1H, br s), 7,55 (1H, d, J 2,0 Гц), 7,35 (1H, dd, J 8,6, 2,0 Гц), 7,14 (1H, d, J 8,6 Гц), 4,04 (2H, t, J 8,3 Гц), 3,91 (3H, s), 3,40 (3H, s), 1,88 (2H, t, J 8,3 Гц), 1,24 (6H, s). OH не наблюдается.

**Пример 25a:** 2-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-((4-(2,2,2-трифторэтил)морфолин-3-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил

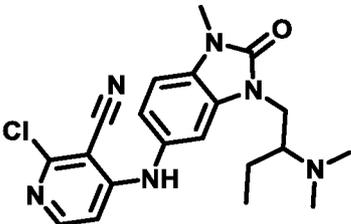


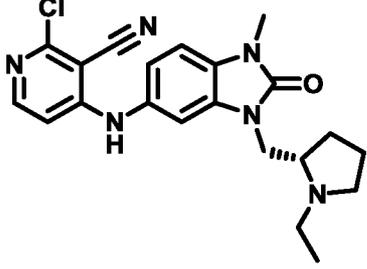
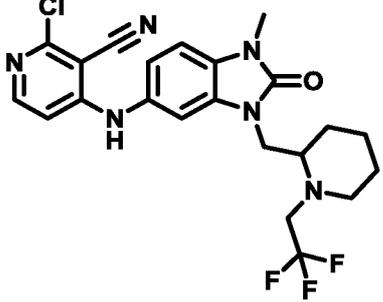
**[00281]** 4-(2,2,2-трифторэтил)морфолин-3-ил]метанол (15 мг, 0,076 ммоль) в THF (0,5 мл) и цианометилтрибутилфосфоран (33% вес./об. раствор в THF, 135 мкл, 0,19 ммоль) добавляли последовательно в суспензию 2-хлор-4-[(1-метил-2-оксо-3H-бензимидазол-5-ил)амино]пиридин-3-карбонитрила (промежуточное соединение D1, 20 мг, 0,067 ммоль) в DMF (0,2 мл). Полученную смесь нагревали в микроволновой печи до 100°C в течение 1 часа. Добавляли воду (0,1 мл) и растворитель удаляли, очищали с применением обращенно-фазовой флэш-хроматографии (SNAP Ultra C18 12 г от Biotage, 20-100% метанол в воде, модификатор 0,1% муравьиная кислота), затем дополнительно очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (KP-SIL 10 г, 2-4% метанол в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (5,3 мг).  $^1H$  ЯМР (600 МГц, Хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,05 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,01 (dd, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H, NH), 6,64 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 4,13 – 4,02 (m, 2H), 3,84 (dt, J = 11,3, 3,4 Гц, 1H), 3,76 - 3,69 (m, 2H), 3,55 (dd, J = 11,7, 3,2 Гц, 1H), 3,48 (s, 3H, NMe), 3,40 - 3,20 (m, 2H), 3,16 (ddd, J = 12,4, 9,6, 3,4 Гц, 1H), 3,09 (m,

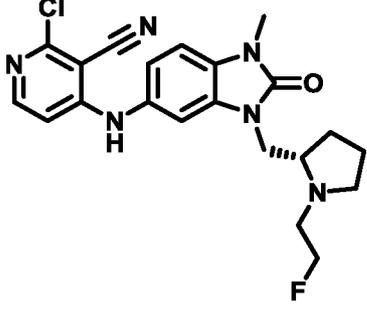
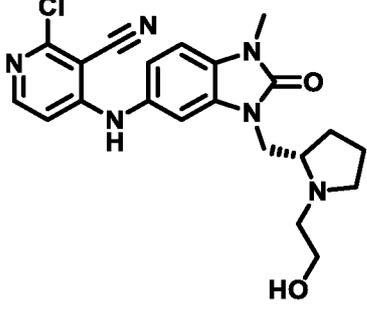
1H), 2,73 (dt, J = 12,2, 3,3 Гц, 1H). LCMS (Способ X2) Rt 1,34мин; масса/заряд 481,1381 предполагается 481,1367 для  $C_{21}H_{21}N_6O_2F_3Cl [M+H]^+$ .

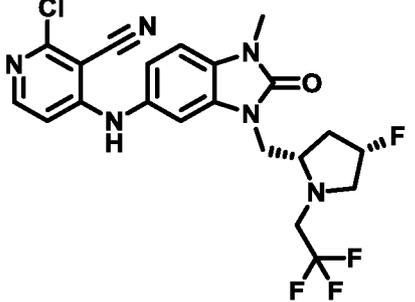
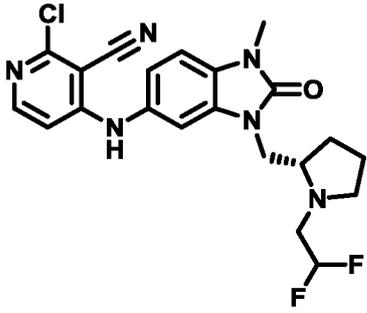
**[00282]** Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 25а, с применением спиртовых промежуточных соединений, показанных в таблице 10.

Таблица 10 – соединения, полученные с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 25а.

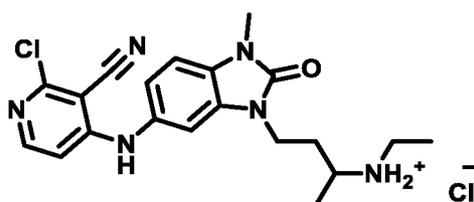
Пример	Данные	Промежуточное соединение
<p><b>Пример 25b:</b> 2-хлор-4-((3-(2-(диметиламино)бутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил: муравьиная кислота (1:1)</p> 	<p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d) δ 8,24 (s, 1H, формиат), 8,04 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H, NH), 7,05-7,01 (m, 3H), 6,69 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 4,19 (dd, J = 14,8, 7,6 Гц, 1H), 3,94 (dd, J = 14,8, 6,3 Гц, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 2,56 (s, 6H), 1,79 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,06 (t, J = 7,5 Гц, 3H). Протонированный азот не виден; возможно замаскирован с помощью/подвергнут обмену посредством широкого пика воды при 4,4 ppm. LCMS (Способ X2) Rt 0,89мин; масса/заряд 399,1698 предполагается 399,1700 для C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>OCl [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>2-(диметиламино)-1-бутанол</p>
<p><b>Пример 25с:</b> (S)-2-хлор-4-((3-((1-этилпирролидин-2-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d) δ 8,04 (d, 1H, J=6,1Гц), 7,02 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,98 (dd, J = 8,1, 2,0 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H, NH), 6,62 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 3,91 (dd, J = 14,3, 4,8 Гц, 1H), 3,83 (dd, J = 14,2, 7,4 Гц, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 2,95 – 2,89 (m, 1H), 2,89 – 2,82</p>	<p>[(2S)-1-этил-2-пирролидинил] метанол</p>

	<p>(m, 1H), 2,41 (dq, J = 11,8, 7,1 Гц, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,80 (m, 2H) 1,74 (m, 1H), 1,09 (t, J = 7,2 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>) LCMS (Способ X4) Rt 1,73мин; масса/заряд 411,1697 предполагается 411,1700 для C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>OCl [M+H]<sup>+</sup>.</p>	
<p><b>Пример 25e:</b> 2-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил</p> 	<p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d) δ 8,04 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,00 (dd, J = 8Гц, 2Гц, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,59 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 4,19 – 4,09 (m, 1H), 3,85 (dd, J = 14,4, 8,1 Гц, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,21 – 3,10 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,70 – 2,62 (m, 1H), 1,75 – 1,65 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,53-1,40 (m, 2H), LCMS (Способ X4) Rt 1,43мин; масса/заряд 479,1581 предполагается 479,1574 для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение G4c: [1-(2,2,2-трифторэтил)-2-пиперидил]метанол</p>
<p><b>Пример 25f:</b> (S)-2-хлор-4-((3-((1-(2-фторэтил)пирролидин-2-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил: муравьиная кислота (1:1)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d) δ 8,22 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,06 – 6,98 (m, 2H), 6,66 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 4,72 – 4,54 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 3,33 – 3,21 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,63 – 2,55 (m, 1H), 1,99 – 1,81 (m, 4H).</p>	<p>Промежуточное соединение G4g: [(2S)-1-(2-фторэтил)пирролидин-2-ил]метанол</p>

	<p>Протонированный амин NH не наблюдается вследствие быстрого обмена.</p> <p>LCMS (Способ X2) Rt 0,90мин; масса/заряд 429,1611 предполагается 429,1606 для <math>C_{21}H_{23}N_6OFCl [M+H]^+</math>.</p>	
<p><b>Пример 25g:</b> (S)-2-хлор-4-((3-((1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил:муравьиная кислота (1:1)</p> 	<p>Следует отметить, что силильную защитную группу удаляли во время обращенно-фазовой хроматографии. <math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, Метанол-d4) <math>\delta</math> 8,32 (s, 1H), 7,98 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 4,30 – 4,20 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,74 – 3,69 (m, 1H), 3,67 – 3,59 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,50 – 3,44 (m, 1H), 3,11 – 3,00 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,07 – 1,91 (m, 2H), 1,89 – 1,80 (m, 1H). LCMS (2мин) Rt 0,88мин; масса/заряд 427,1653 предполагается 427,1649 для <math>C_{21}H_{24}N_6O_2Cl [M+H]^+</math>.</p>	<p>Промежуточно е соединение G4f: [(2S)-1-[2- [трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метанол</p>
<p><b>Пример 25h:</b> 2-хлор-4-((3-(((2R,4S)-4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил</p>	<p>LCMS (Способ T4) Rt 2,89 мин, масса/заряд 483,1301, предполагается для <math>C_{21}H_{20}ClF_4N_6O [M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, Метанол-d4) <math>\delta</math> 7,94 (1H, d, J 6,4 Гц), 7,23 (1H, d, J 8,1 Гц), 7,20 (1H, d, J 1,9 Гц), 7,08 (1H, dd, J 8,1, 1,9 Гц), 6,69 (1H, d,</p>	<p>Промежуточно е соединение G4d: [(2S,4S)-4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-ил]метанол</p>

	<p>J 6,4 Гц), 5,20 (1H, m), 4,02 (1H, dd, J 14,5, 5,8 Гц), 3,90 (1H, dd, J 14,5, 8,0 Гц), 3,54-3,40 (5H, m), 3,19 (1H, m), 2,89 (1H, m), 2,81 (1H, m) 2,21 (1H, m), 2,03 (1H, m).</p>	
<p><b>Пример 25i:</b> (S)-2-хлор-4-((3-((1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-2-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил</p> 	<p>LCMS (Способ Т4) Rt 2,22 мин, масса/заряд 447,1493, предполагается 447,1506 для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,96 (1H, d, J 6,2 Гц), 7,26-7,23 (2H, m), 7,10 (1H, dd, J 8,1, 1,8 Гц), 6,69 (1H, d, J 6,2 Гц), 5,79 (1H, tt, J 56,4, 4,2 Гц), 3,92 (1H, dd, J 14,1, 5,7 Гц), 3,89 (1H, dd, J 14,1, 6,6 Гц), 3,47 (3H, s), 3,20 (1H, m), 3,17-3,10 (2H, m), 2,81 (1H, кажущийся qd, J 14,1, 4,2 Гц), 2,47 (1H, кажущийся q, J 8,0 Гц), 1,86 (1H, m), 1,82-1,76 (2H, m), 1,70 (1H, m).</p>	<p>Промежуточное соединение G4e: [(2S)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-2-ил]метанол</p>

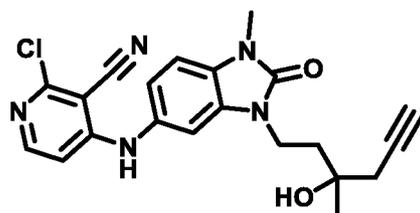
**Пример 26а:** гидрохлорид 2-хлор-4-((3-(3-(этиламино)бутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрила



[00283] Цианометилтрибутилфосфоран (50 мг, 0,21 ммоль, в виде 0,15 мл 33% раствора в THF) добавляли по каплям в смесь трет-бутил-N-этил-N-(3-гидрокси-1-метилпропил)карбамата (промежуточное соединение G5, 19 мг, 0,09 ммоль) и 2-хлор-4-

[(1-метил-2-оксо-3Н-бензимидазол-5-ил)амино]пиридин-3-карбонитрила (промежуточное соединение D1, 20 мг, 0,067 ммоль) в DMF (0,2 мл) и THF (0,4 мл). Полученную смесь нагревали в микроволновой печи до 100°C в течение 1 часа. Добавляли воду (0,1 мл), выпаривали при пониженном давлении и очищали с применением обращенно-фазовой флэш-хроматографии (SNAP Ultra C18 12 г от Biotage, 20-100% метанол в воде, модификатор 0,1% муравьиная кислота). Полученный материал растворяли в THF и обрабатывали хлороводородом в диоксане (4 M, 1 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Полученный осадок собирали путем фильтрации и промывали с помощью THF, высушивали на фильтре и под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (3 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,54 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,03 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 3,94 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,17 (m, 1H), 3,00 – 2,85 (m, 2H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 1,17 (t, J = 7,2 Гц, 3H). LCMS (Способ Т4) Rt 2,03мин; масса/заряд 399,1690 предполагается 399,1700 для  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_6\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 27а:** 2-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилгекс-5-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил



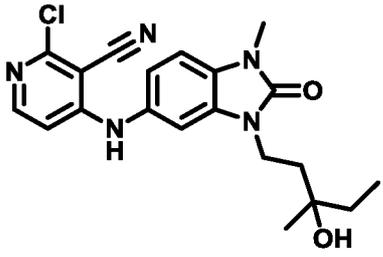
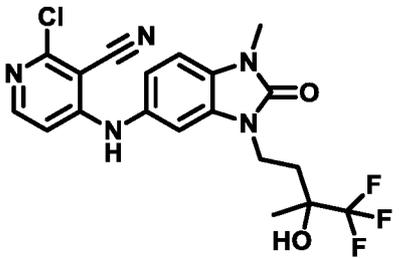
**[00284]** В раствор (3-гидрокси-3-метилгекс-5-инил)-4-метилбензолсульфоната (промежуточное соединение C5c, 38 мг, 0,11 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли 2-хлор-4-[(1-метил-2-оксо-3Н-бензимидазол-5-ил)амино]пиридин-3-карбонитрил (промежуточное соединение D1, 25 мг, 0,08 ммоль) и карбонат цезия (60 мг, 0,18 ммоль) и полученную смесь нагревали до 85°C в течение 18 ч. Смесь разделяли между DCM и водой, нейтрализовали до pH 6 с помощью лимонной кислоты и разделяли, с экстрагированием водного слоя с помощью дополнительного DCM. Объединенные органические вещества промывали с помощью солевого раствора, высушивали над  $\text{MgSO}_4$  и выпаривали при пониженном давлении. Посредством очистки с помощью

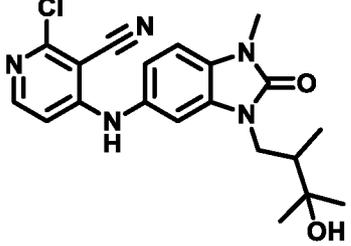
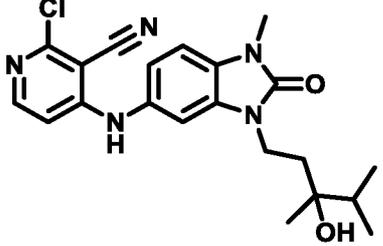
препаративной HPLC (колонка ACE 5 C18-PFP (5 мкм, 250x21,2 мм), 15-минутное градиентное элюирование от 40:60 до 25:75 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты) при скорости потока 20 мл/мин.) получали указанное в заголовке соединение (22 мг, 64%, 0,0537 ммоль) в виде твердого вещества. LCMS (способ T4) Rt 2,81 мин.; масса/заряд 414,1676, предполагается 414,1691 для  $C_{21}H_{21}ClN_5O_2$   $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, ацетон- $d_6$ )  $\delta$  8,51 (1H, br), 8,03 (1H, d, J 6,1 Гц), 7,24 (1H, d, J 1,9 Гц), 7,20 (1H, d, J 8,7 Гц), 7,11 (1H, dd, J 8,7, 1,9 Гц), 6,79 (1H, d, J 6,1 Гц), 4,06 (2H, m), 3,41 (3H, s), 2,47 (1H, m), 2,42-2,38 (2H, m), 2,04-1,93 (2H, m), 1,34 (3H, s). OH не наблюдается.

**[00285]** Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 27а, с применением промежуточных соединений на основе тозилата, показанных в таблице 11. Пример 27d проводили с применением микроволнового нагрева при 100°C в течение 30 минут.

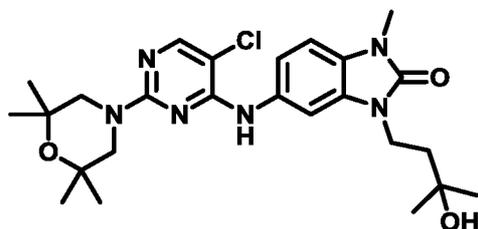
Таблица 11 – соединения, полученные с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 27а

Пример	Данные	Промежуточное соединение
<b>Пример 27b:</b> 2-хлор-4-((3-(3-гидрокси-4-метокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил	LCMS (Способ T4) Rt 2,58 мин; масса/заряд 416,1471, предполагается 416,1484 для $C_{20}H_{23}ClN_5O_3$ $[M+H]^+$ . $^1H$ ЯМР (500 МГц, ацетон- $d_6$ ) $\delta$ 8,52 (1H, br s), 8,03 (1H, d, J 6,1 Гц), 7,20-7,17 (2H, m), 7,10 (1H, dd, J 8,1, 1,9 Гц), 6,79 (1H, d, J 6,1 Гц), 4,02 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,28 (1H, d, J 9,6 Гц), 3,24 (1H, d, J 9,6 Гц), 1,91 (1H, m), 1,83 (1H, d), 1,21 (3H, s). OH не наблюдается.	Промежуточное соединение Сба: (3-гидрокси-4-метокси-3-метилбутил)-4-метилбензолсульфонат

<p><b>Пример 27с:</b> 2-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилпентил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил</p> 	<p>LCMS (Способ Т4) Rt 2,69 мин; масса/заряд 400,1531, предполагается 400,1535 для <math>C_{20}H_{23}ClN_5O_2</math> <math>[M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 7,96 (1H, d, J 6,4 Гц), 7,23 (1H, d, J 8,2 Гц), 7,18 (1H, d, J 2,0 Гц), 7,09 (1H, dd, J 8,2, 2,0 Гц), 6,70 (1H, d, J 6,4 Гц), 4,02 (2H, m), 3,46 (3H, s), 1,84 (2H, m), 1,57 (2H, m), 1,23 (3H, s), 0,84 (3H, t, J 7,0 Гц).</p>	<p>Промежуточное соединение С5а: (3-гидрокси-3-метилпентил)-4-метилбензолсульфонат</p>
<p><b>Пример 27d:</b> 2-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил</p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 9,51 (s, 1H), 8,00 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,02 (dd, J = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,03-3,90 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,97 (ddd, J = 13,4, 10,5, 5,6 Гц, 1H), 1,84 (ddd, J = 13,5, 10,5, 5,6 Гц, 1H), 1,36 (s, 3H). LCMS (Способ X2) Rt 1,29мин; наблюдается 440,1083, предполагается 440,1101 для <math>C_{19}H_{18}ClF_3N_5O_2</math> <math>[M+H]^+</math>.</p>	<p>Промежуточное соединение С1с: (4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-метилбензолсульфонат</p>
<p><b>Пример 27е:</b> 2-хлор-4-((3-(3-гидрокси-2,3-диметилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил</p>	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, Хлороформ-<math>d</math>) <math>\delta</math> 8,04 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,03 – 6,95 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,63 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 4,14 (dd, J = 14,3, 3,8 Гц,</p>	<p>Промежуточное соединение С1b: (3-гидрокси-2,3-диметилбутил)-</p>

	<p>1H), 3,81 (dd, J = 14,2, 9,4 Гц, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,10 – 2,01 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,97 (d, J = 7,0 Гц, 3H). LCMS (Способ X2) Rt 1,26мин, масса/заряд 400,1540 предполагается 400,1540 для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup></p>	<p>4-метилбензолсульфонат</p>
<p><b>Пример 27f:</b> 2-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3,4-диметилпентил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил</p> 	<p>LCMS (Способ T4) Rt 2,81 мин; масса/заряд 414,1676, предполагается 414,1691 для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,03 (1H, d, J 6,3 Гц), 7,22-7,19 (2H, m), 7,11 (1H, dd, J 8,1, 1,5 Гц), 6,79 (1H, d, J 6,3 Гц), 4,05 (2H, m), 3,43 (3H, s), 1,85 (2H, m), 1,76 (1H, кажущийся гепт, J 7,0 Гц), 1,15 (3H, s), 0,95 (3H, d, J 7,0 Гц), 0,92 (3H, d, J 7,0 Гц).</p>	<p>Промежуточное соединение C5b: (3-гидрокси-3,4-диметилпентил)-4-метилбензолсульфонат N5074-67 avarela</p>

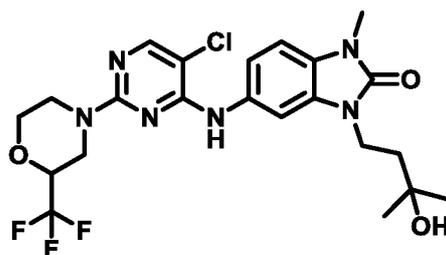
**Пример 28а:** 5-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



**[00286]** Смесь 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-она (промежуточное соединение D2а, 30 мг, 0,076 ммоль), 2,2,6,6-тетраметилморфолина (22 мг, 0,15 ммоль) и DIPEA (40 мкл, 0,23 ммоль) в NMP (0,67 мл) нагревали в микроволновой печи до 140°C в течение 2 часов. После

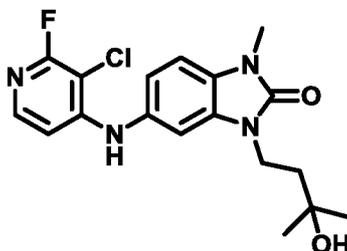
охлаждения смесь разбавляли с помощью DMSO (0,5 мл), затем очищали с применением обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с элюированием 30-100% метанолом в воде (каждый содержит 0,1% муравьиную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения (32 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  7,97 (s, 1H), 7,36 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,24 (dd,  $J = 8,4, 2,0$  Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,93 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 4,04 (t,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 3,58 (s, 4H), 3,42 (s, 3H), 1,89 (t,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,23 (s, 12H). OH не явно наблюдается. LCMS (Способ X4) Rt 3,08 мин, масса/заряд 503,2521 предполагается 503,2537 для  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{ClN}_6\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 28b:** 5-((5-хлор-2-(2-(трифторметил)морфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



**[00287]** Смесь 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-она (промежуточное соединение D2a, 30 мг, 0,076 ммоль), гидрохлорида 2-(трифторметил)морфолина (29 мг, 0,15 ммоль) и DIPEA (53 мкл, 0,30 ммоль) в NMP (0,67 мл) нагревали в микроволновой печи до  $140^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. После охлаждения смесь разбавляли с помощью DMSO (0,5 мл), затем очищали с применением обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с элюированием 30-100% метанолом в воде (каждый содержит 0,1% муравьиную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения (34 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  8,00 (s, 1H), 7,35 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,16 (dd,  $J = 8,3, 2,0$  Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,94 (d,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 4,67 (d,  $J = 13,0$  Гц, 1H), 4,40 (d,  $J = 13,4$  Гц, 1H), 4,10 – 3,97 (m, 3H), 3,93 – 3,85 (m, 1H), 3,64 (td,  $J = 11,6, 2,9$  Гц, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,15 – 3,08 (m, 1H), 3,04 (dd,  $J = 13,0, 10,7$  Гц, 1H), 2,35 (s, 1H), 1,87 (t,  $J = 7,4$  Гц, 2H), 1,29 (s, 6H). LCMS (Способ X4) Rt 3,16 мин, масса/заряд 515,1773 предполагается 515,1785 для  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 29а:** 5-((3-хлор-2-фторпиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он

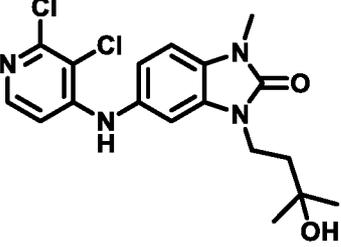
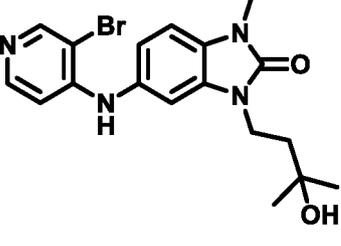


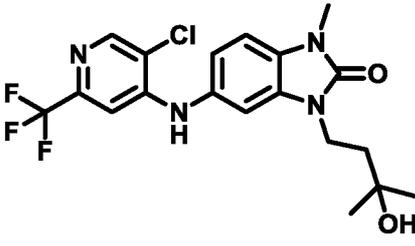
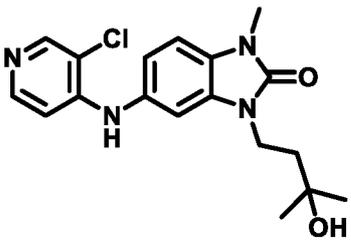
**[00288]** Смесь 5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-она (промежуточное соединение A1, 20 мг, 0,08 ммоль), Xantphos (12 мг, 0,02 ммоль), 4-бром-3-хлор-2-фторпиридина (24 мг, 0,11 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (2,3 мг, 0,004 ммоль) и 4-бром-3-хлор-2-фторпиридина (24,00 мг, 0,1141 ммоль) в NMP (0,9 мл), и толуол (0,9 мл) дегазировали и нагревали в микроволновой печи в атмосфере азота до 140°C в течение 1 часа, затем очищали с помощью колонки SCX-2, с элюированием с помощью DCM, метанола, затем метанольным аммиаком. Соединение элюировали в неосновных фракциях и очищали дополнительно с помощью обращенно-фазовой хроматографии (Snap Ultra C18 12 г от Biotage, 40-80% метанол в воде, модификатор 0,1% муравьиная кислота) с получением 5-[(3-хлор-2-фтор-4-пиридил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-она (20 мг, 66%, 0,053 ммоль)

**[00289]**  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  7,73 (d,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7,02 (кажущийся s, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,64 (s, 1H, NH), 6,59 (d,  $J=6$  Гц, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,18 (v br, 1H, OH), 1,92 - 1,86 (m, 2H), 1,31 (s, 6H). LCMS (Способ X4) Rt 2,57мин; масса/заряд 379,1336 предполагается 379,1337 для  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClFN}_4\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00290]** Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 29а, с применением гетероарильных галогенидов, показанных в таблице 12.

Таблица 12 – соединения, полученные с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 29а

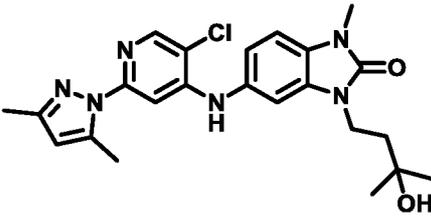
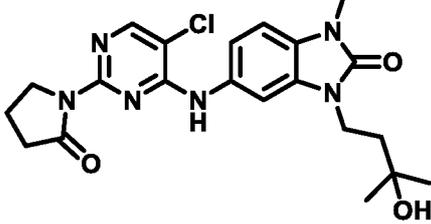
Пример	Данные	Промежуточно е соединение
<p><b>Пример 29b:</b> 5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (600 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 7,90 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,01 (dd, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,64 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,09 – 4,03 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 1,93 – 1,87 (m, 2H), 1,32 (s, 6H). OH не явно наблюдается. LCMS (Способ Х4) Rt 2,67мин; масса/заряд 395,1038 предполагается 395,1042 для <math>\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>	2,3-дихлор-4-йодпиридин
<p><b>Пример 29с:</b> 5-((3-бромпиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он:муравьиная кислота (1:1)</p> 	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (600 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) <math>\delta</math> 8,51 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,74 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,32 (s, 6H). NH<sup>+</sup>, OH не явно наблюдается, обмен с водой (широкий пик при 5,43 ppm). LCMS (Способ Т4) Rt 1,84мин; масса/заряд 405,0912 предполагается 405,0921 для <math>\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BrN}_4\text{O}_2</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>.</p>	3,4-дибромпиридин
<p><b>Пример 29d:</b> 5-((5-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-</p>	<p>LCMS (Способ Т4) Rt 2,84 мин; масса/заряд 429,1331, предполагается 429,1329 для <math>\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2</math> <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math>. <math>^1\text{H}</math> ЯМР</p>	5-хлор-4-йод-2-(трифторметил)пиридин

<p>дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p>(500 МГц, ацетон-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,42 (1H, s), 8,16 (0,3H, полученный в результате частичного обмена NH), 7,21-7,17 (2H, m), 7,12-7,09 (2H, m), 4,04 (2H, t, J 8,0 Гц), 3,42 (3H, s), 1,85 (2H, t, J 8,0 Гц), 1,25 (6H, s). OH не наблюдается.</p>	
<p><b>Пример 29e:</b> 5-((3-хлорпиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он:муравьиная кислота (1:1)</p> 	<p>LCMS (Способ Т4) Rt 1,81 мин; масса/заряд 361,1422, предполагается 361,1426 для C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ацетон-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,30 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,06 (1H, d, J 5,7 Гц), 7,18-7,13 (2H, m), 7,06 (1H, dd, J 8,1, 2,0 Гц), 6,84 (1H, d, J 5,7 Гц), 4,03 (2H, t, J 8,2 Гц), 3,41 (3H, s), 1,85 (2H, t, d 8,2 Гц), 1,25 (6H, s). NH, OH не наблюдается.</p>	<p>4-бром-3-хлорпиридин</p>

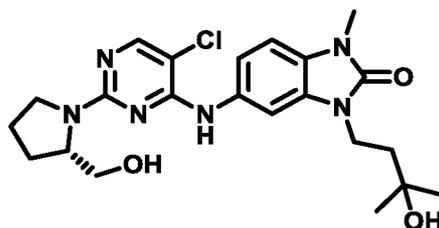
**[00291]** Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 29а, с применением партнеров для сочетания, показанных в таблице 13.

Таблица 13 – соединения, полученные с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 29а

Пример	Данные	Промежуточные соединения
<p><b>Пример 30а:</b> 5-((5-хлор-2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-</p>	<p>LCMS (Способ Т4) Rt 2,97 мин; масса/заряд 455,1943, предполагается 455,1957 для C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ацетон-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,19-8,14</p>	<p>Пример 22b: 5-((2-бром-5-хлорпиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-</p>

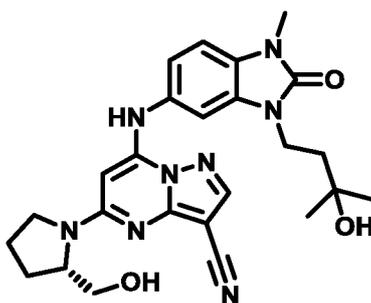
<p>бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p>(1,6H, m, в том числе полученный в результате частичного обмена NH), 7,39 (1H, s), 7,19-7,16 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J 8,2, 2,0 Гц), 5,97 (1H, s), 4,03 (2H, t, J 7,9 Гц), 3,42 (3H, s), 2,57 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,87 (2H, t, J 7,9 Гц), 1,23 (6H, s). OH не наблюдается.</p>	<p>метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он и 3,5-диметил-1H-пирразол</p>
<p><b>Пример 30b:</b> 5-((5-хлор-2-(2-оксопирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ Т4) Rt 2,49 мин; масса/заряд 445,1746, предполагается 445,1749 для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ацетон-d<sub>6</sub>) δ 8,88 (1H, d, J 2,1 Гц), 8,25 (1H, s), 8,23 (0,5 H, br s, полученный в результате частичного обмена NH), 7,25 (1H, dd, J 8,3, 2,1 Гц), 7,01 (1H, d, J 8,3 Гц), 4,17 (2H, m), 4,05 (2H, t, J 7,0 Гц), 3,36 (3H, s), 2,65 (2H, t, J 8,1 Гц), 2,14 (2H, m), 1,91 (2H, m), 1,25 (6H, s). OH не наблюдается.</p>	<p>Промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он и 2-пирролидинон</p>

**Пример 31a:** (S)-5-((5-хлор-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



**[00292]** Смесь 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-она (промежуточное соединение D2a, 7,4 мг, 0,019 ммоль), [(2S)-пирролидин-2-ил]метанола (7 мкл, 0,07 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (13 мкл, 0,075 ммоль) в DMF (0,5 мл) нагревали до 100°C в течение 1 ч. в микроволновой печи, затем разделяли между DCM и водой, регулировали до pH 5 путем добавления 10% лимонной кислоты, слои разделяли и водный дополнительно экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические вещества выпаривали и очищали с помощью препаративной HPLC (колонка ACE 5 C18-PFP (5 мкм, 250x21,2 мм), 15-минутное градиентное элюирование от 60:40 до 0:100 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты) при скорости потока 20 мл/мин.) с получением 5-[[5-хлор-2-[(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]пиримидин-4-ил]амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-она (5 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,91 (s, 1H), 7,59 (br s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,08 – 4,00 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,08-1,9 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,29 (s, 6H). LCMS (Способ Т4) Rt 2,22 мин; масса/заряд 461,2050 предполагается 461,2062 для C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>.

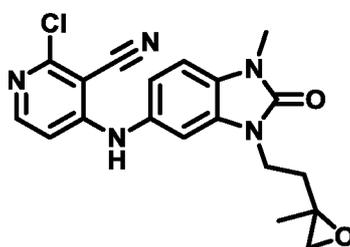
**Пример 31b:** (S)-7-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)-5-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил



**[00293]** Получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 31a, начиная с 5-хлор-7-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрила (промежуточное соединение D3i, 8 мг) и с получением указанного в заголовке соединения (7 мг). ЯМР-сигналы наблюдаются в широком интервале и неясно выражены вследствие вращения вокруг связи C-N, связывающей пирролидин с

гетероароматическим кольцом.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,64 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,26 (d,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,21 (d,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,13 (dd,  $J = 8,2, 2,0$  Гц, 1H), 5,9-5,3 и 4,4-4,2 (br m, общий 2H), 4,81 (1H, br m), 4,45 (1H, s), 3,90 (2H, m), 3,85 - 3,0 (4H, v br), 3,35 (3H, s), 2,04-1,91 (2H, br m), 1,90-1,82 (2H, br m), 1,72 (2H, t,  $J=8,2$  Гц), 1,16 (6H, s). LCMS (Способ Т4) Rt 2,73мин; масса/заряд 491,2508 предполагается 491,2514 для  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_8\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 32:** 2-хлор-4-((1-метил-3-(2-(2-метилоксиран-2-ил)этил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил



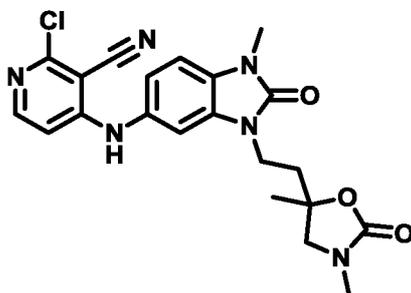
*Стадия 1: 2-хлор-4-[[1-метил-3-(3-метилбут-3-енил)-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил*

**[00294]** В раствор 3-метилбут-3-енил-4-метилбензолсульфоната (промежуточное соединение С6b, 156 мг, 0,65 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли: 2-хлор-4-[[1-метил-2-оксо-3Н-бензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил (промежуточное соединение D1, 150 мг, 0,50 ммоль) и карбонат цезия (360 мг, 1,11 ммоль) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Смесь разделяли между DCM и водой, нейтрализовали до pH 6 с помощью лимонной кислоты и разделяли с экстрагированием водного слоя с помощью дополнительного DCM. Объединенные органические вещества промывали с помощью солевого раствора, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении. Посредством очистки с помощью обращенно-фазовой хроматографии (Snap Ultra C18 12 г от Biotage, 30-80% метанол в воде, модификатор 0,1% муравьиная кислота) получали 2-хлор-4-[[1-метил-3-(3-метилбут-3-енил)-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил (80 мг, 37%, 0,1849 ммоль) в виде масла. LCMS (способ T2) Rt 1,47 мин.; масса/заряд 368,1247, предполагается 368,1273 для C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>O [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2: 2-хлор-4-((1-метил-3-(2-(2-метилоксиран-2-ил)этил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил*

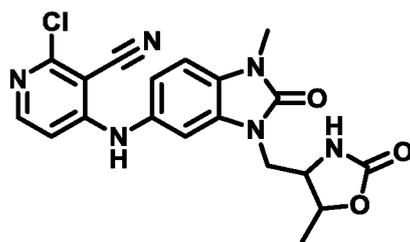
**[00295]** В раствор 2-хлор-4-[[1-метил-3-(3-метилбут-3-енил)-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрила (80 мг, 0,22 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли m-CPBA (56 мг, 0,33 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре, затем добавляли вторую порцию m-CPBA (37,5 мг, 0,22 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще часа. Добавляли насыщенный водный раствор Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, слои разделяли и органический слой промывали с помощью водного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Объединенные водные слои экстрагировали с помощью дополнительного DCM и объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества. LCMS (Способ T2) Rt 1,33 мин; масса/заряд 384,1179, предполагается 384,1222 для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,96 (1H, d, J 6,4 Гц), 7,25 (1H, d, J 8,2 Гц), 7,17 (1H, d, J 1,6 Гц), 7,11 (1H, dd, J 8,2, 1,6 Гц), 6,70 (1H, d, J 6,4 Гц), 4,08 (2H, m), 3,47 (3H, s), 2,56 (2H, s), 2,00 (2H, m), 1,41 (3H, s).

**Пример 33:** 2-хлор-4-((3-(2-(3,5-диметил-2-оксооксазолидин-5-ил)этил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил



**[00296]** В раствор 2-хлор-4-((1-метил-3-(2-(2-метилоксиран-2-ил)этил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрила (пример 32, 10 мг, 0,03 ммоль) в EtOH (1,00 мл) в герметичной пробирке добавляли метиламин (2 М в THF, 0,07 мл, 0,13 ммоль). Смесь перемешивали при 78°C в течение 4 ч., затем ее охлаждали до комнатной температуры, растворитель выпаривали и смесь растворяли в THF (1 мл). Дисукцинимидилкарбонат (33 мг, 0,13 ммоль) и триэтиламин (0,02 мл, 0,13 ммоль) добавляли и смесь нагревали до 66°C в течение 26 ч. Водный NH<sub>4</sub>Cl и EtOAc добавляли, слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью дополнительного EtOAc. Посредством очистки с помощью препаративной HPLC (колонка ACE 5 C18-RFP (5 мкм, 250x21,2 мм), 15-минутное градиентное элюирование от 60:40 до 0:100 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты) при скорости потока 20 мл/мин.) получали указанное в заголовке соединение (3 мг) в виде белого твердого вещества. LCMS (Способ T4) Rt 2,47 мин; масса/заряд 441,1424, предполагается 441,1436 для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,95 (1H, d, J 7,2 Гц), 7,24 (1H, d, J 8,4 Гц), 7,17 (1H, d, J 1,7 Гц), 7,10 (1H, dd, J 8,4, 1,7 Гц), 6,70 (1H, d, J 7,2 Гц), 4,08 (2H, m), 3,55 (1H, d, J 8,8 Гц), 3,46 (3H, s), 3,38 (1H, d, J 8,8 Гц), 2,84 (3H, s), 2,16 (2H, m), 1,50 (3H, s).

**Пример 34:** 2-хлор-4-((1-метил-3-((5-метил-2-оксооксазолидин-4-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил



*Стадия 1: трет-бутил-4-[[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]метил]-2,2,5-триметилноксазолидин-3-карбоксилат*

**[00297]** Цианометилтрибутилфосфоран (90 мг, 0,37 ммоль, в виде 135 мкл 33% раствора в THF) добавляли по каплям в смесь 2-хлор-4-[(1-метил-2-оксо-3Н-бензимидазол-5-ил)амино]пиридин-3-карбонитрила (промежуточное соединение D1, 40 мг, 0,13 ммоль) и трет-бутил-4-(гидроксиметил)-2,2,5-триметилноксазолидин-3-карбоксилата (43 мг, 0,17 ммоль) в DMF (0,5 мл). Полученную смесь нагревали в микроволновой печи до 100°C в течение 1 часа. Добавляли воду (0,1 мл) и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный раствор DMF разбавляли с помощью DMSO, затем очищали с применением обращенно-фазовой флэш-хроматографии (SNAP Ultra C18 10 г от Biotage, 10-100% метанол в воде, модификатор 0,1% муравьиная кислота) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 85%, 0,1129 ммоль) в виде твердого вещества. LCMS (способ T2) Rt 1,56 мин.; масса/заряд 427,1633 [M-Вос+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2: 4-[[3-(2-амино-3-гидроксибутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-2-хлорпиридин-3-карбонитрил*

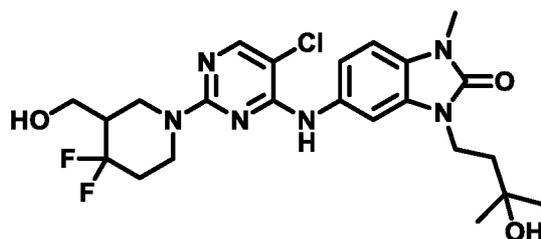
**[00298]** В раствор трет-бутил-4-[[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]метил]-2,2,5-триметилноксазолидин-3-карбоксилата (70 мг, 0,13 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,1 мл, 1,33 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли аммиак (7 М в MeOH) до основного pH. Добавляли воду и DCM, слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью дополнительного DCM (добавление нескольких капель MeOH для способствования экстрагированию аминоспирта). Растворитель выпаривали и неочищенное вещество переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. LCMS (способ T2) Rt 1,01 мин.; масса/заряд 387,1330 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 3: 2-хлор-4-[[1-метил-3-[(5-метил-2-оксооксазолидин-4-ил)метил]-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил*

**[00299]** В раствор 4-[[3-(2-амино-3-гидроксибутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-2-хлорпиридин-3-карбонитрила (50 мг, 0,13 ммоль) в THF (2 мл) добавляли

трифосген (107 мг, 0,36 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в герметичной пробирке в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили с помощью медленного добавления по каплям 2 М NaOH, затем EtOAc добавляли и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью дополнительного количества EtOAc и объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Посредством очистки с помощью препаративной HPLC (колонка ACE 5 C18-PFP (5 мкм, 250x21,2 мм), 15-минутное градиентное элюирование от 60:40 до 0:100 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты) при скорости потока 20 мл/мин.) получали указанное в заголовке соединение (7 мг, 13%, 0,017 ммоль) в виде твердого вещества, смеси диастереомеров 3:1 с помощью <sup>1</sup>H ЯМР. LCMS (Способ Т4) Rt 2,36 мин; масса/заряд 413,1115, предполагается 413,1123 для C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ацетон-d<sub>6</sub>, основной диастереомер) δ 8,53 (0,5H, br, полученный в результате частичного обмена NH), 8,02 (1H, d, J 6,0 Гц), 7,39 (1H, d, J 2,1 Гц), 7,21 (1H, d, J 8,5 Гц), 7,12 (1H, dd, J 8,5, 2,1 Гц), 6,82 (1H, d, J 6,0 Гц), 6,79 (0,4H, br, полученный в результате частичного обмена NH), 4,60 (1H, m), 4,14 (1H, dd, J 14,7, 5,8 Гц), 4,08 (1H, dd, J 14,7, 4,4 Гц), 3,94 (1H, m), 3,43 (3H, s), 1,38 (3H, d, J 6,5 Гц).

**Пример 35а:** 5-((5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он:муравьиная кислота (1:1)



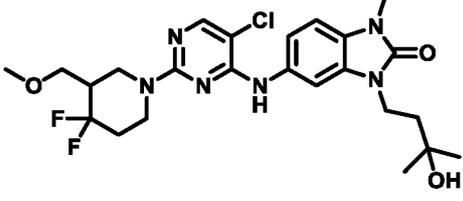
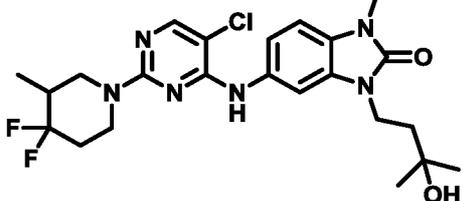
**[00300]** Смесь 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-она (промежуточное соединение D2a, 15,4 мг, 0,039 ммоль) и (4,4-дифтор-3-пиперидил)метанола (полученный путем гидрогенизации коммерческого (1-бензил-4,4-дифтор-3-пиперидил)метанола с применением гидроксида палладия в этаноле, 17,6 мг, 0,117 ммоль) в NMP (1,5 мл) перемешивали в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 1 ч. Посредством HPLC-очистки

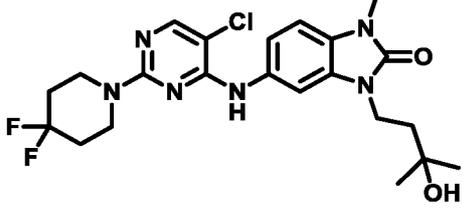
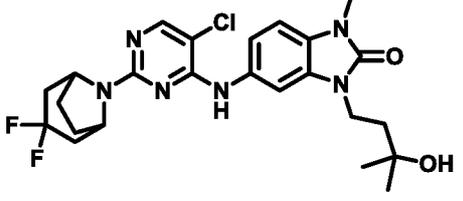
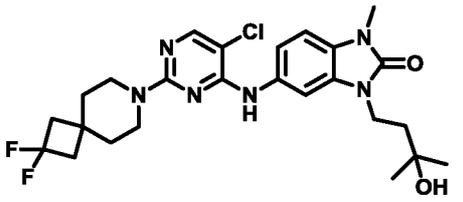
получали 5-[[5-хлор-2-[4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он (13 мг) в виде желтого воска.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,22 (s, ~1H), 7,95 (s, 1H), 7,43 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,55 – 4,44 (m, 1H), 4,31 – 4,23 (m, 1H), 4,12 – 3,95 (m, 2H), 3,88 (dd, J = 11,2, 4,1 Гц, 1H), 3,48 (dd, J = 11,2, 9,2 Гц, 1H), 3,46 – 3,44 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,31 – 3,28 (m, 1H), 2,20 – 2,06 (m, 1H), 2,06 – 1,96 (m, 1H), 1,96 – 1,89 (m, 1H), 1,93 – 1,73 (m, 2H), 1,30 (s, 6H). LCMS (Способ Т4) Rt = 2,70 мин, масса/заряд 511,2097,2108  $[\text{M}+\text{H}]^+$  предполагается 511,2030 для  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_3$ .

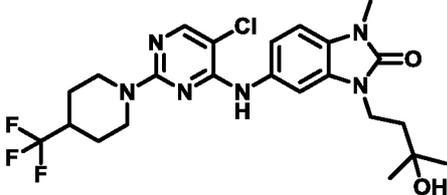
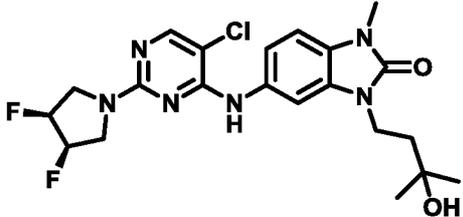
**[00301]** Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 35a. В примере 35b применяли 4,4-дифтор-3-(метоксиметил)пиперидин; получали путем метилирования коммерческого (1-бензил-4,4-дифтор-3-пиперидил)метанола с применением гидрида натрия и диметилсульфата в DMF, с последующей гидрогенизацией с помощью гидроксида палладия в этаноле. Для примеров 35e и 35t требовалось 8 ч. нагревание. Для примеров 35m и 35n требовалось 4 ч. нагревание.

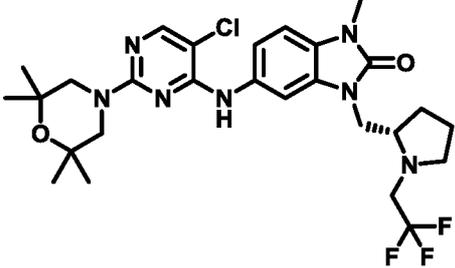
Таблица 14 – соединения, полученные с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 35a

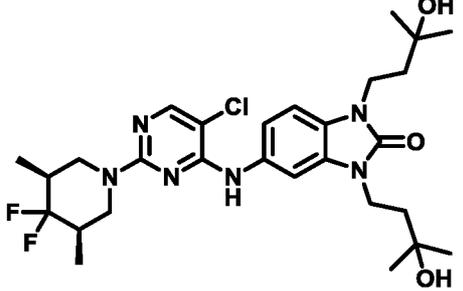
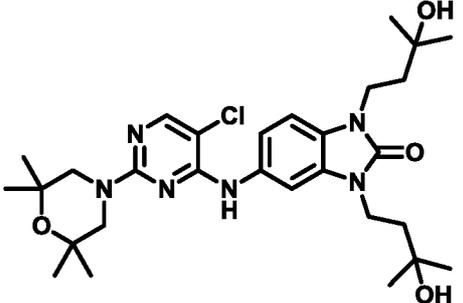
Пример	Данные	Промежуточные соединения
<b>Пример 35b:</b> 5-((5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он:муравьиная кислота (1:2)	$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,22 (s, 2H, муравьиная), 7,96 (s, 1H), 7,47 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,56 – 4,46 (m, 1H), 4,39 – 4,29 (m, 1H), 4,10 – 4,00 (m, 2H), 3,66 (dd, J = 9,6, 3,6 Гц, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,41 – 3,35 (m, 1H), 3,32 – 3,33 (m, 1H), 3,27 –	4,4-дифтор-3-(метоксиметил)пиперидин и промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-

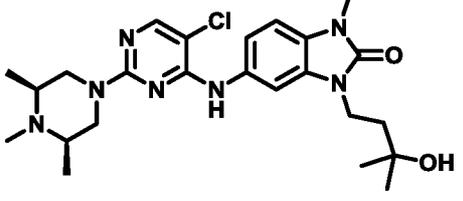
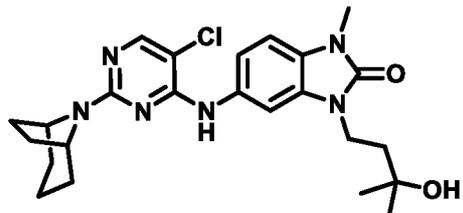
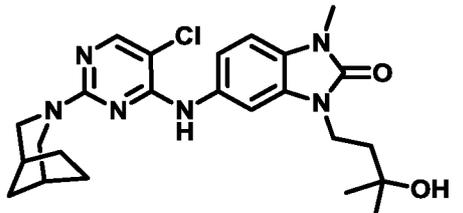
	<p>3,23 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,28 – 2,17 (m, 1H), 2,07 – 1,97 (m, 1H), 1,97 – 1,90 (m, 1H), 1,87 (dd, <math>J = 9,1, 7,3</math> Гц, 2H), 1,30 (s, 6H). LCMS (Способ Т4) <math>R_t = 2,94</math> мин, масса/заряд 525,2243 [M+H]<sup>+</sup> предполагается 525,2187 для C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub></p>	<p>(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 35с:</b> 5-((5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он:муравьиная кислота(1:0,5)</p> 	<p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,28 (s, 0,5H, муравьиная), 7,94 (s, 1H), 7,42 (d, <math>J = 1,9</math> Гц, 1H), 7,35 (dd, <math>J = 8,4, 2,0</math> Гц, 1H), 7,13 (d, <math>J = 8,4</math> Гц, 1H), 4,45 – 4,36 (m, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 1H), 4,09 – 3,96 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,28 (ddd, <math>J = 14,1, 11,3, 3,4</math> Гц, 1H), 2,98 (ddd, <math>J = 13,5, 10,2, 1,3</math> Гц, 1H), 2,15 – 1,95 (m, 2H), 1,97 – 1,76 (m, 2H), 1,84 – 1,78 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,00 (d, <math>J = 6,8</math> Гц, 3H). LCMS (Способ Т4) <math>R_t = 3,01</math> мин, масса/заряд 495,2131 [M+H]<sup>+</sup> предполагается 495,2081 для C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub></p>	<p>4,4-дифтор-3-метил-пиперидин и промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 35d:</b> 5-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, метанол-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 7,94 (s, 1H), 7,44 (d, <math>J = 1,9</math> Гц, 1H), 7,32 (dd, <math>J = 8,4, 2,0</math> Гц, 1H), 7,12 (d, <math>J = 8,4</math> Гц, 1H), 4,11 – 3,95 (m, 2H), 3,88 – 3,75 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 2,00 - 1,90 (m, 4H), 1,89 – 1,79 (m, 2H), 1,29 (s, 6H). LCMS (Способ Т4) <math>R_t = 2,89</math></p>	<p>4,4-дифторпиперидин и промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-</p>

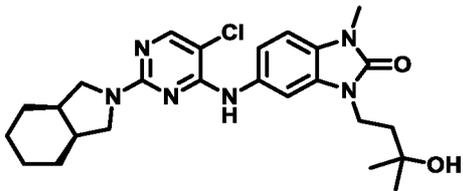
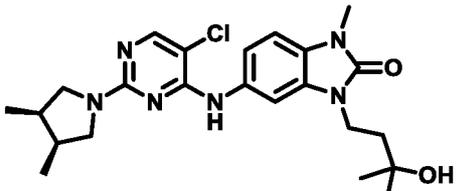
	<p>мин, масса/заряд 503,1729  <math>[M+Na]^+</math> предполагается          503,1744 для <math>C_{22}H_{27}ClF_2N_6NaO_2</math></p>	<p>ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 35e:</b> 5-((5-хлор-2-(3,3-дифтор-8-азабцикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, DMF-<math>d_7</math>) <math>\delta</math>          8,84 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,66 (d, <math>J</math>          = 1,9 Гц, 1H), 7,47 (dd, <math>J</math> = 8,4, 2,0          Гц, 1H), 7,18 (d, <math>J</math> = 8,4 Гц, 1H),          4,76 – 4,64 (m, 2H), 4,52 (s, 1H),          4,12 – 3,97 (m, 2H), 3,42 (s, 3H),          2,33 – 2,12 (m, 4H), 2,09 – 2,00          (m, 2H), 1,99 – 1,93 (m, 2H), 1,89          – 1,79 (m, 2H), 1,26 (s, 6H).</p> <p>LCMS (Способ Т4) <math>R_t</math> = 2,91          мин, масса/заряд 507,2151  <math>[M+H]^+</math> предполагается 507,2081          для <math>C_{24}H_{30}ClF_2N_6O_2</math></p>	<p>гидрохлорид          3,3-дифтор-8-азабцикло[3.2.1]октана и          промежуточно          е соединение          D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 35f:</b> 5-((5-хлор-2-(2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math>          7,91 (s, 1H), 7,50 (d, <math>J</math> = 1,9 Гц,          1H), 7,32 (dd, <math>J</math> = 8,4, 2,0 Гц, 1H),          7,12 (d, <math>J</math> = 8,4 Гц, 1H), 4,12 –          3,94 (m, 2H), 3,72 – 3,57 (m, 4H),          3,44 (s, 3H), 2,39 (t, <math>J</math> = 12,7 Гц,          4H), 1,92 – 1,77 (m, 2H), 1,72 –          1,55 (m, 4H), 1,30 (s, 6H).</p> <p>LCMS (Способ Т4) <math>R_t</math> = 3,09          мин, масса/заряд 521,2226  <math>[M+H]^+</math> предполагается 521,2238</p>	<p>2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан и          промежуточно          е соединение          D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-</p>

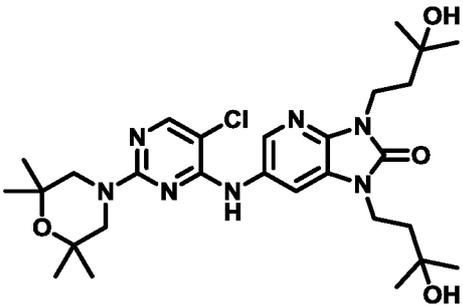
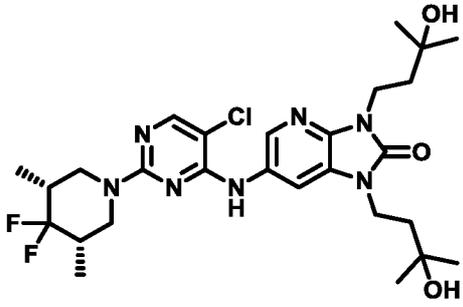
	для $C_{25}H_{32}ClF_2N_6O_2$	метилбензимидазол-2-он
<p><b>Пример 35g:</b> 5-((5-хлор-2-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он:муравьиная кислота (1:1,5)</p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,21 (s, 1,5H, муравьиная), 7,92 (s, 1H), 7,46 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,33 (dd, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,68 (dt, J = 13,5, 2,8 Гц, 2H), 4,08 – 3,93 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,85 (td, J = 13,1, 2,6 Гц, 2H), 2,42 (ddp, J = 12,1, 8,4, 3,8 Гц, 1H), 1,95 – 1,77 (m, 4H), 1,46 (qd, J = 12,6, 4,4 Гц, 2H), 1,29 (s, 6H). LCMS (Способ Т4) Rt = 2,95 мин, масса/заряд 535,1787 <math>[M+Na]^+</math> предполагается 535,1807 для <math>C_{23}H_{28}ClF_3N_6NaO_2</math></p>	<p>4-(трифторметил)пиперидин и промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 35h:</b> 5-((5-хлор-2-((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он:муравьиная кислота (1:1)</p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,18 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,39 (dd, J = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,35 – 5,25 (m, 1H), 5,25 – 5,17 (m, 1H), 4,15 – 3,96 (m, 2H), 3,89 (ddd, J = 20,2, 11,9, 5,4 Гц, 2H), 3,68 (ddt, J = 19,4, 11,9, 3,4 Гц, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,04 – 1,64 (m, 2H), 1,29 (s, 6H). LCMS (Способ Т4) Rt = 2,60 мин, масса/заряд 467,1787 <math>[M+H]^+</math> предполагается 467,1768 для <math>C_{21}H_{26}ClF_2N_6O_2</math></p>	<p>гидрохлорид (3R,4S)-3,4-дифторпирролидина и промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>

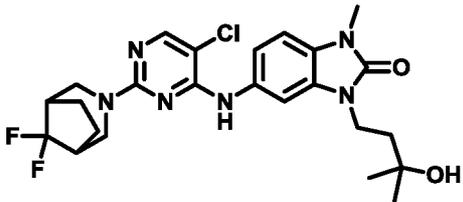
		дазол-2-он
<p><b>Пример 35i:</b> (S)-5-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-3-((1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-ил)метил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ 8,00 (s, 1H), 7,38 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,28 (dd, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,93 (dd, J = 14,2, 4,6 Гц, 1H), 3,71 (dd, J = 14,2, 8,4 Гц, 1H), 3,60 (s, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,35 – 3,30 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,20 – 3,05 (m, 1H), 2,54 (q, J = 8,5 Гц, 1H), 1,90-1,68 (m, 4H), 1,25 (s, 6H), 1,25 (s, 6H). LCMS (Способ X2) Rt 1,65мин; масса/заряд 582,2588 предполагается 582,2571 для C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>Cl [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>2,2,6,6-тетраметилморфолин и промежуточное соединение D2c: (S)-5-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-1-метил-3-((1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-ил)метил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 35j:</b> 5-((5-хлор-2-((3R,5S)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ 8,01 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2 Гц, 1H), 7,23 (dd, J = 8,5, 2 Гц, 1H), 7,05 – 7,00 (m, 2H), 4,62 (br d, J = 13 Гц, 2H), 4,08 (m, 4H), 2,76 (кажущийся t, J = 12,7 Гц, 2H), 2,05 – 1,9 (m, 2H, частично затемнен с помощью следующего пика), 1,95 – 1,88 (m, 4H), 1,33 (s, 6H), 1,32 (s, 6H), 1,08 (d, J = 6,7 Гц, 6H). OH могут быть ниже широкого пика от 2,7</p>	<p>(3R,5S)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин и промежуточное соединение D2d: 5-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-</p>

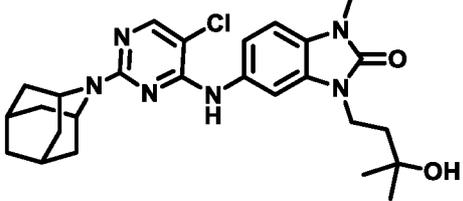
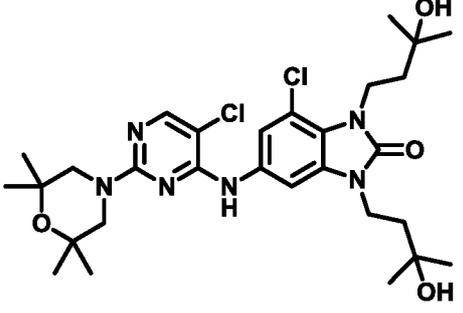
	<p>до 1,7 ppm. LCMS (Способ X2) Rt 1,60 мин; масса/заряд 581,2833 предполагается 581,2818 для <math>C_{28}H_{40}N_6O_3F_2Cl</math> [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>метилбутил)- 1,3-дигидро- 2Н- бензо[d]имидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 35k:</b> 5-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он,</p> 	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8,01 (s, 1H), 7,44 (d, J = 2 Гц, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4, 2 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H) перекрывающийся с 7,02 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4,08 (m, 4H), 3,61 (s, 4H), 2,66 (s, 1H), 1,96 – 1,88 (m, 4H), 1,33 (s, 6H), 1,31 (s, 6H), 1,26 (s, 12H). OH могут быть ниже широкого пика от 2,5 до 2 ppm. LCMS (Способ X2) Rt 1,48мин; масса/заряд 575,3108 предполагается 575,3113 для <math>C_{29}H_{44}N_6O_4Cl</math> [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>2,2,6,6-тетраметилморфолин и промежуточное соединение D2d: 5-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 35l:</b> 5-((5-хлор-2-((3S,5R)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,94 (s, 1H), 7,43 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,40 (dq, J = 13,5, 1,8 Гц, 2H), 4,13 – 3,97 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,70 (dd, J = 13,4, 11,0 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,32 – 2,22 (m, 2H), 1,91 – 1,82 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,15 (d, J = 6,2 Гц, 6H).</p>	<p>(2R,6S)-1,2,6-триметилпиперазин и промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-</p>

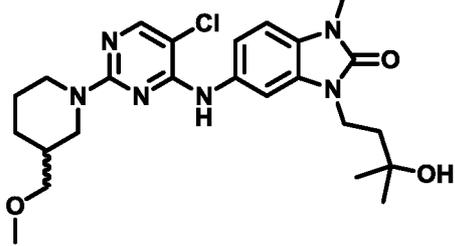
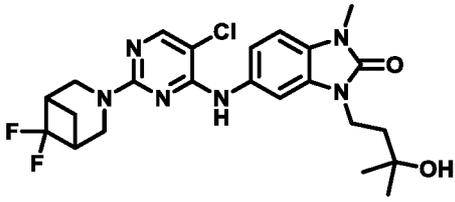
	<p>LCMS (Способ Т4) Rt 2,22 мин;          масса/заряд 488,2518          предполагается 488,2535 для  <math>C_{24}H_{35}N_7O_2Cl [M+H]^+</math>.</p>	<p>метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 35m:</b> 5-((2-((1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он:муравьиная кислота (1:2)</p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,19 (s, 2H, муравьиная), 7,91 (s, 1H), 7,51 (d, <math>J = 1,9</math> Гц, 1H), 7,39 (dd, <math>J = 8,4, 1,9</math> Гц, 1H), 7,12 (d, <math>J = 8,4</math> Гц, 1H), 4,56 – 4,46 (m, 2H), 4,09 – 3,94 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,06 – 1,98 (m, 2H), 1,97 – 1,89 (m, 1H), 1,89 – 1,77 (m, 6H), 1,61 – 1,52 (m, 1H), 1,52 – 1,43 (m, 2H), 1,28 (s, 6H).          LCMS (Способ Т4) Rt 2,49 мин;          масса/заряд 471,2283          предполагается 471,2270 для  <math>C_{24}H_{32}N_6O_2Cl [M+H]^+</math>.</p>	<p>гидрохлорид 8-азабицикло[3.2.1]октана и промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 35n:</b> 5-((2-((1R,5S)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он:муравьиная кислота (1:1,5)</p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,16 (s, 1,5H, муравьиная), 7,89 (s, 1H), 7,54 (d, <math>J = 2,0</math> Гц, 1H), 7,34 (dd, <math>J = 8,4, 2,0</math> Гц, 1H), 7,11 (d, <math>J = 8,4</math> Гц, 1H), 4,22 – 4,11 (m, 2H), 4,07 – 3,93 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,01 – 2,88 (m, 2H), 2,37 – 2,21 (m, 2H), 1,96 – 1,81 (m, 2H), 1,71 – 1,65 (m, 2H), 1,64 – 1,60 (m, 2H), 1,56 – 1,45 (m, 2H), 1,29 (s, 6H).          LCMS (Способ Т4) Rt 2,65 мин;</p>	<p>гидрохлорид 3-азабицикло[3.2.1]октана и промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>

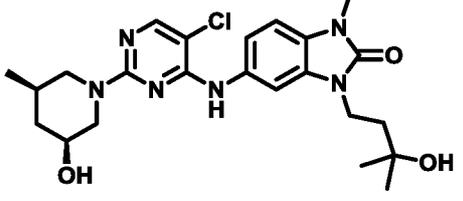
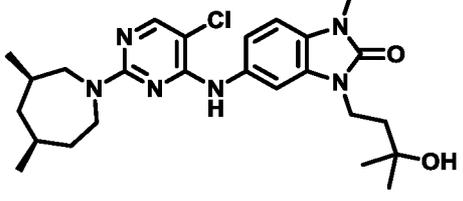
	<p>масса/заряд 471,2296 предполагается 471,2270 для <math>C_{24}H_{32}N_6O_2Cl [M+H]^+</math>.</p>	дазол-2-он
<p><b>Пример 35о:</b> 5-((5-хлор-2-((3aR,7aS)- октагидро-2H-изоиндол-2- ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3- гидрокси-3-метилбутил)-1- метил-1,3-дигидро-2H- бензо[d]имидазол-2- он:муравьиная кислота (1:3)</p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,16 (s, 3H, муравьиная), 7,89 (s, 1H), 7,67 (d, <math>J = 2,0</math> Гц, 1H), 7,42 (dd, <math>J = 8,4, 2,0</math> Гц, 1H), 7,11 (d, <math>J</math> <math>= 8,4</math> Гц, 1H), 4,12 – 3,93 (m, 2H), 3,60 – 3,45 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,41 – 3,36 (m, 2H), 2,41 – 2,23 (m, 2H), 1,87 (dd, <math>J = 9,5, 6,6</math> Гц, 2H), 1,71 – 1,61 (m, 2H), 1,60 – 1,33 (m, 6H), 1,28 (s, 6H). LCMS (Способ Т4) Rt 2,64 мин; масса/заряд 485,2427 предполагается 485,2426 для <math>C_{25}H_{34}N_6O_2Cl [M+H]^+</math>.</p>	<p>гидрохлорид (3aR,7aS)- октагидро-1H- изоиндола и промежуточно е соединение D2a: 5-[(2,5- дихлорпирими дин-4- ил)амино]-3- (3-гидрокси-3- метилбутил)-1- метилбензими дазол-2-он</p>
<p><b>Пример 35р:</b> 5-((5-хлор-2-((3R,4S)-3,4- диметилпирролидин-1- ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3- гидрокси-3-метилбутил)-1- метил-1,3-дигидро-2H- бензо[d]имидазол-2- он:муравьиная кислота (1:1)</p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,17 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (d, <math>J = 2,0</math> Гц, 1H), 7,41 (dd, <math>J = 8,4,</math> <math>2,0</math> Гц, 1H), 7,11 (d, <math>J = 8,4</math> Гц, 1H), 4,12 – 3,89 (m, 2H), 3,70 – 3,55 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,27 – 3,15 (m, 2H), 2,57 – 2,27 (m, 2H), 1,94 – 1,76 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,00 (d, <math>J = 6,7</math> Гц, 6H). LCMS (Способ Т4) Rt 2,50 мин; масса/заряд 459,2300 предполагается 459,2270 для <math>C_{23}H_{32}N_6O_2Cl [M+H]^+</math>.</p>	<p>гидрохлорид (3R,4S)-3,4- диметилпирро лидина и промежуточно е соединение D2a: 5-[(2,5- дихлорпирими дин-4- ил)амино]-3- (3-гидрокси-3- метилбутил)-1- метилбензими</p>

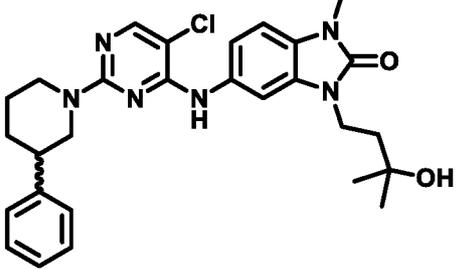
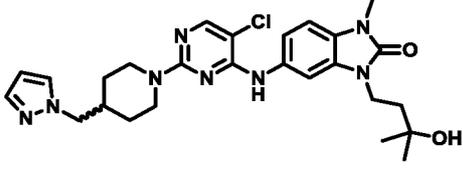
		дазол-2-он
<p><b>Пример 35q:</b> 6-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он</p> 	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ 8,13 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,67 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,58 (s, 4H), 2,00 (m, 2H), 1,93 – 1,86 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,30 (s, 6H), 1,24 (s, 12H). OH не наблюдаются. LCMS (Способ X4) Rt 3,19 мин; масса/заряд 576,3071 предполагается 576,3065 для C<sub>28</sub>H<sub>43</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup></p>	<p>6-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он (промежуточное соединение D31) и 2,2,6,6-тетраметилморфолин</p>
<p><b>Пример 35r:</b> 6-((5-хлор-2-((3R,5S)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он</p> 	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-<i>d</i>) δ 8,15 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,57 (br d, J = 13 Гц, 2H), 4,18 (t, J=7 Гц, 2H), 4,09 – 4,02 (m, 2H), 2,74 (br t, J = 13 Гц, 2H), 2,04 – 1,86 (m, 6H), 1,32 (s, 6H), 1,31 (s, 6H), 1,06 (d, J = 6,7 Гц, 6H). LCMS (Способ X4) Rt 3,44мин; масса/заряд 582,2802 предполагается 582,2771 для C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup></p>	<p>6-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он (промежуточное соединение</p>

		D3l) и (3R,5S)- 4,4-дифтор- 3,5- диметилпипер идин
<p><b>Пример 35s:</b> 5-((5-хлор-2-(8,8-дифтор-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он:муравьиная кислота (1:0,5)</p> 	<p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,19 (s, 0,5H, муравьиная), 7,94 (s, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 4,47 – 4,35 (m, 2H), 4,10 – 3,93 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,23 (d, <i>J</i> = 12,9 Гц, 2H), 2,36 – 2,21 (m, 2H), 1,94 – 1,77 (m, 4H), 1,65 – 1,53 (m, 2H), 1,29 (s, 6H). LCMS (Способ Т4) Rt 2,99 мин; масса/заряд 507,2073 предполагается 507,2081 для C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>Cl [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>гидрохлорид 8,8-дифтор-3-азабицикло[3.2.1]октана и промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 35t:</b> 5-((2-((1r,3r,5r,7r)-2-азаадамantan-2-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он:муравьиная кислота (1:3)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,15 (s, 3H, муравьиная), 7,91 (s, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,9 Гц, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 4,79 – 4,67 (m, 2H), 4,13 – 3,91 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,11 – 2,05 (m, 2H), 1,98 – 1,93 (m, 2H), 1,93 – 1,74 (m, 10H), 1,29 (s, 6H). LCMS (Способ Т4) Rt 2,69 мин; масса/заряд 497,2435 предполагается 497,2426 для</p>	<p>2-азаадамantan (на основе гидрогенизации и никеля Реня коммерческого 2-гидрокси-2-азаадамantана) и промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпирими</p>

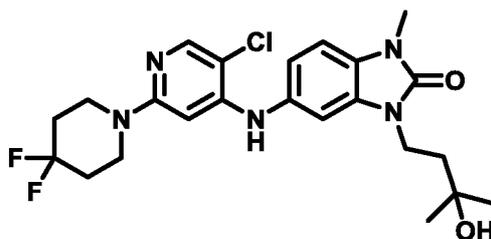
	$C_{26}H_{34}N_6O_2Cl [M+H]^+$ .	дин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он
<p><b>Пример 35u:</b> 4-хлор-6-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	$^1H$ ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) $\delta$ 8,01 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,63 (s, 4H), 2,01 – 1,94 (m, 2H), 1,92 – 1,85 (m, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,31 (s, 6H), 1,29 (s, 12H). ОН не наблюдаются. LCMS (Способ X4) Rt 3,65мин масса/заряд 609,2708 предполагается 609,2723 для $C_{29}H_{43}Cl_2N_6O_4 [M+H]^+$	4-хлор-6-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он (промежуточное соединение D3k) и 2,2,6,6-тетраметилморфолин
<p><b>Пример 35v:</b> 5-((5-хлор-2-(3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он:муравьиная кислота (1:1)</p>	$^1H$ ЯМР (600 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,18 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,55 – 4,45 (m, 1H), 4,41 – 4,30 (m, 1H), 4,09 – 3,97 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,30 – 3,19 (m, 2H), 2,99 – 2,92 (m, 2H), 2,75 (dd, $J = 13,1, 10,0$ Гц, 1H), 1,87	3-(метоксиметил)пиперидин и промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-

	<p>(dd, <math>J = 8,9, 7,5</math> Гц, 2H), 1,83 – 1,75 (m, 2H), 1,73 – 1,66 (m, 1H), 1,56 – 1,43 (m, 1H), 1,29 (s, 6H). LCMS (Способ Т4) <math>R_t = 2,54</math> мин, масса/заряд 489,2374 <math>[M+H]^+</math> предполагается 489,2375 для <math>C_{24}H_{34}ClN_6O_3</math></p>	<p>(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 35w:</b> 5-((5-хлор-2-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он: муравьиная кислота (1:0,5)</p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,13 (s, 0,5H, муравьиная), 7,94 (s, 1H), 7,62 (d, <math>J = 2,0</math> Гц, 1H), 7,37 (dd, <math>J = 8,4, 2,0</math> Гц, 1H), 7,09 (d, <math>J = 8,4</math> Гц, 1H), 4,03 (d, <math>J = 12,0</math> Гц, 2H), 4,01 – 3,91 (m, 2H), 3,73 (d, <math>J = 12,0</math> Гц, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,98 – 2,88 (m, 2H), 2,10 – 2,02 (m, 1H), 1,92 – 1,79 (m, 2H), 1,56 (dd, <math>J = 17,0, 9,7</math> Гц, 1H), 1,28 (s, 6H). LCMS (Способ Т4) <math>R_t = 2,74</math> мин, масса/заряд 493,1936 <math>[M+H]^+</math> предполагается 493,1925 для <math>C_{23}H_{28}ClF_2N_6O_2</math></p>	<p>6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.1]гептан и промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 35x:</b> 5-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он: муравьиная кислота (1:1,5)</p>	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,14 (s, 1,5H), 7,90 (s, 1H), 7,51 (d, <math>J = 2,0</math> Гц, 1H), 7,33 (dd, <math>J = 8,4, 2,0</math> Гц, 1H), 7,12 (d, <math>J = 8,4</math> Гц, 1H), 4,73 (ddt, <math>J = 12,4, 5,0, 1,8</math> Гц, 1H), 4,48 (ddt, <math>J = 13,0, 3,9, 1,7</math> Гц, 1H), 4,13 – 3,97 (m, 2H), 3,54 (tt, <math>J = 10,6, 4,6</math> Гц, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,48 (dd, <math>J = 12,4, 10,6</math> Гц, 1H), 2,29 (dd, <math>J = 13,0,</math></p>	<p>(3S,5R)-5-метилпиперидин-3-ол и промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-</p>

	<p>11,4 Гц, 1H), 2,11 – 2,03 (m, 1H), 1,94 – 1,82 (m, 2H), 1,68 – 1,57 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,07 (q, <math>J = 11,4</math> Гц, 1H), 0,95 (d, <math>J = 6,6</math> Гц, 3H). LCMS (Способ Т4) Rt = 2,48 мин, масса/заряд 475,2235 <math>[M+H]^+</math> предполагается 475,2224 для <math>C_{23}H_{32}ClN_6O_3</math></p>	<p>метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 35y:</b> 5-((5-хлор-2-((3R,5S)-3,5-диметилазепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он:муравьиная кислота (1:1)</p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,16 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,44 (d, <math>J = 8,4</math> Гц, 1H), 7,41 (v. br, 1H), 7,11 (d, <math>J = 8,4</math> Гц, 1H), 4,09 – 3,99 (m, 2H), 3,91 (ddd, <math>J = 13,7, 4,2, 1,5</math> Гц, 1H), 3,86 – 3,77 (m, 1H), 3,53 – 3,44 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,03 – 2,88 (m, 1H), 2,00 – 1,75 (m, 4H), 1,59 – 1,47 (m, 2H), 1,44 – 1,34 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,15 – 0,68 (m, 1H), 0,92 (v br m, 6H). LCMS (Способ Т4) Rt = 2,77 мин, масса/заряд 487,2663 <math>[M+H]^+</math> предполагается 487,2583 для <math>C_{25}H_{36}ClN_6O_2</math></p>	<p>(3R,5S)-3,5-диметилазепан и промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 35za:</b> 5-((5-хлор-2-(3-фенилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он:муравьиная кислота (1:0,5)</p>	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,20 (s, 0,5H, муравьиная), 7,91 (s, 1H), 7,46 (d, <math>J = 1,9</math> Гц, 1H), 7,28 (dd, <math>J = 8,4, 1,9</math> Гц, 1H), 7,24 – 7,16 (m, 3H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 7,02 (d, <math>J = 8,4</math> Гц, 1H), 4,68 – 4,56 (m, 2H), 3,88 – 3,63 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,90 (td, <math>J =</math></p>	<p>3-фенилпиперидин и промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-</p>

	<p>13,0, 2,7 Гц, 1H), 2,81 (dd, <math>J = 13,0, 11,4</math> Гц, 1H), 2,61 (tt, <math>J = 11,4, 3,7</math> Гц, 1H), 2,06 – 1,93 (m, 1H), 1,90 – 1,75 (m, 2H), 1,75 – 1,64 (m, 2H), 1,64 – 1,52 (m, 1H), 1,22 (s, 6H).</p> <p>LCMS (Способ Т4) Rt 2,90 мин;          масса/заряд 521,2416          предполагается 521,2426 для <math>C_{28}H_{34}N_6O_2Cl [M+H]^+</math>.</p>	<p>ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>
<p><b>Пример 35zb:</b>          5-((2-(4-((1H-пирозол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он:муравьиная кислота (1:1,5)</p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math> 8,14 (s, 1,5H, муравьиная), 7,90 (s, 1H), 7,61 (d, <math>J = 1,9</math> Гц, 1H), 7,51 – 7,48 (m, 2H), 7,32 (dd, <math>J = 8,4, 1,9</math> Гц, 1H), 7,11 (d, <math>J = 8,4</math> Гц, 1H), 6,29 (t, <math>J = 2,1</math> Гц, 1H), 4,62 – 4,52 (m, 2H), 4,04 (d, <math>J = 7,3</math> Гц, 2H), 4,04 – 3,97 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,91 – 2,77 (m, 2H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,92 – 1,78 (m, 2H), 1,61 – 1,46 (m, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,21 (qd, <math>J = 12,4, 4,4</math> Гц, 2H).</p> <p>LCMS (Способ Т4) Rt 2,54 мин;          масса/заряд 525,2474          предполагается 525,2488 для <math>C_{26}H_{34}N_8O_2Cl [M+H]^+</math>.</p>	<p>гидрохлорид 4-(1H-пирозол-1-илметил)пиперидина и промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>

**Пример 36a:** 5-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он

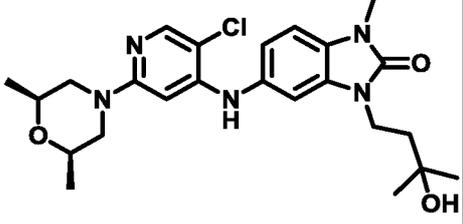
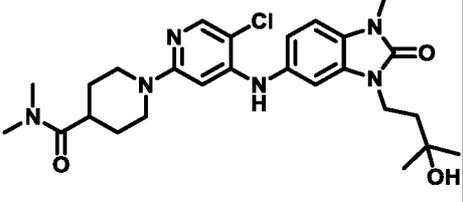


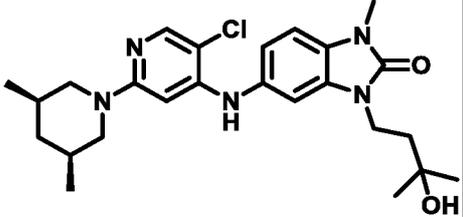
**[00302]** Смесь 5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-она (промежуточное соединение A1, 15 мг, 0,06 ммоль), 5-хлор-2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-4-йодпиридина (промежуточное соединение E3b, 26 мг, 0,07 ммоль), карбоната цезия (157 мг, 0,48 ммоль), Xantphos (21 мг, 0,04 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (5,5 мг, 0,006 ммоль) в толуоле:DMF (3:1 об./об., 0,80 мл, 0,08 М) нагревали при 80°C в условиях микроволнового излучения в течение 1 ч. Добавляли воду (10 мл) и водную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл). Органические экстракты объединяли, промывали с помощью солевого раствора (10 мл), высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали *in vacuo*. Посредством очистки с помощью колоночной хроматографии (колонка KP-Sil 10 г от Biotage, от 0 до 10% MeOH в DCM) получали необходимый продукт, содержащий неизвестные примеси, который удаляли с помощью очистки препаративной HPLC (колонка ACE 5 C18-PFP (5 мкм, 250x21,2 мм), 15-минутное градиентное элюирование от 40:60 до 25:75 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты) при скорости потока 20 мл/мин.) с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, 14%, 0,0083 ммоль) в виде твердого вещества. LCMS (способ T4): Rt 2,35 мин., масса/заряд 480,1959, предполагается 480,1972 для C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>): δ 7,87 (1H, s), 7,20 (1H, d, J 8,4 Гц), 7,16 (1H, d, J 1,8 Гц), 7,09 (1H, dd, J 8,4, 1,8 Гц), 6,20 (1H, s), 4,03 (2H, m), 3,50-3,46 (4H, m), 3,45 (3H, s), 1,99-1,89 (4H, m), 1,86 (2H, m), 1,28 (6H, s).

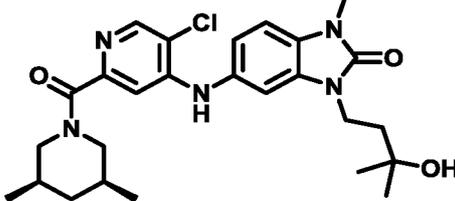
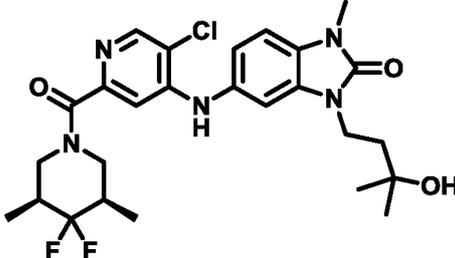
**[00303]** Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 36а, с применением показанных промежуточных соединений. Примеры 36е и 36f нагревали до 140°C.

Таблица 15 – соединения, полученные с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 36а.

Пример	Данные	Промежуточ
--------	--------	------------

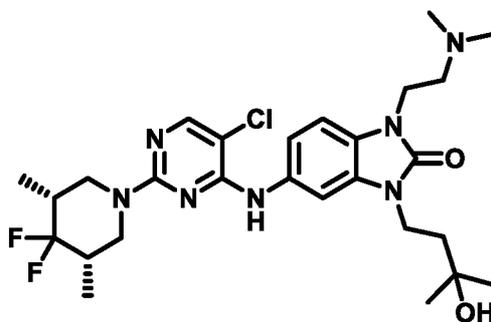
		<b>ные соединения</b>
<p><b>Пример 36b:</b> 5-((5-хлор-2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)пиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ Т4): Rt 2,32 мин, масса/заряд 474,2246, предполагается 474,2266 для <math>C_{24}H_{33}ClN_5O_3</math> <math>[M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, Метанол-d4): <math>\delta</math> 7,86 (1H, s), 7,21 (1H, d, J 8,3 Гц), 7,16 (1H, d, J 1,6 Гц), 7,09 (1H, dd, J 8,3, 1,6 Гц), 6,13 (1H, s), 4,03 (2H, m), 3,73 (2H, m), 3,63 (2H, m), 3,46 (3H, s), 2,33 (2H, dd, J 12,6, 10,7 Гц), 1,86 (2H, m), 1,29 (6H, s), 1,16 (6H, d, J 6,3 Гц).</p>	<p>5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он (промежуточное соединение А1) и (2S,6R)-4-(5-хлор-4-йод-2-пиридил)-2,6-диметилморфолин (промежуточное соединение Е3с)</p>
<p><b>Пример 36с:</b> 1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиридин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид</p> 	<p>LCMS (Способ Т4): Rt 2,14 мин, масса/заряд 515,2515, предполагается 515,2532 для <math>C_{26}H_{36}ClN_6O_3</math> <math>[M+H]^+</math>. <math>^1H</math> ЯМР (500 МГц, Метанол-d4): <math>\delta</math> 7,84 (1H, s), 7,20 (1H, d, J 8,1 Гц), 7,17 (1H, d, J 1,7 Гц), 7,09 (1H, dd, J 8,1, 1,7 Гц), 6,14 (1H, s), 4,03 (2H, m), 3,98 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,12 (3H, s), 2,92 (3H, s), 2,89-2,78 (3H, m), 1,86 (2H, m), 1,73-1,60 (4H, m), 1,28 (6H, s).</p>	<p>5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он (промежуточное соединение А1) и 1-(5-хлор-4-йод-2-пиридил)-N,N-диметилпипер</p>

		идин-4-карбоксамид (промежуточное соединение E3d)
<p><b>Пример 36d:</b> 5-((5-хлор-2-((3S,5R)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он:муравьиная кислота (1:1)</p> 	<p>LCMS (Способ Т4): Rt 2,52 мин, масса/заряд 472,2482, предполагается 472,2474 для C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>): δ 8,27 (1H, br), 7,84 (1H, s), 7,22 (1H, d, J 8,3 Гц), 7,18 (1H, d, J 1,8 Гц), 7,10 (1H, dd, J 8,3, 1,8 Гц), 6,12 (1H, s), 4,03 (2H, m), 3,81 (2H, m), 3,46 (3H, s), 2,30 (2H, dd, J 12,6, 11,8 Гц), 1,86 (2H, m), 1,80 (1H, m), 1,62 (2H, m), 1,28 (6H, s), 0,87 (6H, d, J 6,6 Гц), 0,76 (1H, m).</p>	5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он (промежуточное соединение A1) и 5-хлор-2-[(3S,5R)-3,5-диметил-1-пиперидил]-4-йодпиридин (промежуточное соединение E3a)
<p><b>Пример 36e:</b> 5-((5-хлор-2-((3R,5S)-3,5-диметилпиперидин-1-карбонил)пиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он:муравьиная кислота (1:1)</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,32 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,10 (dd, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,53 – 4,44 (m, 1H), 4,10 – 3,96 (m, 2H), 3,62 – 3,56 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,59 – 2,51 (m, 1H), 2,28 – 2,19 (m, 1H), 1,96 – 1,78 (m, 3H), 1,69 – 1,57 (m, 2H), 1,29 (s, 6H), 0,95 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 0,88 – 0,82 (m, 1H),</p>	5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он (промежуточное соединение A1) и (4,5-дихлор-2-пиперидил)-

	<p>0,81 (d, <math>J = 6,6</math> Гц, 3H).          LCMS (Способ Т4): Rt 2,89 мин,          масса/заряд 500,2407,          предполагается 500,2423 для  <math>C_{26}H_{35}ClN_5O_3 [M+H]^+</math>.</p>	<p>[(3R,5S)-3,5-          диметил-1-          пиперидил]ме-          танон          (получен из          4,5-          дихлорпиколи-          новой          кислоты и          (3S,5R)-3,5-          диметилпипер-          идина)</p>
<p><b>Пример 36f:</b>          5-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-          дифтор-3,5-диметилпиперидин-          1-карбонил)пиридин-4-          ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-          метилбутил)-1-метил-1,3-          дигидро-2H-бензо[d]имидазол-          2-он</p> 	<p><math>^1H</math> ЯМР (600 МГц, Метанол-<math>d_4</math>) <math>\delta</math>          8,29 (s, 1H), 7,23 (d, <math>J = 8,2</math> Гц,          1H), 7,19 (d, <math>J = 2,0</math> Гц, 1H), 7,11          (dd, <math>J = 8,2, 2,0</math> Гц, 1H), 6,95 (s,          1H), 4,58 – 4,48 (m, 1H), 4,12 –          3,96 (m, 2H), 3,82 – 3,73 (m, 1H),          3,46 (s, 3H), 3,02 – 2,84 (m, 1H),          2,65 (t, <math>J = 12,8</math> Гц, 1H), 2,23 –          1,99 (m, 2H), 1,93 – 1,77 (m, 2H),          1,29 (s, 6H), 1,07 (d, <math>J = 6,8</math> Гц,          3H), 0,94 (d, <math>J = 6,8</math> Гц, 3H).          LCMS (Способ Т4) Rt 2,96 мин;          масса/заряд 536,2232          предполагается 536,2235 для  <math>C_{26}H_{33}F_2N_5O_3Cl [M+H]^+</math>.</p>	<p>5-амино-3-(3-          гидрокси-3-          метилбутил)-          1-          метилбензими-          дазол-2-он          (промежуточн          ое соединени          е А1) и (4,5-          дихлор-2-          пиридил)-          [(3R,5S)-4,4-          дифтор-3,5-          диметил-1-          пиперидил]ме-          танон          (получен из          4,5-          дихлорпиколи-          новой</p>

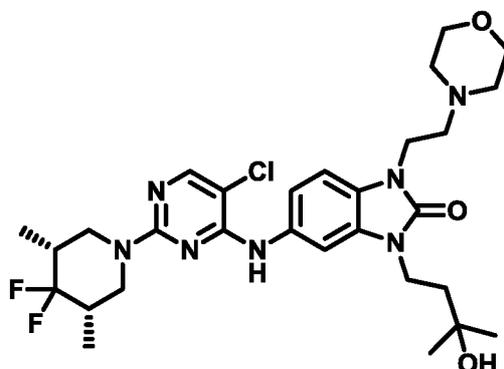
		кислоты и (3S,5R)-4,4- дифтор-3,5- диметилпипер идина)
--	--	--

**Пример 37а:** 5-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(2-(диметиламино)этил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он:муравьиная кислота (1:2)



**[00304]** В раствор 2-(5-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)ацетальдегида (промежуточное соединение Н1, 30 мг, 0,056 ммоль) в THF (1,1 мл) добавляли раствор диметиламина в THF (56 мкл, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 мин. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (18 мг, 0,084 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Пару капель воды добавляли в реакционную смесь перед концентрированием *in vacuo*. Остаток затем поглощали в DMSO (1 мл) и очищали непосредственно с применением обращенно-фазовой хроматографии на колонке 12 г C-18 с элюированием 10-100% MeOH в воде (каждый содержит 0,1% муравьиную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения (19 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,26 (s, 2H, муравьиная), 7,98 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,58 (dt, *J* = 13,1, 4,0 Гц, 2H), 4,26 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,02 (t, *J* = 7,4 Гц, 2H), 3,22 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,79 – 2,68 (m, 8H), 2,01 – 1,85 (m, 4H), 1,29 (s, 6H), 1,04 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H). OH не наблюдается; LCMS (Способ X4) *R*<sub>t</sub> = 2,71 мин, масса/заряд 566,2831 [M+H]<sup>+</sup> предполагается 566,2822 для C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>.

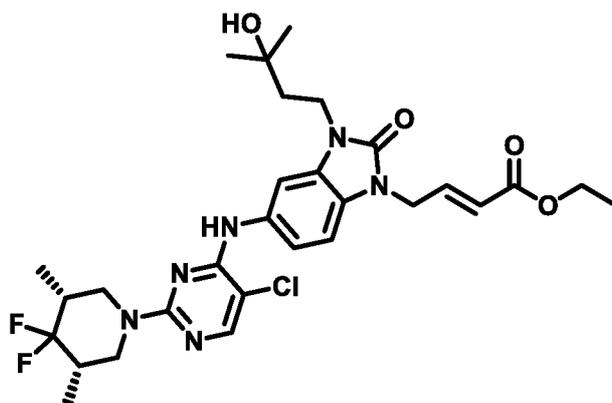
**Пример 37b:** 5-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он:муравьиная кислота (1:2)



**[00305]** Получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому в получении примера 37а, с применением морфолина.

**[00306]**  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  8,13 (s, 2H, формиат), 7,99 (s, 1H), 7,37 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,22 (dd,  $J = 8,4, 2,0$  Гц, 1H), 7,09 – 7,03 (m, 2H), 4,59 – 4,54 (m, 2H), 4,17 (t,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 4,03 (t,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 3,81 (t,  $J = 4,7$  Гц, 4H), 3,01 (t,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 2,91 (br. s, 4H), 2,73 (t,  $J = 12,7$  Гц, 2H), 2,02 – 1,86 (m, 4H), 1,30 (s, 6H), 1,04 (d,  $J = 6,7$  Гц, 6H), OH не наблюдается; LCMS (Способ X4)  $R_t = 2,77$  мин, масса/заряд 608,2951  $[\text{M}+\text{H}]^+$  предполагается 608,2927 для  $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{ClF}_2\text{N}_7\text{O}_3^+$ .

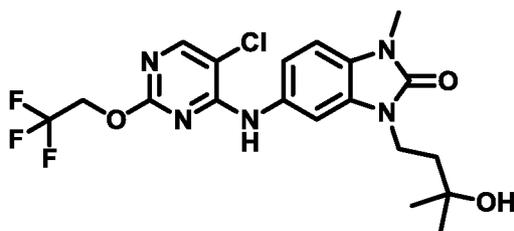
**Пример 38а:** этил-(Е)-4-(5-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-еноат



**[00307]** Смесь 2-(5-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)ацетальдегида (промежуточное соединение Н1, 30 мг, 0,056 ммоль) и (карбэтоксиметилен)трифенилфосфорана (23 мг, 0,067 ммоль) в THF (1,1 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*, затем остаток поглощали в DMSO (1 мл) и очищали непосредственно с применением обращенно-фазовой хроматографии на колонке 12 г C-18 от Biotage с элюированием 10-100% MeOH в воде (каждый содержит 0,1% муравьиную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения (16 мг) в виде желтого твердого вещества.

**[00308]**  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  7,98 (s, 1H), 7,37 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,19 (dd,  $J = 8,4, 2,0$  Гц, 1H), 7,03 – 6,95 (m, 2H), 6,86 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 5,81 (dt,  $J = 15,7, 1,9$  Гц, 1H), 4,66 (dd,  $J = 4,8, 1,9$  Гц, 2H), 4,62 – 4,56 (m, 2H), 4,17 (q,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 4,08 – 4,04 (m, 2H), 2,73 (t,  $J = 12,7$  Гц, 2H), 2,03 – 1,87 (m, 4H), 1,30 (s, 6H), 1,25 (t,  $J = 7,1$  Гц, 3H), 1,04 (d,  $J = 6,7$  Гц, 6H), OH не наблюдается; LCMS (Способ Х4) Rt = 3,47 мин, масса/заряд 607,2627  $[\text{M}+\text{H}]^+$  предполагается 607,2611 для  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_4^+$ .

**Пример 39а:** 5-((5-хлор-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он

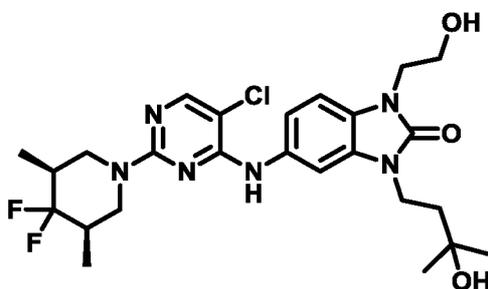


**[00309]** Смесь 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-она (11,5 мг, 0,029 ммоль), гидроксида натрия (3,5 мг, 0,087 ммоль) и 2,2,2-трифторэтанола (100 мкл) в NMP (1,5 мл) перемешивали при к. т. в течение 15 мин. и затем в условиях микроволнового излучения при 120°C в течение 30 мин. Посредством HPLC-очистки получали 5-[[5-хлор-2-(2,2,2-трифторэтокси)-пиримидин-4-ил]амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он (7 мг, 52%, 0,015 ммоль) в виде белого твердого вещества.

**[00310]**  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,15 (s, 1H), 7,47 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,32 (dd,  $J = 8,4, 2,0$  Гц, 1H), 7,17 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 4,75 (q,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 4,14 – 3,85 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,01 – 1,70 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).

**[00311]** LCMS (Способ Т4)  $R_t = 2,86$  мин, масса/заряд 460,1375  $[\text{M}+\text{H}]^+$  предполагается 460,1358 для  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_3$ .

**Пример 40а:** 5-[[5-хлор-2-[(3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметил-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-(2-гидроксиэтил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)бензимидазол-2-он

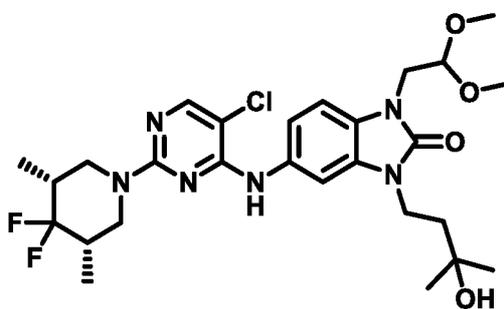


**[00312]** В раствор 2-[5-[[5-хлор-2-[(3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметил-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2-оксобензимидазол-1-ил]ацетальдегида (промежуточное соединение Н1, 20 мг, 0,034 ммоль) в MeOH (1 мл) при к. т. добавляли борогидрид натрия (3 мг, 0,07 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь гасили путем добавления по каплям 2 М водной HCl, затем EtOAc добавляли, слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью дополнительного EtOAc. Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Посредством очистки с помощью препаративной HPLC (колонка ACE 5 C18-PFP (5 мкм, 250x21,2 мм), 15-минутное градиентное элюирование от 60:40 до 0:100 вода:метанол (оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты) при скорости потока 20 мл/мин.) получали 5-[[5-хлор-2-[(3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметил-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-(2-гидроксиэтил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)бензимидазол-2-он (7 мг) в виде белого твердого вещества.

**[00313]** LCMS (Способ Х4):  $R_t = 3,17$  мин, масса/заряд 539,2350, предполагается 539,2349 для  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**[00314]**  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ ):  $\delta$  7,94 (1H, s), 7,38 (1H, d, J 1,6 Гц), 7,35 (1H, dd, J 8,5, 1,6 Гц), 7,21 (1H, d, J 8,5 Гц), 4,54 (2H, br d, J 13,3 Гц), 4,08-3,99 (4H, m), 3,85 (2H, t, J 5,5 Гц), 2,70 (2H, t, J 12,6 Гц), 2,02-1,84 (4H, m), 1,29 (6H, s), 1,01 (6H, d, J 6,6 Гц).

**Пример 41а:** 5-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



*Стадия 1: N1-(2,2-диметоксиэтил)-4-нитробензол-1,2-диамин*

**[00315]** Смесь 2-фтор-5-нитроанилина (2,1 г, 13,5 ммоль), диметилацетата ацетальдегида (2,18 мл, 20,2 ммоль) и DIPEA (4,7 мл, 26,9 ммоль) в NMP (13,5 мл) нагревали при 180°C в течение ночи. LCMS (способ T2) Rt = 1,10 мин., масса/заряд 242,11 [M+H]<sup>+</sup>. Обеспечивали охлаждение смеси до к. т., затем выливали в ледяную воду, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты тщательно промывали с помощью воды для удаления NMP, затем солевой раствор высушивали над MgSO<sub>4</sub>. Дополнительную очистку не проводили.

*Стадия 2: 1-(2,2-диметоксиэтил)-5-нитро-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он*

**[00316]** В раствор N1-(2,2-диметоксиэтил)-4-нитробензол-1,2-диамина (стадия 1, 3,25 г) в ацетонитриле (110 мл) добавляли дисукцинимидилкарбонат (10,3 г, 40,4 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (7,5 мл, 54 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 часов. Смесь выливали в ледяную воду, затем концентрировали in vacuo для удаления MeCN перед экстракцией с помощью EtOAc. Органические экстракты промывали с помощью солевого раствора, высушивали над MgSO<sub>4</sub>.

Неочищенный остаток очищали с помощью KP-Sil 340 г от Biotage с элюированием 20-100% EtOAc в циклогексане с получением указанного в заголовке соединения (0,77 г, 21%, 2,8888 ммоль) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,49 (s, 1H), 8,00 (dd,  $J = 8,8, 2,3$  Гц, 1H), 7,76 (d,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 7,37 (d,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 4,65 (t,  $J = 5,3$  Гц, 1H), 3,96 (d,  $J = 5,3$  Гц, 2H), 3,29 (s, 6H).

*Стадия 3: 1-(2,2-диметоксиэтил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-5-нитро-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он*

**[00317]** Смесь (3-гидрокси-3-метилбутил)-4-метилбензолсульфоната (промежуточное соединение C1a, 1,12 г, 4,3 ммоль), карбоната цезия (1,88 г, 5,8 ммоль), 3-(2,2-диметоксиэтил)-6-нитро-1H-бензимидазол-2-она (стадия 2, 0,77 г, 2,88 ммоль) и ацетонитрила (14,4 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Смесь концентрировали *in vacuo* для удаления MeCN. Остаток затем разбавляли с помощью воды и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические экстракты высушивали над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали. Остаток затем очищали с помощью KP-Sil 25 г от Biotage с элюированием 40-80% EtOAc в циклогексане с получением 1-(2,2-диметоксиэтил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-5-нитробензимидазол-2-она (1 г) в виде желтого клейкого масла, которое кристаллизовали под вакуумом.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,07 (dd,  $J = 8,7, 2,2$  Гц, 1H), 7,92 (d,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 7,20 (d,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 4,58 (t,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 4,14 – 4,08 (m, 2H), 4,01 (d,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 3,40 (s, 6H), 1,95 – 1,89 (m, 2H), 1,31 (s, 6H); LCMS (Способ T2) Rt = 1,34 мин, масса/заряд 354,17  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Стадия 4: 5-амино-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он*

**[00318]** Pd/C (10 вес. %) (50 мг, 0,047 ммоль) добавляли в раствор 1-(2,2-диметоксиэтил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-5-нитробензимидазол-2-она (стадия 3, 0,62 г, 1,77 ммоль) в этилацетате (8,8 мл), затем помещали в атмосферу водорода и перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь повторно вводили в атмосферу азота, затем фильтровали через подушку из Celite<sup>TM</sup> и промывали через этилацетат, затем концентрировали *in vacuo* с получением 5-амино-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)бензимидазол-2-она (598 мг) в виде бледно-коричневого масла с

небольшим количеством остаточного растворителя. LCMS (способ T2)  $R_t = 0,74$  мин., масса/заряд 324,22  $[M+H]^+$ .

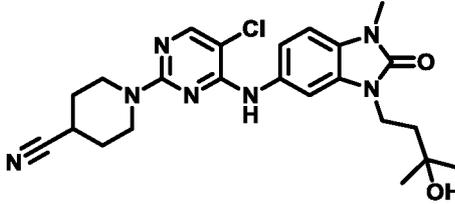
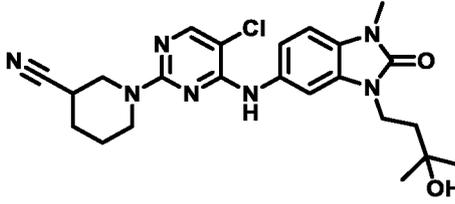
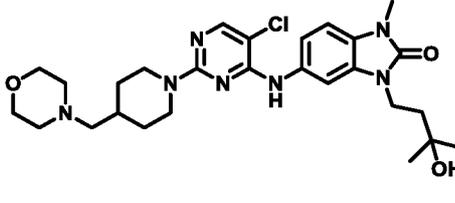
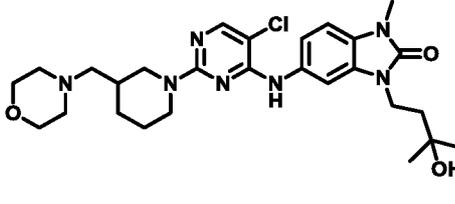
*Стадия 5: 5-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он*

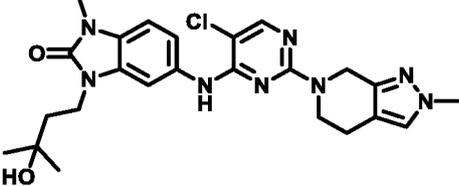
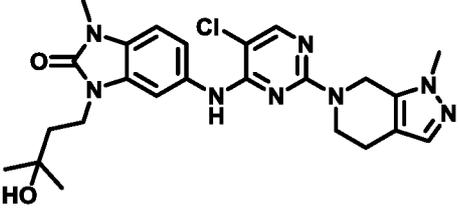
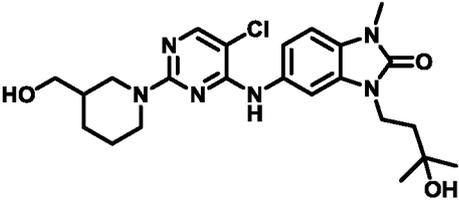
**[00319]** Смесь 5-амино-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)бензимидазол-2-она (стадия 4, 284 мг, 0,88 ммоль), 2,4,5-трихлорпиримидина (0,24 г, 1,32 ммоль) и DIPEA (0,38 мл, 2,2 ммоль) в NMP (4,4 мл) нагревали в микроволновой печи в течение 1 ч. при 140°C. Гидрохлорид (3R,5S)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидина (0,36 г, 1,93 ммоль) добавляли в смесь, которую затем дополнительно нагревали в микроволновой печи в течение 2 ч. при 140°C. Полученную смесь очищали 2-я партиями с применением обращенно-фазовой хроматографии (колонка 30 г C18 с элюированием 10-100% MeOH в воде (содержащий 0,1% муравьиную кислоту)) с получением указанного в заголовке соединения (375 мг) в виде желтого твердого вещества.

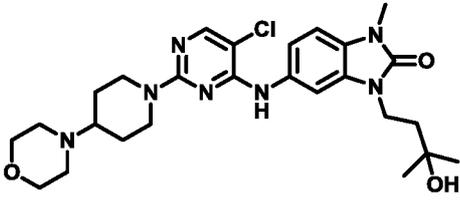
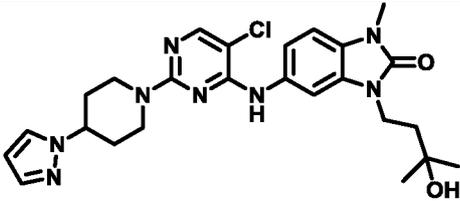
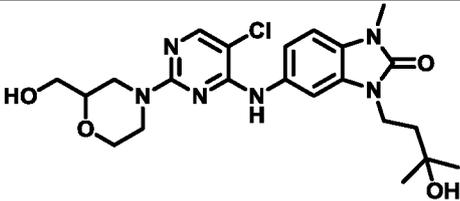
**[00320]**  $^1H$  ЯМР (600 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  7,98 (s, 1H), 7,32 (d,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,20 (dd,  $J = 8,4, 2,0$  Гц, 1H), 7,10 (d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,63 (t,  $J = 5,3$  Гц, 1H), 4,61 – 4,55 (m, 2H), 4,05 (t,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 3,98 (d,  $J = 5,3$  Гц, 2H), 3,41 (s, 6H), 2,73 (t,  $J = 12,7$  Гц, 2H), 2,02 – 1,86 (m, 4H), 1,29 (s, 6H), 1,05 (d,  $J = 6,8$  Гц, 6H), OH не наблюдается; LCMS (Способ X4)  $R_t = 3,47$  мин, масса/заряд 583,2621  $[M+H]^+$  предполагается 583,2611 для  $C_{27}H_{38}ClF_2N_6O_4^+$ .

**[00321]** Следующие приведенные в таблице примеры получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 35а, с применением промежуточного соединения D2а (5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он) и подходящего амина в виде свободного основания или соли, полученных от коммерческих поставщиков или полученных известными способами.

Таблица 15b – соединения, полученные с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 35а

Пример	Структура	Данные
<p><b>Пример 42a:</b> 1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил</p>		<p>LCMS (Способ Т4) Rt 2,53 мин.          масса/заряд          470,2069 для  <math>C_{23}H_{29}ClN_7O_2</math>  <math>[M+H]^+</math>          предполагается          470,2066</p>
<p><b>Пример 42b:</b> 1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбонитрил</p>		<p>LCMS (Способ Т4) Rt 2,56 мин.          масса/заряд          492,1867 для  <math>C_{23}H_{28}ClN_7O_2N</math>  <math>[M+Na]^+</math>          предполагается          492,1885</p>
<p><b>Пример 42c:</b> 5-((5-хлор-2-(4-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p>		<p>LCMS (Способ Т4) Rt 1,96 мин.          масса/заряд          544,2852 для  <math>C_{27}H_{39}ClN_7O_3</math>  <math>[M+H]^+</math>          предполагается          544,2803</p>
<p><b>Пример 42d:</b> 5-((5-хлор-2-(3-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p>		<p>LCMS (Способ Т4) Rt 2,11 мин.          масса/заряд          544,2818 для</p>

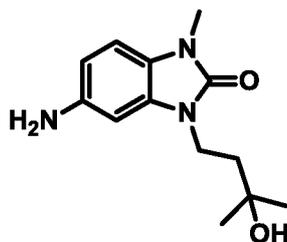
1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он		C <sub>27</sub> H <sub>39</sub> ClN <sub>7</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup> предполагается 544,2803
<b>Пример 42e:</b> 5-((5-хлор-2-(2-метил-2,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он		LCMS (Способ X4) Rt 2,49 мин. масса/заряд 497,218 для C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>8</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> предполагается 497,218
<b>Пример 42f:</b> 5-((5-хлор-2-(1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-6Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он		LCMS (Способ X4) Rt 2,49 мин. масса/заряд 497,2183 для C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>8</sub> O <sub>2</sub> [M+H] <sup>+</sup> предполагается 497,218
<b>Пример 42g:</b> 5-((5-хлор-2-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он		LCMS (Способ X4) Rt 2,11 мин. масса/заряд 475,2224 для C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>3</sub> [M+H] <sup>+</sup>

		предполагается 475,2224
<b>Пример 42h:</b> 5-((5-хлор-2-(4-морфолинопиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он		LCMS (Способ X4) Rt 1,88 мин. масса/заряд 530,265 для $C_{26}H_{37}ClN_7O_3$ [M+H] <sup>+</sup> предполагается 530,2646
<b>Пример 42i:</b> 5-((2-(4-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он		LCMS (Способ X4) Rt 2,48 мин. масса/заряд 511,2339 для $C_{25}H_{32}ClN_8O_2$ [M+H] <sup>+</sup> предполагается 511,2337
<b>Пример 42j:</b> 5-((5-хлор-2-(2-(гидроксиметил)морфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он		LCMS (Способ X4) Rt 2,25 мин. масса/заряд 477,2011 для $C_{22}H_{30}ClN_6O_4$ [M+H] <sup>+</sup> предполагается 477,2017

--	--	--

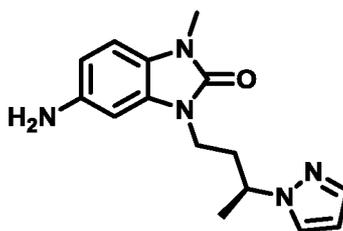
**Промежуточные соединения, применяемые для получения примеров**

Промежуточное соединение A1: 5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он



**[00322]** Палладий на активированном угле (10% Pd, 28 мг, 0,27 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь формиата аммония (4,0 г, 63,4 ммоль) и 3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-5-нитробензимидазол-2-она (промежуточное соединение B1a, 2,53 г, 9,1 ммоль) в этаноле (20 мл) в атмосфере аргона. Полученную смесь нагревали до 60°C в течение 45 минут, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали (в атмосфере аргона) через подушку из Celite™, промывали с помощью дополнительного этанола (60 мл). Полученный раствор выпаривали при пониженном давлении. Et<sub>2</sub>O:EtOAc (1:1) добавляли и полученный осадок удаляли путем фильтрации. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,15 г) в виде желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>): δ 6,90 (1H, d, J, 8,1 Гц), 6,63 (1H, d, J 1,9 Гц), 6,58 (1H, dd, J 8,1, 1,9 Гц), 3,95 (2H, m), 3,36 (3H, s), 1,84 (2H, m), 1,29 (6H, s). LCMS (Способ Т2) Rt 0,18 мин; масса/заряд 250,1543 [M+H]<sup>+</sup>.

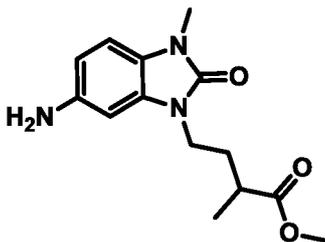
Промежуточное соединение A2: 5-амино-1-метил-3-[(3*S*)-3-пиразол-1-илбутил]бензимидазол-2-он



**[00323]** 1-Метил-5-нитро-3-[(3*S*)-3-пиразол-1-илбутил]бензимидазол-2-он

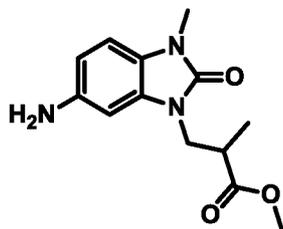
(промежуточное соединение В2, 15 мг, 0,048 ммоль) в этаноле (0,5 мл) добавляли по каплям в высушенный в печи герметичный флакон, в который загружали Pd/C (10 вес. %) (2 мг) и формиат аммония (30 мг, 0,48 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали до 60°C в течение 60 мин., затем обеспечивали охлаждение и пропускали через подушку из Celite™ и колонку PL-HCO<sub>3</sub> (200 мг), промывали с помощью дополнительного этанола (12 мл), затем выпаривали при пониженном давлении. Смесь повторно растворяли в DCM и промывали с помощью нас. водн. раствора бикарбоната натрия для обеспечения удаления всей муравьиной кислоты. После выпаривания материал применяли без дополнительной очистки. LCMS (способ T2) Rt 0,58 мин.; масса/заряд 286,17 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение А3а: метил-4-(6-амино-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-2-метилбутаноат



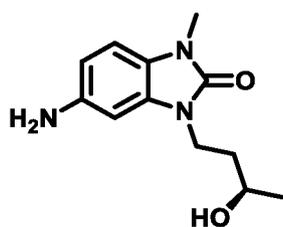
**[00324]** Смесь метил-2-метил-4-(3-метил-6-нитро-2-оксобензимидазол-1-ил)бутаноата (промежуточное соединение В3а, 309 мг, 1,0 ммоль), формиата аммония (379 мг, 6,0 ммоль) и 10 вес. % Pd/C (29 мг, 0,03 ммоль) в метаноле (10 мл) в атмосфере аргона нагревали при 100°C в условиях микроволнового излучения в течение 90 мин. Неочищенную реакционную смесь фильтровали через Celite™, и осадок промывали с помощью метанола (120 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (275 мг) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 6,89 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,61 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,57 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 3,93 – 3,82 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,55 – 2,47 (m, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 1,85 – 1,76 (m, 1H), 1,21 (d, *J* = 7,1 Гц, 3H).

Промежуточное соединение А3b: метил-3-(6-амино-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-2-метилпропаноат



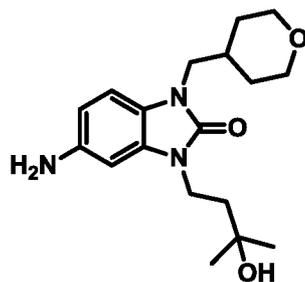
**[00325]** Получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения А3а, с дополнительным нагреванием при 120°C в течение 45 мин., с применением метил-2-метил-3-(3-метил-6-нитро-2-оксобензимидазол-1-ил)пропаноата (промежуточное соединение В3b). <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 6,89 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,60 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,57 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Гц, 1H), 4,06 (dd, *J* = 14,4, 7,9 Гц, 1H), 3,91 (dd, *J* = 14,4, 6,8 Гц, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,05 – 2,97 (m, 1H), 1,18 (d, *J* = 7,1 Гц, 3H).

Промежуточное соединение А3с: 5-амино-3-[(3*R*)-3-гидоксибутил]-1-метилбензимидазол-2-он



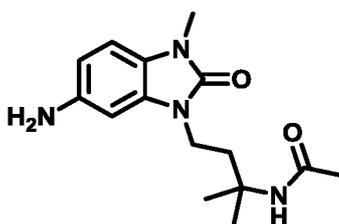
**[00326]** Получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения А3а, с применением промежуточного соединения В1b 3-[(3*R*)-3-гидоксибутил]-1-метил-5-нитробензимидазол-2-она и этанола в качестве растворителя. LCMS (Способ X2) Rt 0,47мин; масса/заряд 258,12 [M+Na]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение А4а: 5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-(тетрагидропиран-4-илметил)бензимидазол-2-он



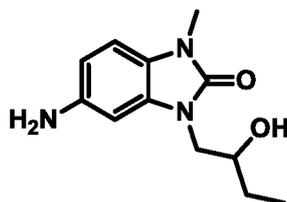
**[00327]** 3-(3-Гидрокси-3-метилбутил)-5-нитро-1-(тетрагидропиран-4-илметил)бензимидазол-2-он (промежуточное соединение В7, 50 мг, 0,14 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли по каплям в высушенный в печи герметичный флакон, в который загружали Pd/C (10 вес. %) (3,7 мг, 0,0035 ммоль) и формиат аммония (40 мг, 0,63 ммоль) в атмосфере аргона. Для полученной смеси создавали разрежение и повторно заполняли аргоном три раза, затем нагревали до 60°C в течение 30 мин. Охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через Celite™ промывали с помощью дополнительного этанола в колбе, содержащей МР-карбонатную смолу (100 мг). После отстаивания в течение 10 мин. декантировали жидкость для удаления смолы и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (42 мг) в виде прозрачного масла, которое медленно становилось коричневым при отстаивании. LCMS (Способ X2) Rt 0,70мин; масса/заряд 334,21.

Промежуточное соединение А4b: N-[3-(6-амино-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1,1-диметилпропил]ацетамид N5041-91 bbellenie



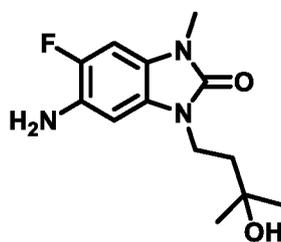
**[00328]** Получали из N-[1,1-диметил-3-(3-метил-6-нитро-2-оксобензимидазол-1-ил)пропил]ацетамида (промежуточное соединение В11) с применением способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения А4а, с нагреванием при 70°C в течение 20 минут. LCMS (способ X2) Rt 0,63 мин.; масса/заряд 291,18.

Промежуточное соединение А5: 5-амино-3-(2-гидроксипропил)-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2(3*H*)-он



**[00329]** В раствор 3-(2-гидроксипропил)-1-метил-5-нитро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2(3*H*)-она (промежуточное соединение В5, 100 мг, 0,38 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли Pd/C (2 мг) и полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч., затем фильтровали через Celite™ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (76 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 6,90 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,58 (dd, J = 8,5, 2,1 Гц, 1H), 3,87 - 3,76 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 1,59 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,02 (t, J = 7,6 Гц, 3H).

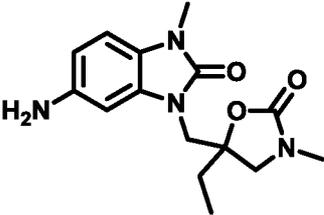
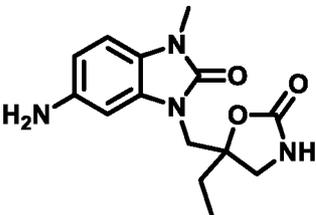
Промежуточное соединение Аба: 6-амино-5-фтор-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-метилбензимидазол-2-он

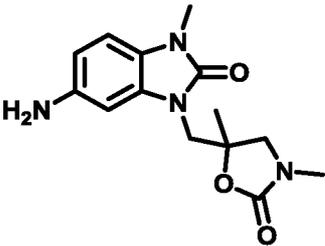
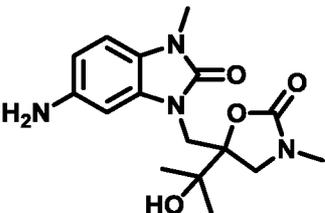
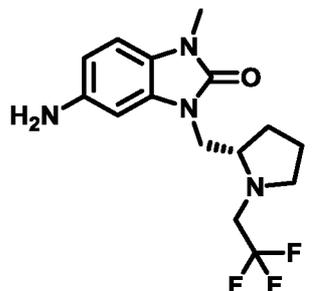


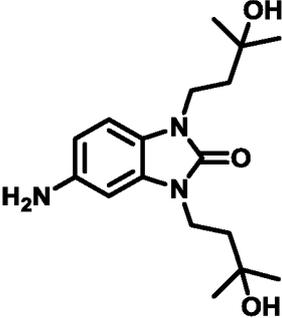
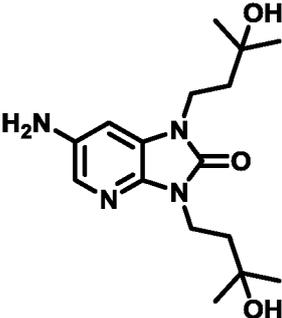
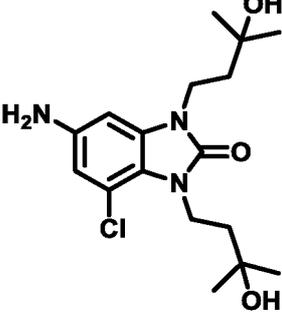
**[00330]** В дегазированную и помещенную в атмосферу азота суспензию 5-фтор-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-метил-6-нитробензимидазол-2-она (промежуточное соединение В10, 115 мг, 0,39 ммоль) в этаноле (2 мл) добавляли Pd/C (10 вес. %) (14 мг, 0,013 ммоль). Азот заменяли водородом и полученную смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> в течение 5 часов. Атмосферу водорода заменяли азотом и суспензию фильтровали через Celite™ с промыванием с помощью EtOAc и MeOH. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (85 мг) в виде пены. LCMS (Способ Т2) Rt 0,89 мин, масса/заряд 268 [M+H]<sup>+</sup>

[00331] Следующие приведенные в таблице промежуточные соединения получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения Аба, с применением промежуточных соединений азота, показанных в таблице 16. Для промежуточного соединения Аб1 применяли короткое время реакции, составляющее 35 минут, для избежания восстановления хлор-группы.

Таблица 16 – соединения, полученные с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения Аба

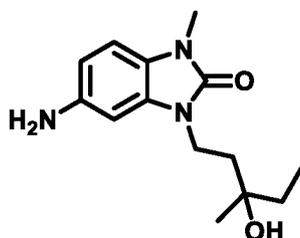
Продукт	Данные	Промежуточные соединения
Промежуточное соединение Аб6: 5-[(6-амино-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)метил]-5-этил-3-метилоксазолидин-2-он 	LCMS (Способ Т2) Rt 0,22 мин, масса/заряд 305,16 $[M+H]^+$	Промежуточное соединение В9b: 5-этил-3-метил-5-[(3-метил-6-нитро-2-оксобензимидазол-1-ил)метил]оксазолидин-2-он
Промежуточное соединение Абс: 5-[(6-амино-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)метил]-5-этилоксазолидин-2-он 	LCMS (Способ Т2) Rt 0,16 мин, масса/заряд 291,14 $[M+H]^+$	Промежуточное соединение В9а: 5-этил-5-[(3-метил-6-нитро-2-оксобензимидазол-1-ил)метил]оксазолидин-2-он
Промежуточное соединение Абd: 5-[(6-амино-3-метил-2-оксобензимидазол-1-	LCMS (Способ Т2) Rt 0,16 мин,	Промежуточное соединение

<p>ил)метил]-3,5-диметилноксазолидин-2-он</p> 	<p>масса/заряд 291,15 [M+H]<sup>+</sup></p>	<p>B9c: 3,5- диметил-5-[(3- метил-6-нитро- 2- оксобензимида зол-1- ил)метил]оксаз олидин-2-он</p>
<p>Промежуточное соединение A6e: 5-((6-амино-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилноксазолидин-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ T2) Rt 0,19 мин, масса/заряд 335,17 [M+H]<sup>+</sup></p>	<p>Промежуточно е соединение B9d: 5-(2- гидроксипропа н-2-ил)-3- метил-5-((3- метил-6-нитро- 2-оксо-2,3- дигидро-1H- бензо[d]имидаз ол-1- ил)метил)оксаз олидин-2-он</p>
<p>Промежуточное соединение A6f: (S)-5-амино-1-метил-3-((1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-ил)метил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ X2) Rt 0,81мин; масса/заряд 329,1590 предполагается 329,1589 для C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>OF<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup></p>	<p>Промежуточно е соединение B12: (S)-1- метил-5-нитро- 3-((1-(2,2,2- трифторэтил)п ирролидин-2- ил)метил)-1,3- дигидро-2H- бензо[d]имидаз ол-2-он</p>

<p>Промежуточное соединение А6g: 5-амино-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ X2) Rt 0,76мин; масса/заряд 344,1939 предполагается 344,1950 для <math>C_{17}H_{27}N_3O_3Na</math> <math>[M+Na]^+</math>.</p>	<p>Промежуточно е соединение В13А: 1,3- бис(3- гидрокси-3- метилбутил)-5- нитро-1,3- дигидро-2Н- бензо[d]имидаз ол-2-он</p>
<p>Промежуточное соединение А6h: 6-амино-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ X2) Rt 0,83мин; масса/заряд 345,1910 предполагается 345,1903 для <math>C_{16}H_{26}N_4O_3Na</math> <math>[M+Na]^+</math>.</p>	<p>Промежуточно е соединение В13b: 1,3- бис(3- гидрокси-3- метилбутил)-6- нитро-1,3- дигидро-2Н- имидазо[4,5- b]пиридин-2-он N5127-38</p>
<p>Промежуточное соединение А6i: 6-амино-4-хлор-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ X2) Rt 1,03мин; масса/заряд 378,1557 предполагается 378,1560 для <math>C_{17}H_{26}ClN_3O_3Na</math> <math>[M+Na]^+</math>.</p>	<p>Промежуточно е соединение В13с: 4-хлор- 1,3-бис(3- гидрокси-3- метилбутил)-6- нитробензимид азол-2-он N5127-27</p>

--	--	--

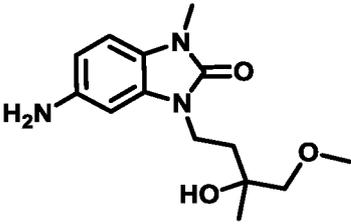
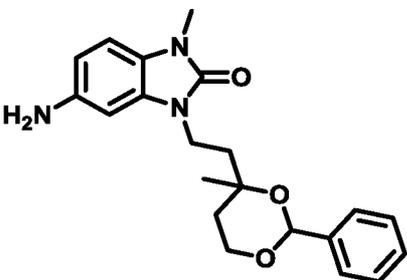
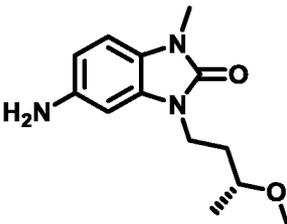
Промежуточное соединение A7a: 5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилпентил)-1-метилбензимидазол-2-он



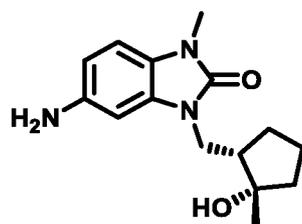
**[00332]** Палладий на активированном угле (10 вес. %Pd, 39 мг, 0,04 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь формиата аммония (534 мг, 8,47 ммоль) и 3-(3-гидрокси-3-метилпентил)-1-метил-5-нитробензимидазол-2-она (промежуточное соединение B1d, 355 мг, 1,21 ммоль) в этаноле (20 мл) в атмосфере Ar. Полученную смесь нагревали до 60°C в течение 45 минут, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали (в атмосфере аргона) через подушку из Celite™, промывали с помощью дополнительного этанола (60 мл). Полученный раствор выпаривали при пониженном давлении с получением желтого масла. Et<sub>2</sub>O:EtOAc (1:1) добавляли, полученный осадок удаляли путем фильтрации и растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (314 мг) в виде пены. LCMS (способ T2): Rt 0,51 мин., масса/заряд 264,17 [M+H]<sup>+</sup>. Следующие приведенные в таблице промежуточные соединения получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения A7a, с применением промежуточных соединений азота, показанных в таблице 17.

Таблица 17 – соединения, полученные с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения A7a

Продукт	Данные	Промежуточные соединения
Промежуточное соединение A7b: 5-амино-3-(3-гидрокси-4-метокси-3-метилбутил)-1-	LCMS (Способ T2) Rt 0,31 мин, масса/заряд 280,17 [M+H] <sup>+</sup>	Промежуточное соединение B1e: 3-(3-

<p>метилбензимидазол-2-он</p> 		<p>гидрокси-4-метокси-3-метилбутил)-1-метил-5-нитробензимидазол-2-он</p>
<p>Промежуточное соединение А7с: 5-амино-1-метил-3-[2-(4-метил-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил)этил]бензимидазол-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ Т2) Rt 1,05 мин, масса/заряд 368,19 [M+H]<sup>+</sup></p>	<p>Промежуточное соединение В1с: 1-метил-3-[2-(4-метил-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил)этил]-5-нитробензимидазол-2-он</p>
<p>Промежуточное соединение А7d: 5-амино-3-[(3R)-3-метоксибутил]-1-метилбензимидазол-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ Х2) Rt 0,59мин; масса/заряд 250,16 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение В6: 3-[(3R)-3-метоксибутил]-1-метил-5-нитробензимидазол-2-он</p>

Промежуточное соединение А8а: 5-амино-3-[[1S,2S)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]метил]-1-метилбензимидазол-2-он



*Стадия 1: 2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]циклопент-2-ен-1-он*

**[00333]** В раствор 2-(гидроксиметил)циклопент-2-ен-1-она (0,5 г, 4,5 ммоль) в DCM (45 мл), охлажденный до 0°C, добавляли TBSCl (0,94 г, 6,2 ммоль) с последующим добавлением имидазола (0,67 г, 9,8 ммоль). Раствор сразу же становился мутным и обеспечивали перемешивание с нагреванием до к. т. в течение ночи. Данные, полученные при TLC-анализе, указывали на полное превращение. Смесь промывали с помощью 10% водн. раствора лимонной кислоты и солевого раствора. Органические экстракты высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью KP-Sil 25 г от Biotage с элюированием 5-30% EtOAc в циклогексане. 2-[[трет-Бутил(диметил)силил]оксиметил]циклопент-2-ен-1-он (1 г) получали в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,53 – 7,50 (m, 1H), 4,36 – 4,34 (m, 2H), 2,62 – 2,57 (m, 2H), 2,44 – 2,41 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

*Стадия 2: 2-[[трет-Бутил(диметил)силил]оксиметил]циклопентанон*

**[00334]** Сосуд, содержащий Pd/C (10 вес. %) (0,24 г, 0,22 ммоль) и магнитную мешалку, помещали под вакуум и осторожно нагревали. Сосуд затем повторно заполняли аргоном. Раствор 2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]циклопент-2-ен-1-она (стадия 1, 1 г, 4,4 ммоль) в EtOAc (20 мл) добавляли, затем перемешивали в атмосфере водорода в течение 1 часа при 25°C. Затем брали аликвоту, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. <sup>1</sup>H ЯМР-анализ неочищенной смеси демонстрировал полное превращение. Остаток смеси повторно помещали в атмосферу азота, затем фильтровали через подушку из Celite<sup>TM</sup> и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]циклопентанона (0,99 г) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 3,84 (dd, *J* = 9,9, 4,9 Гц, 1H), 3,72 (dd, *J* = 9,9, 3,4 Гц, 1H), 2,31 – 1,89 (m, 6H), 1,85 – 1,70 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), 0,01 (s, 3H).

*Стадия 3: (1R,2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-1-метилциклопентанол*

**[00335]** Раствор 2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]циклопентанона (0,5 г, 2,2 ммоль) в диэтиловом эфире (11 мл) охлаждали до 0°C. Бромид метилмагния (0,44 мл, 3 М раствор в диэтиловом эфире) добавляли и обеспечивали нагревание раствора до

к. т. После перемешивания в течение 2 часов осуществляли дополнительное добавление бромида метилмагния (1 мл, 3 М). После перемешивания в течение дополнительного 1 часа смесь гасили посредством осторожного и медленного добавления воды. Смесь экстрагировали с помощью DCM и органические экстракты промывали с помощью солевого раствора, затем высушивали над  $MgSO_4$ . Растворитель удаляли под вакуумом и неочищенный остаток очищали с применением KP-Sil 25 г от Biotage с элюированием 1-10% EtOAc в циклогексане. (1R,2R)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-1-метилциклопентанол (150 мг) получали в виде смеси диастереомеров, ~3,5:1 вместо диастереомера R/R. Небольшой образец повторно очищали, как указано выше, с целью получения данных о характеристиках.

**[00336]** (1S,2S)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-1-метилциклопентанол:  $^1H$  ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  3,93 – 3,88 (m, 1H), 3,77 – 3,72 (m, 1H), 3,56 (s, 1H), 1,79 – 1,64 (m, 5H), 1,61 – 1,49 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

**[00337]** (1R,2S)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-1-метилциклопентанол:  $^1H$  ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  3,73 (dd,  $J = 10,0, 5,4$  Гц, 1H), 3,57 (кажущийся t,  $J = 10,0$  Гц, 1H), 2,62 (br. s, 1H), 2,13 – 2,02 (m, 1H), 1,81 – 1,62 (m, 4H), 1,61 – 1,49 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,19 – 1,10 (m, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

*Стадия 4: (1S,2S)-2-(гидроксиметил)-1-метилциклопентанол*

**[00338]** В раствор (1S,2S)-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-1-метилциклопентанола (смесь диастереомеров 3,5:1, 150 мг, 0,61 ммоль) в THF (6,1 мл) в атмосфере аргона, охлажденный до 0°C, по каплям добавляли TBAF (1,0 М в THF, 1,84 мл, 1,84 ммоль). Обеспечивали нагревание раствора до к. т. и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили с помощью нас. водн. раствора  $NH_4Cl$  (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали над  $MgSO_4$  и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (KP-Sil 10 г от Biotage с элюированием 20-80% EtOAc в циклогексане) с получением (1S,2S)-2-(гидроксиметил)-1-метилциклопентанола (52 мг) в виде одного диастереоизомера в виде бесцветного масла.  $^1H$  ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*)  $\delta$  3,90 – 3,84 (m, 1H), 3,76 – 3,69 (m, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,44 (s, 1H), 1,81 – 1,63 (m, 6H), 1,62 – 1,51 (m, 1H), 1,36 (s, 3H).

*Стадия 5: [(1S,2S)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]метил-4-метилбензолсульфонат*

**[00339]** Смесь (1S,2S)-2-(гидроксиметил)-1-метилциклопентанола (54 мг, 0,41 ммоль), п-толуолсульфонилхлорида (0,12 г, 0,62 ммоль) в пиридине (3 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Осуществляли дополнительное добавление п-толуолсульфонилхлорида (80 мг) и раствор перемешивали в течение дополнительного 1 часа. Реакционную смесь выливали в 5% водн. HCl, затем экстрагировали с помощью DCM. Объединенную органическую фазу промывали с помощью HCl, солевого раствора, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (KP-Sil 10 г от Biotage с элюированием 20-50% EtOAc в циклогексане) с получением [(1S,2S)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]метил-4-метилбензолсульфоната (85 мг) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,81 – 7,74 (m, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 4,24 (dd, *J* = 9,8, 7,2 Гц, 1H), 3,98 (dd, *J* = 9,8, 6,8 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,84 – 1,74 (m, 1H), 1,77 – 1,64 (m, 3H), 1,59 – 1,48 (m, 1H), 1,46 (s, 1H), 1,45 – 1,33 (m, 1H), 1,32 (s, 3H).

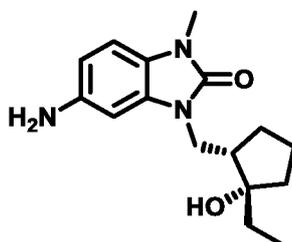
*Стадия 6: 3-[[[(1S,2S)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]метил]-1-метил-5-нитробензимидазол-2-он*

**[00340]** Смесь [(1S,2S)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]метил-4-метилбензолсульфоната (85 мг, 0,30 ммоль), 1-метил-5-нитро-1,3-дигидро-2H-бензо[*d*]имидазол-2-она (45 мг, 0,23 ммоль), карбоната цезия (0,19 г, 0,58 ммоль) и ацетонитрила (2,3 мл) нагревали до 80°C в течение 2 ч. в микроволновой печи. Смесь разбавляли с помощью воды и экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические экстракты концентрировали. Остаток (растворенный в 1 мл DMSO) очищали с применением обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с элюированием 10-100% метанолом в воде (каждый содержит 0,1% муравьиную кислоту). Первое элюированное соединение, 3-[[[(1S,2S)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]метил]-1-метил-5-нитробензимидазол-2-он (18 мг), получали в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,14 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,22 (dd, *J* = 14,9, 9,1 Гц, 1H), 3,92 (dd, *J* = 14,9, 5,6 Гц, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 1,94 – 1,79 (m, 3H), 1,76 – 1,54 (m, 3H), 1,13 (s, 3H).

Стадия 7: 5-амино-3-[[*(1S,2S)*-2-гидрокси-2-метилциклопентил]метил]-1-метилбензимидазол-2-он

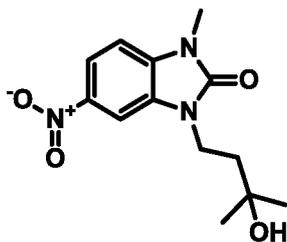
**[00341]** В раствор 3-[[*(1S,2S)*-2-гидрокси-2-метилциклопентил]метил]-1-метил-5-нитробензимидазол-2-она (18 мг, 0,06 ммоль) в этаноле (1,5 мл) добавляли формиат аммония (37 мг, 0,59 ммоль) и Pd/C (10 вес. %) (10 мг, 0,0094 ммоль). Флакон герметизировали и вакуумировали, затем повторно заполняли аргоном три раза. Затем флакон помещали в блок DrySyn, предварительно нагретый до 60°C, и перемешивали в течение 1 часа. После охлаждения смесь очищали с применением колонки SCX 2 г с получением 5-амино-3-[[*(1S,2S)*-2-гидрокси-2-метилциклопентил]метил]-1-метилбензимидазол-2-она (промежуточное соединение A8a, 16 мг) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. LCMS (Способ T2) Rt 0,80 мин; масса/заряд 276,1698 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение A8b: 5-амино-3-(((*(1S,2S)*)-2-этил-2-гидроксициклопентил)метил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



**[00342]** Получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому в получении промежуточного соединения A8a. LCMS (Способ T2) Rt 0,93 мин; масса/заряд 290,1832 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение B1a: 3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-5-нитробензимидазол-2-он

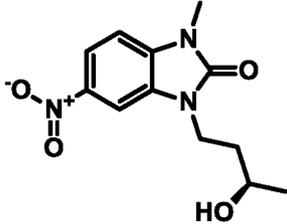
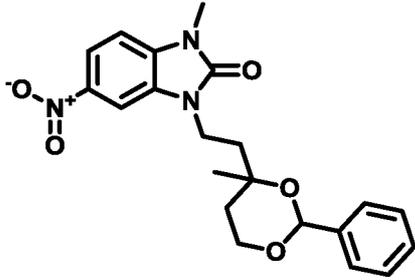
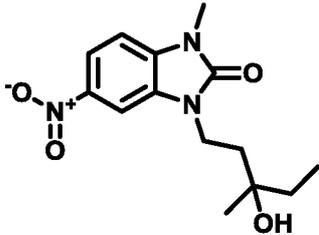


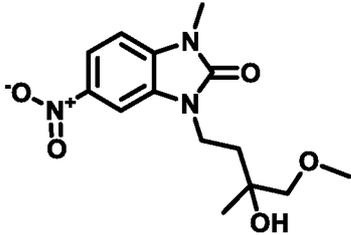
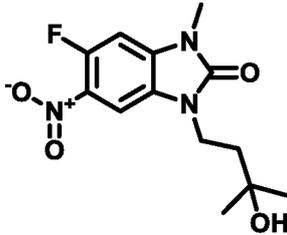
**[00343]** В смесь 3-метил-6-нитро-1H-бензимидазол-2-она (2,50 г, 12,94 ммоль) и карбоната цезия (11,4 г, 35,10 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли раствор (3-гидрокси-3-метилбутил)-4-метилбензолсульфоната (промежуточное соединение С1а, 5,9 г, 22,63 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) и полученную смесь нагревали до 85 С в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли с помощью DCM и твердые вещества отфильтровывали через фильтровальную бумагу. Полученный раствор разделяли между DCM и водой, нейтрализовали до pH 6 с помощью лимонной кислоты и разделяли, с экстрагированием водного слоя с помощью дополнительного DCM. Объединенные органические вещества промывали с помощью солевого раствора, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении. Посредством очистки с помощью колоночной хроматографии (колонок 100 г, DCM:MeOH 0-5%) получали указанное в заголовке соединения (2,11 г, 58%, 7,55 ммоль) в виде оранжевого твердого вещества. LCMS (способ T2): Rt 1,25 мин., масса/заряд 262,12 [M-вода+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,13 (1H, dd, J 8,7, 2,0 Гц), 7,95 (1H, d, J 2,0 Гц), 7,04 (1H, d, J 8,7 Гц), 4,13 (2H, m), 3,50 (3H, s), 1,93 (2H, m), 1,34 (6H, s).

**[00344]** Следующие приведенные в таблице промежуточные соединения получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения В1а, с применением алкилтозилата, показанного в таблице 18. Для получения промежуточного соединения В1f 5-фтор-3-метил-6-нитро-1H-бензимидазол-2-она (промежуточное соединение В10) применяли вместо 3-метил-6-нитро-1H-бензимидазол-2-она.

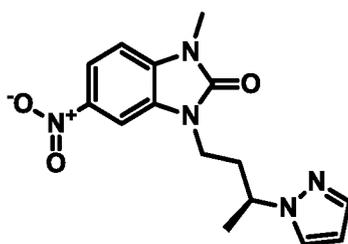
Таблица 18 – соединения, полученные с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения В1а

Продукт	Данные	Тозилат
---------	--------	---------

<p>Промежуточное соединение В1b: 3-[(3R)-3- гидроксибутил]-1-метил-5- нитробензимидазол-2-он</p> 	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,10 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,07 (dd, J = 8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4,63 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 4,05 – 3,91 (m, 2H), 3,70 – 3,54 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,09 (d, J = 6,2 Гц, 3H).</p>	<p>Промежуточно е соединение С2: [(3R)-3- гидроксибутил] -4- метилбензолсу льфонат</p>
<p>Промежуточное соединение В1с: 1-метил-3-[2-(4-метил-2- фенил-1,3-диоксан-4-ил)этил]- 5-нитробензимидазол-2-он</p> 	<p><sup>1</sup>H ЯМР (Хлороформ-<i>d</i>, 500 МГц, 2:1 смесь диастереомеров): Основной диастереомер d 8,10 (1H, dd, J 8,8, 2,0 Гц), 7,93 (1H, d, J 2,0 Гц), 7,43-7,32 (5H, m), 6,95 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,72 (1H, s), 4,18-4,08 (4H, m), 3,35 (3H, s), 2,19-2,07 (4H, m), 1,58 (3H, s). Минорный диастереомер d 8,11 (1H, dd, J 8,8, 2,0 Гц), 7,90 (1H, d, J 2,0 Гц), 7,43-7,32 (5H, m), 6,98 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,71 (1H, s), 4,27-4,20 (4H, m), 3,43 (3H, s), 2,06-2,00 (4H, m), 1,51 (3H, s).</p>	<p>Промежуточно е соединение С6с: 2-(4- метил-2-фенил- 1,3-диоксан-4- ил)этил-4- метилбензолсу льфонат</p>
<p>Промежуточное соединение В1d: 3-(3-гидрокси-3- метилпентил)-1-метил-5- нитробензимидазол-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ Т2): Rt 1,37 мин, масса/заряд 294,14 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточно е соединение С5а: (3- гидрокси-3- метилпентил)- 4- метилбензолсу льфонат</p>
<p>Промежуточное соединение</p>	<p>LCMS (Способ Т2): Rt 1,28 мин,</p>	<p>Промежуточно</p>

<p>В1e: 3-(3-гидрокси-4-метокси-3-метилбутил)-1-метил-5-нитробензимидазол-2-он</p> 	<p>масса/заряд 310,12 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>е соединение С6а: (3-гидрокси-4-метокси-3-метилбутил)-4-метилбензолсульфонат</p>
<p>Промежуточное соединение В1f: 5-фтор-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-метил-6-нитробензимидазол-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ Т2): Rt 1,25 мин, масса/заряд 298,12 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение С1а: (3-гидрокси-3-метилбутил)-4-метилбензолсульфонат</p>

Промежуточное соединение В2: 1-метил-5-нитро-3-[(3*S*)-3-пиразол-1-илбутил]бензимидазол-2-он



Стадия 1: [(1*R*)-1-метил-3-(3-метил-6-нитро-2-оксобензимидазол-1-ил)пропил]-4-метилбензолсульфонат

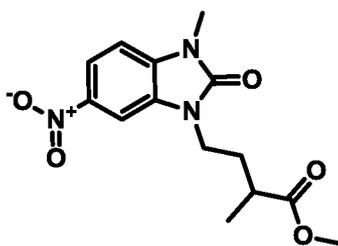
**[00345]** В смесь 3-метил-6-нитро-1*H*-бензимидазол-2-она (59 мг, 0,3 ммоль) и карбоната цезия (232 мг, 0,71 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли раствор [(3*R*)-3-(*n*-толилсульфонилокси)бутил]-4-метилбензолсульфоната (промежуточное соединение С3, 155 мг, 0,39 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) и полученную смесь нагревали до 60°C в течение 2 ч. Полученную смесь разделяли между DCM и водой, подкисляли до pH 4 с

применением 10% лимонной кислоты и разделяли и высушивали с применением фазового сепаратора. Полученный ярко-оранжевый раствор выпаривали при пониженном давлении на силикагеле и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (KP-SIL 10 г, 20-60% этилацетат в циклогексане) с получением [(1*R*)-1-метил-3-(3-метил-6-нитро-2-оксобензимидазол-1-ил)пропил]-4-метилбензолсульфоната (42 мг, оцен. 70% чистота). LCMS (Способ Т2) Rt 1,47мин; масса/заряд 420,12.

*Стадия 2: 1-метил-5-нитро-3-[(3*S*)-3-пиразол-1-илбутил]бензимидазол-2-он*

**[00346]** В раствор [(1*R*)-1-метил-3-(3-метил-6-нитро-2-оксобензимидазол-1-ил)пропил]-4-метилбензолсульфоната (20 мг, со стадии 1) в DMF (0,5 мл) добавляли 1*H*-пиразол (20 мг, 0,29 ммоль). Смесь нагревали в микроволновой печи до 120°C в течение 1 ч., затем разделяли между DCM и водой (pH регулировали до 5 с применением 10% водн. лимонной кислоты), и разделяли с применением фазового сепаратора с экстрагированием с помощью дополнительного DCM. Объединенные органические вещества выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (15 мг). LCMS (Способ Т2) Rt 1,31мин; масса/заряд 316,14.

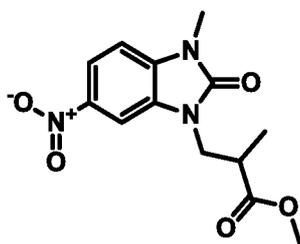
Промежуточное соединение В3а: метил-2-метил-4-(3-метил-6-нитро-2-оксобензимидазол-1-ил)бутаноат



**[00347]** Метил-4-хлор-2-метилбутаноат (0,26 мл, 1,86 ммоль) добавляли по каплям в перемешиваемый раствор 3-метил-6-нитро-1*H*-бензимидазол-2-она (300 мг, 1,55 ммоль), карбоната цезия (603 мг, 1,85 ммоль) и йодида калия (23 мг, 0,14 ммоль) в DMF (15 мл) при 100°C. Через 1 час обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. Воду (100 мл) добавляли и водную смесь экстрагировали с помощью этилацетата (4 x 25 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали (сульфат натрия) и

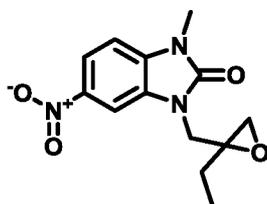
концентрировали *in vacuo*. Посредством очистки с помощью флэш-хроматографии (KPSIL 50 г; 0-70% EtOAc в циклогексане) получали указанное в заголовке соединение (456 мг) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  8,13 (dd,  $J = 8,7, 2,2$  Гц, 1H), 7,95 (d,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 7,03 (d,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 3,99 (t,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,58 – 2,50 (m, 1H), 2,22 – 2,13 (m, 1H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,27 (d,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

Промежуточное соединение В3b: метил-2-метил-3-(3-метил-6-нитро-2-оксобензимидазол-1-ил)пропаноат



**[00348]** Получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения В3а с применением метил-3-бром-2-метилпропаноата.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d)  $\delta$  8,12 (dd,  $J = 8,7, 2,2$  Гц, 1H), 7,97 (d,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 7,03 (d,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 4,19 (dd,  $J = 14,4, 8,0$  Гц, 1H), 4,03 (dd,  $J = 14,4, 6,3$  Гц, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,15 – 3,07 (m, 1H), 1,29 (d,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

Промежуточное соединение В4а: 1-метил-3-(2-метиленбутил)-5-нитробензимидазол-2-он



*Стадия 1: 1-метил-3-(2-метиленбутил)-5-нитробензимидазол-2-он*

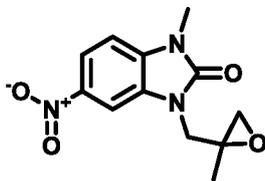
**[00349]** Раствор 1-метил-5-нитро-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-она (325 мг, 1,68 ммоль), 2-(бромметил)бут-1-ена (251 мг, 1,68 ммоль) и карбоната цезия (658 мг, 2,02 ммоль) в ацетонитриле (5,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. DCM и 10% лимонную кислоту добавляли, слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью дополнительного DCM. Посредством очистки с помощью

колоночной хроматографии (колонка 50 г, от 0 до 10% MeOH в DCM) получали указанное в заголовке соединение (379 мг, 86%, 1,4506 ммоль) в виде желтого твердого вещества. LCMS (способ T2): Rt 1,43 мин., масса/заряд 262,12 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 2: 3-[(2-этилоксиран-2-ил)метил]-1-метил-5-нитробензимидазол-2-он*

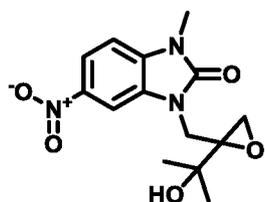
**[00350]** В раствор 1-метил-3-(2-метиленбутил)-5-нитробензимидазол-2-она (с предыдущей стадии, 379 мг, 1,45 ммоль) в DCM (10,00 мл) добавляли *m*-CPBA (626 мг, 3,63 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 ч. при комнатной температуре, затем ее гасили с помощью насыщенного водного раствора Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и слои разделяли. Органический слой промывали с помощью NaHCO<sub>3</sub>; водные слои объединяли и экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (374 мг, 93%, 1,35 ммоль) в виде оранжевого твердого вещества. LCMS (Способ T2): Rt 1,27 мин, масса/заряд 278,12 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение V4b: 1-метил-3-[(2-метилоксиран-2-ил)метил]-5-нитробензимидазол-2-он



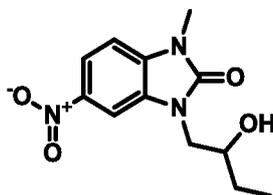
**[00351]** Получали с помощью процедуры со стадии 2, аналогичной процедуре, применяемой для синтеза промежуточного соединения V4a, начиная с 3-бром-2-метилпропена. LCMS (Способ T2): Rt 1,35 мин, масса/заряд 264,09 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение V4c: 3-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)оксиран-2-ил)метил)-1-метил-5-нитро-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



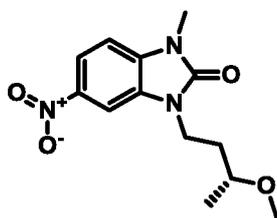
**[00352]** Получали с помощью процедуры со стадии 2, аналогичной процедуре, применяемой для синтеза промежуточного соединения V4a, начиная с промежуточного соединения C6d. LCMS (способ T2): Rt 1,18 мин., масса/заряд 308,12 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение В5: 3-(2-гидроксипропил)-1-метил-5-нитро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2(3*H*)-он



**[00353]** В смесь 1-метил-5-нитро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2(3*H*)-она (240 мг, 1,242 ммоль) и карбоната цезия (485 мг, 1,489 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли 2-этилоксиран (0,119 мл, 1,367 ммоль) и полученную смесь нагревали в микроволновой печи до 120°C в течение 1 ч., затем добавляли воду (10 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM, объединенные органические вещества высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали на силикагеле для очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (10 г диоксид кремния, 40-60% этилацетат в циклогексане). Фракции объединяли и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (200 мг) в виде желто-оранжевого масла, которое затвердевало при отстаивании. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,13 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,05 (dd, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,90 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 3,88 (dd, J = 14,2, 4,2 Гц, 1H), 3,82 (dd, J = 14,2, 7,4 Гц, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 1,49 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 0,92 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

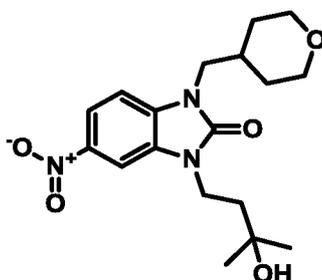
Промежуточное соединение В6: 3-[(3*R*)-3-метоксибутил]-1-метил-5-нитробензимидазол-2-он



**[00354]** Гидрид натрия 60% в минеральном масле (7,6 мг, 0,19 ммоль) суспендировали в сухом THF (1 мл) в атмосфере азота и охлаждали до 0°C. Через 5 минут раствор 3-[(3*R*)-3-гидроксипропил]-1-метил-5-нитробензимидазол-2-она (промежуточное соединение В1В, 40 мг, 0,1508 ммоль) в сухом THF (2 мл) добавляли по каплям в течение 10 минут. Йодметан (13 мкл, 0,21 ммоль) добавляли и обеспечивали

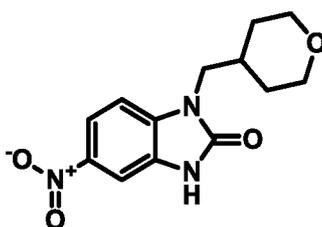
нагревание смеси до комнатной температуры, затем перемешивали в течение ночи. Обеспечивали доступ воздуха и охлаждали до 0°C, добавляли воду, затем нейтрализовали с помощью разбавленной HCl до pH~7 и экстрагировали с помощью DCM. Очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (10 г диоксид кремния, DCM, затем 6% этилацетат в DCM, затем 100% этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (24 мг) LCMS (Способ X2) Rt 1,16мин; масса/заряд 302,11 [M+Na]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение В7: 3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-5-нитро-1-(тетрагидропиран-4-илметил)бензимидазол-2-он



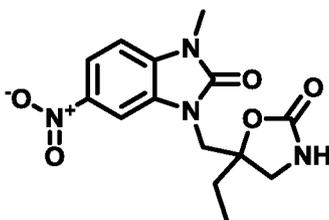
**[00355]** Получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения В1а, с применением микроволнового нагрева при 100°C в течение 30 минут, начиная с 5-нитро-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-она (промежуточное соединение В8). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,06 (dd, J = 8,7, 2,2 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,04 – 3,96 (m, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,21 (td, J = 11,7, 2,1 Гц, 2H), 2,02 (br m, 1H), 1,77 – 1,70 (m, 2H), 1,46 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 1,29 (qd, J = 12,1, 4,5 Гц, 2H), 1,17 (s, 6H).

Промежуточное соединение В8: 5-нитро-1-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-он



**[00356]** Смесь (тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метанамина (0,43 мл, 3,52 ммоль), 2-фтор-5-нитроанилина (539 мг, 3,45 ммоль) и DIPEA (0,60 мл, 3,4 ммоль) в NMP (3,5 мл) нагревали в микроволновой печи до 180°C в течение 2,5 ч. Добавляли дополнительный (тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метанамин (0,21 мл, 1,72 ммоль) и смесь возвращали в микроволновую печь при 180°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь разделяли между DCM и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали дважды с помощью воды, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенной смеси 4-нитро-*N*1-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метил)бензол-1,2-диамина и побочных продуктов в NMP. Ее разбавляли с помощью ацетонитрила (10 мл), и добавляли бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбонат (810 мг, 3,16 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 20 ч. при комнатной температуре, затем выливали в воду (15 мл) и полученный осадок собирали путем фильтрации, промывали с помощью воды, диэтилового эфира и DCM с получением указанного в заголовке соединения (0,38 г) в виде бежевого твердого вещества. LCMS (Способ Т2) Rt 1,21, масса/заряд 278,11.

Промежуточное соединение В9а: 5-этил-5-[(3-метил-6-нитро-2-оксобензимидазол-1-ил)метил]оксазолидин-2-он

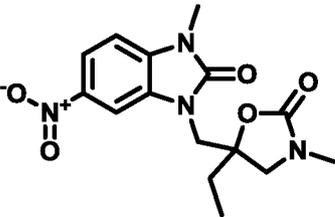
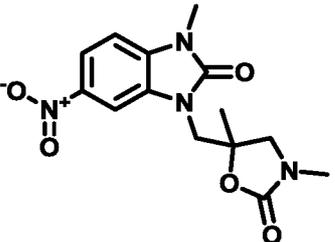


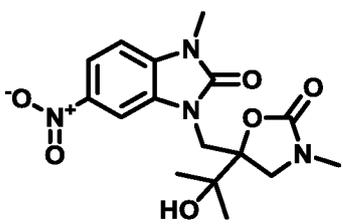
**[00357]** В раствор 3-((2-этилоксиран-2-ил)метил)-1-метил-5-нитро-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-она (промежуточное соединение В4а, 142 мг, 0,51 ммоль) в EtOH (2 мл) в герметичной пробирке добавляли аммиак (7 М в MeOH, 0,59 мл, 4,10 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. в микроволновой печи. После охлаждения до комнатной температуры растворитель выпаривали при пониженном давлении и смесь растворяли в THF (3 мл). Добавляли трифосген (760 мг, 2,56 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. в герметичной пробирке. Реакционную смесь гасили путем медленного добавления 2 М NaOH, слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Очистка с помощью

колоночной хроматографии (колонка 25 г, от 0 до 10% MeOH в DCM) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (136 мг, 83%, 0,42 ммоль) в виде масла. LCMS (Способ T2): Rt 1,13 мин, масса/заряд 321,12 [M+H]<sup>+</sup>.

**[00358]** Следующие приведенные в таблице промежуточные соединения получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения В9а, с применением эпоксида, показанного в таблице 19, и метиламина.

Таблица 19 – соединения, полученные с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения В9а

Продукт	Данные	Промежуточные соединения
Промежуточное соединение В9b: 5-этил-3-метил-5-[(3-метил-6-нитро-2-оксобензимидазол-1-ил)метил]оксазолидин-2-он 	LCMS (Способ T2): Rt 1,16 мин, масса/заряд 335,13 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение В4а: 3-((2-этилоксиран-2-ил)метил)-1-метил-5-нитро-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он
Промежуточное соединение В9с: 3,5-диметил-5-[(3-метил-6-нитро-2-оксобензимидазол-1-ил)метил]оксазолидин-2-он 	LCMS (Способ T2): Rt 1,08 мин, масса/заряд 321,12 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение В4b: 1-метил-3-[(2-метилоксиран-2-ил)метил]-5-нитробензимидазол-2-он

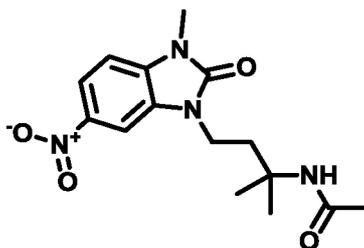
<p>Промежуточное соединение В9d: 5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метил-5-((3-метил-6-нитро-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)оксазолидин-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ Т2): Rt 1,09 мин, масса/заряд 365,14 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение В4с: 3-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)оксиран-2-ил)метил)-1-метил-5-нитро-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p>
---	---	--

Промежуточное соединение В10: 5-фтор-3-метил-6-нитро-1H-бензимидазол-2-он



**[00359]** Суспензию 5-фтор-3-метил-1H-бензимидазол-2-она (0,5 г, 3 ммоль) в уксусном ангидриде (7,5 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> охлаждали до -30°C и дымящую азотную кислоту (0,14 мл, 3,04 ммоль) добавляли по каплям. Смесь перемешивали в течение 1 ч., обеспечивая медленное нагревание вплоть до 0°C. Смесь затем выливали в перемешиваемую смесь ледяной воды (10 мл) и EtOAc (1 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Добавляли дополнительный EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью дополнительного EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (500 мг) в виде черного твердого вещества. LCMS (способ Т2): Rt 0,97 мин., масса/заряд 212,04 [M+H]<sup>+</sup>.

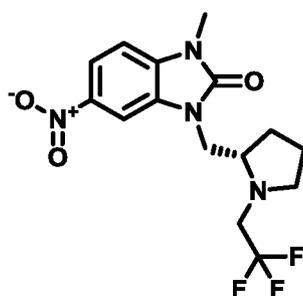
Промежуточное соединение В11: N-(2-метил-4-(3-метил-6-нитро-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бутан-2-ил)ацетамид



**[00360]** 3-(3-Гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-5-нитробензимидазол-2-он

(промежуточное соединение B1a, 50 мг, 0,18 ммоль) растворяли в MeCN (1 мл) и по каплям добавляли серную кислоту (0,10 мл, 1,876 ммоль) при 0°C, и полученную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Добавляли воду (2 мл) по каплям, затем осторожно добавляли нас. водн. раствор бикарбоната натрия до достижения pH 6. Экстрагировали дважды с помощью DCM, объединенные органические вещества высушивали и выпаривали, и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (KP-SIL 10 г, 0-3% метанол в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, 56%, 0,1 ммоль). LCMS (Способ X2) Rt 1,10мин; масса/заряд 321,1564 предполагается 321,1563 для C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>.

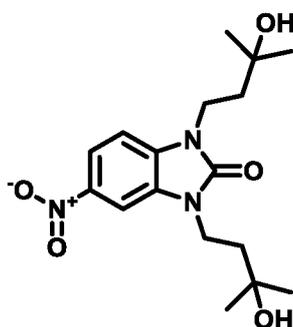
Промежуточное соединение B12: (S)-1-метил-5-нитро-3-((1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-ил)метил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



**[00361]** [(2S)-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-ил]метанол (промежуточное соединение G4a, 90 мг, 0,49 ммоль) в THF (2 мл) и цианометилтрибутилфосфоран (33% вес./об. раствор в THF) (0,75 мл, 1,04 ммоль) добавляли последовательно в суспензию 1-метил-5-нитро-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-она (80 мг, 0,41 ммоль) в DMF (0,3 мл) в атмосфере аргона. Полученную смесь нагревали до 60°C в течение 2 часов, затем в микроволновой печи при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения смесь разделяли между DCM и водой, подкисляли до pH 4 с помощью 10% лимонной кислоты, и слои разделяли. Органический слой выпаривали на диоксиде кремния, очищали с помощью

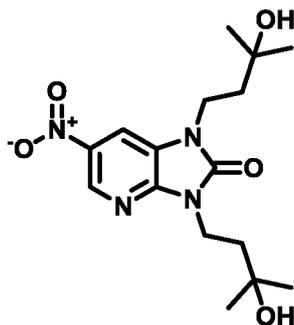
колоночной флэш-хроматографии (KP-SIL 10 г, 20-60% этилацетат в циклогексане). Полученную красную смолу растирали в порошок с помощью диэтилового эфира, и полученное твердое вещество затем растворяли в DCM и повторно выпаривали и высушивали с получением бежевого твердого вещества. LCMS (способ X2) Rt 1,37 мин. масса/заряд 359,1325, предполагается 359,1331 для  $C_{15}H_{18}N_4O_3F_3 [M+H]^+$ .

Промежуточное соединение В13а: 1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-5-нитро-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он



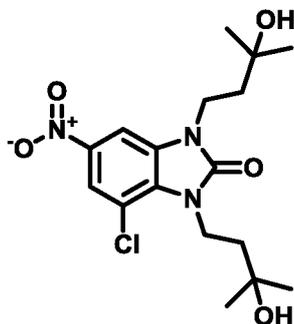
**[00362]** В смесь 5-нитро-2-бензимидазолинона (300 мг, 1,62 ммоль) и карбоната дицезия (0,75 г, 2,3 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) и DMF (2 мл) добавляли (3-гидрокси-3-метилбутил)-4-метилбензолсульфонат (промежуточное соединение С1а, 450 мг, 1,74 ммоль) и полученную смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч. в микроволновой печи. После охлаждения смесь разделяли между DCM и водой, подкисляли до рН 8 с помощью 10% лимонной кислоты, и слои разделяли. Органическую фазу выпаривали при пониженном давлении, затем очищали с применением обращенно-фазовой флэш-хроматографии (SNAP Ultra C18 12 г от Biotage, 30-65% метанол в воде, модификатор 0,1% муравьиная кислота).  $^1H$  ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d)  $\delta$  8,13 (dd, J = 8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,16 – 4,09 (m, 4H), 1,96 – 1,88 (m, 4H), 1,34 (s, 6H), 1,33 (s, 6H).

Промежуточное соединение В13b: 1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-нитро-1,3-дигидро-2Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он



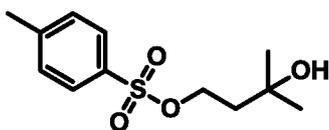
**[00363]** Получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения В13а, с применением DMF в качестве растворителя и нагревания до 120°C, начиная с 6-нитро-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она, который получали следующим образом: в 5-нитропиридин-2,3-диамин (125 мг, 0,81 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) при комнатной температуре добавляли порциями бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбонат (0,30 г, 1,17 ммоль) в течение 3 минут. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем нагревали в микроволновой печи до 120°C в течение 1 часа. Твердый материал собирали путем фильтрации, промывали с помощью ацетонитрила и высушивали на фильтре с получением 6-нитро-1,3-дигидроимидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она (0,09 г) в виде коричневого твердого вещества. LCMS (способ X2) Rt 1,39 мин.; масса/заряд 408,13 [M+Na]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение В13с: 4-хлор-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-6-нитробензимидазол-2-он



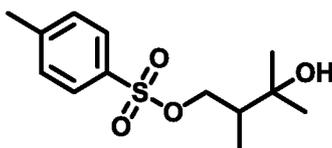
**[00364]** Получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения В13а, с применением DMF в качестве растворителя и начиная с 4-хлор-6-нитро-1,3-дигидро-2H-бензо[*d*]имидазол-2-она. LCMS (способ X2) Rt 1,39 мин.; масса/заряд 408,13 [M+Na]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение C1a: (3-гидрокси-3-метилбутил)-4-метилбензолсульфонат



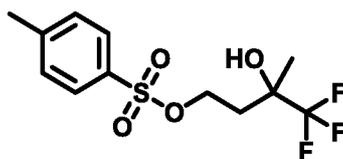
**[00365]** Смесь 3-метилбутан-1,3-диола (6,6 г, 63,4 ммоль), 4-метилбензолсульфонилхлорида (18 г, 94 ммоль) в сухом пиридине (60 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 часов, затем выливали в холодный HCl (2 M, 150 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 x 180 мл). Объединенную органическую фазу промывали с помощью HCl (2 M, 4 x 180 мл), солевого раствора (90 мл), высушивали над сульфатом магния и выпаривали до сухого состояния. Очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (разделяли материал на две половины, очищали каждый с применением 100 г диоксида кремния, 0-50% этилацетат в циклогексане), повторно чистые фракции из каждой колонки с получением указанного в заголовке соединения (12 г, 73%, 46,5 ммоль) в виде прозрачного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,81 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,34 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 4,22 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,87 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 1,23 (s, 6H).

Промежуточное соединение C1b: (3-гидрокси-2,3-диметилбутил)-4-метилбензолсульфонат



**[00366]** Получали из 2,3-диметилбутан-1,3-диола (промежуточное соединение G6a) с применением способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения C1a. LCMS (способ X2) Rt 1,23 мин.; масса/заряд 295,0977 [M+Na]<sup>+</sup>.

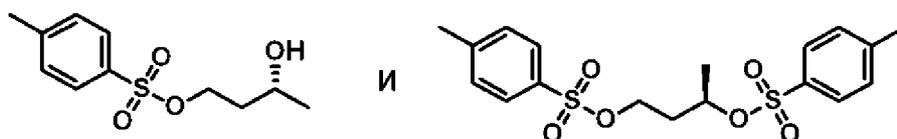
Промежуточное соединение C1c: (4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-4-метилбензолсульфонат



**[00367]** Получали из 4,4,4-трифтор-3-метилбутан-1,3-диола (промежуточное соединение G6b) с применением способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения C1a.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,81 (d,  $J=8$  Гц, 2H), 7,38 (d,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 4,31 (dt,  $J = 10,4, 6,8$  Гц, 1H), 4,23 (dt,  $J = 10,4, 6,3$  Гц, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,18 – 1,97 (m, 3H), 1,39 (s, 3H).

Промежуточное соединение C2: [(3*R*)-3-гидроксибутил]-4-метилбензолсульфонат и

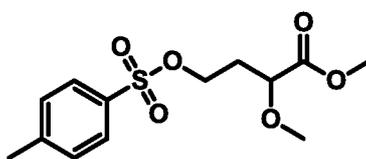
промежуточное соединение C3: [(3*R*)-3-(*n*-толилсульфонилокси)бутил]-4-метилбензолсульфонат



**[00368]** Раствор (3*R*)-бутан-1,3-диола (0,86 мл, 9,5 ммоль) в сухом дихлорметане (10 мл) в атмосфере азота охлаждали в соленой ледяной бане (температура бани  $-12^\circ\text{C}$ ). Триэтиламин (2,25 мл, 16,1 ммоль) добавляли с последующим добавлением раствора 4-метилбензолсульфонилхлорида (2 г, 10,5 ммоль) в сухом дихлорметане (6 мл) в течение 10 минут. Обеспечивали медленное нагревание полученной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 ч., затем разбавляли с помощью DCM, промывали с помощью 10% лимонной кислоты, нас. раствора бикарбоната натрия, солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением прозрачного масла. Ее очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (50 г диоксида кремния, 10-30% этилацетат в циклогексане). Получали два продукта: промежуточное соединение C2: [(3*R*)-3-гидроксибутил]-4-метилбензолсульфонат (1,65 г) в виде прозрачного масла [ $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,82 (br d,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 7,37 (br d,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 4,26 (ddd,  $J = 10,0, 8,7, 5,0$  Гц, 1H), 4,13 (dt,  $J = 10,0, 5,5$  Гц, 1H), 3,96 (dq,  $J = 9,7, 6,2, 3,5$  Гц, 1H),

2,47 (s, 3H), 1,85 (dddd,  $J = 14,5, 8,7, 5,8, 3,6$  Гц, 1H), 1,71 (ddt,  $J = 14,2, 8,9, 5,0$  Гц, 1H), 1,21 (d,  $J = 6,3$  Гц, 3H)] и промежуточное соединение С3: [(3*R*)-3-(*n*-толилсульфонилокси)бутил]-4-метилбензолсульфонат (155 мг) в виде прозрачного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,80 – 7,73 (m, 4H), 7,40 – 7,32 (m, 4H), 4,71 (dq,  $J = 8,0, 6,3, 4,5$  Гц, 1H), 4,04 (dt,  $J = 10,2, 5,8$  Гц, 1H), 3,94 (ddd,  $J = 10,4, 7,7, 5,6$  Гц, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,02 – 1,85 (m, 2H), 1,26 (d,  $J = 6,3$  Гц, 3H).

Промежуточное соединение С4а: метил-2-метокси-4-(*n*-толилсульфонилокси)бутаноат



*Стадия 1: 3-метокситетрагидрофуран-2-он*

**[00369]** Оксид серебра (520 мг, 2,2 ммоль) добавляли порциями в перемешиваемый раствор 3-гидрокситетрагидрофуран-2-она (0,15 мл, 1,9 ммоль) и йодметана (0,36 мл, 5,8 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при к. т. в атмосфере Ar. Реакционную смесь последовательно перемешивали при 75°C в течение 4 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., фильтровали и твердый остаток промывали с помощью Et<sub>2</sub>O (3 x 15 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и непосредственно в сухом виде загружали на силикагель. Посредством очистки с помощью флэш-хроматографии (KP-SIL 50 г; от 60% EtOAc в циклогексане до 100% EtOAc) получали 3-метокситетрагидрофуран-2-он (168 мг, 75%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  4,43 (ddd,  $J = 9,1, 8,1, 4,3$  Гц, 1H), 4,26 (ddd,  $J = 9,1, 8,0, 6,9$  Гц, 1H), 4,03 (t,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,56 – 2,48 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H).

*Стадия 2: метил-4-гидрокси-2-метоксибутаноат*

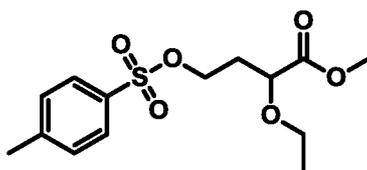
**[00370]** 4 н. HCl в диоксане (50 мкл, 0,2 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 3-метокситетрагидрофуран-2-она (166 мг, 1,4 ммоль, со стадии 1) в безводном метаноле (4,5 мл) в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., концентрировали *in vacuo* и непосредственно в сухом виде загружали на силикагель. Посредством очистки с помощью флэш-хроматографии (KP-SIL 25 г; от 50% EtOAc в циклогексане до 100%

EtOAc) получали метил-4-гидрокси-2-метоксибутаноат (117 мг, 55%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  4,01 (dd,  $J = 7,7, 4,6$  Гц, 1H), 3,81 – 3,77 (m, 5H), 3,44 (s, 3H), 2,08 – 1,95 (m, 3H).

*Стадия 3: метил-2-метокси-4-(*n*-толилсульфонилокси)бутаноат*

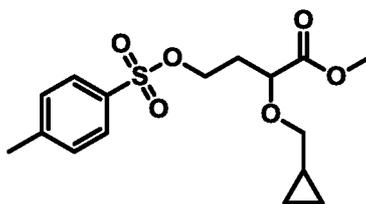
**[00371]** Триэтиламин (0,16 мл, 1,17 ммоль), пиридин (10 мкл, 0,12 ммоль) и тозилхлорид (179 мг, 0,94 ммоль) добавляли последовательно в перемешиваемый раствор метил-4-гидрокси-2-метоксибутаноата (115 мг, 0,78 ммоль, со стадии 2) в DCM (2 мл) в атмосфере Ar. Реакционную смесь затем перемешивали при 30°C в течение 5 ч. В реакционную смесь добавляли воду. Слои разделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью DCM (3 x 10 мл). Органические экстракты объединяли, промывали с помощью солевого раствора (5 мл), высушивали (сульфат натрия) и концентрировали *in vacuo*. Посредством очистки с помощью флэш-хроматографии (KP-SIL 25 г; от 0% до 60% EtOAc в циклогексане) получали метил-2-метокси-4-(*n*-толилсульфонилокси)бутаноат (204 мг, 87%) в виде бледно-желтого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,83 – 7,79 (m, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 2H), 4,24 – 4,18 (m, 1H), 4,14 – 4,09 (m, 1H), 3,85 (dd,  $J = 9,1, 3,9$  Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 2,01 – 1,92 (m, 1H).

Промежуточное соединение C4b: метил-2-этокси-4-(*n*-толилсульфонилокси)бутаноат



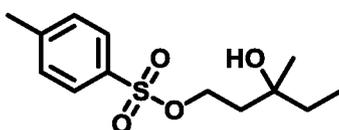
**[00372]** Получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения C4a.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  7,82 – 7,79 (m, 2H), 7,38 – 7,34 (m, 2H), 4,25 – 4,19 (m, 1H), 4,15 – 4,09 (m, 1H), 3,94 (dd,  $J = 9,5, 3,7$  Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,63 (dq,  $J = 9,0, 7,0$  Гц, 1H), 3,28 (dq,  $J = 9,0, 7,0$  Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,18 – 2,09 (m, 1H), 1,99 – 1,91 (m, 1H), 1,13 (t,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

Промежуточное соединение C4c: метил-2-(циклопропилметокси)-4-(*n*-толилсульфонилокси)бутаноат



**[00373]** Получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения C4a. Алкилирования 3-гидрокситетрагидрофуран-2-она на *стадии 1* достигали с применением NaH и (бромметил)циклопропана.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,82 – 7,79 (m, 2H), 7,38 – 7,34 (m, 2H), 4,29 – 4,22 (m, 1H), 4,15 – 4,10 (m, 1H), 3,99 (dd,  $J = 9,7, 3,6$  Гц, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,34 (dd,  $J = 10,0, 7,2$  Гц, 1H), 3,17 (dd,  $J = 10,0, 6,8$  Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 2,01 – 1,93 (m, 1H), 1,02 – 0,93 (m, 1H), 0,54 – 0,47 (m, 2H), 0,22 – 0,10 (m, 2H).

Промежуточное соединение C5a: (3-гидрокси-3-метилпентил)-4-метилбензолсульфонат



*Стадия 1: 3-метилпентан-1,3-диол*

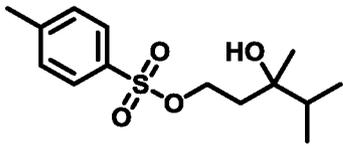
**[00374]** В раствор 1-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метилпентан-3-ола (промежуточное соединение G1a, 570 мг, 2,45 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли HCl (5,70 мл, 11,4 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 ч., затем ее гасили путем добавления твердого  $\text{NaHCO}_3$ . Соли отфильтровывали, промывая с помощью DCM, и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (290 мг, выход 100%, 2,45 ммоль) в виде прозрачного масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

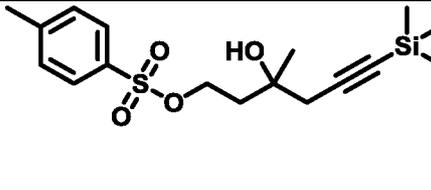
*Стадия 2: (3-гидрокси-3-метилпентил)-4-метилбензолсульфонат*

**[00375]** Смесь 4-метилбензолсульфонилхлорида (515 мг, 2,70 ммоль), 3-метилпентан-1,3-диола (со стадии 1, 290 мг, 2,45 ммоль), триэтиламина (0,68 мл, 4,91 ммоль) и DMAP (30 мг, 0,25 ммоль) в DCM (12 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Добавляли водный раствор 10% лимонной кислоты, слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Посредством очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (50 г KP-SIL, 0-50% этилацетат в циклогексане) получали указанное в заголовке соединения (426 мг, 64%, 1,5 ммоль) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ 7,81 (2H, d, J 8,8 Гц), 7,36 (2H, d, J 8,8 Гц), 4,25-4,19 (2H, m), 2,46 (3H, s), 1,90-1,80 (2H, m), 1,48 (2H, q, J 7,6 Гц), 1,15 (3H, s), 0,88 (3H, t, d, J 7,6 Гц).

**[00376]** Следующие приведенные в таблице промежуточные соединения получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения C5a, с применением спирта, показанного в таблице 20.

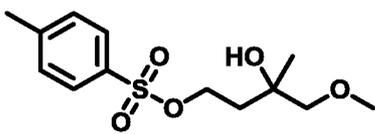
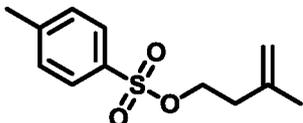
Таблица 20 – соединения, полученные с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения C5a

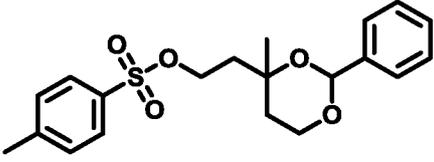
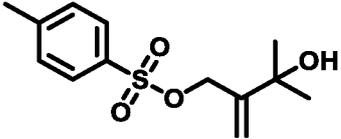
Продукт	Данные	Промежуточные соединения
Промежуточное соединение C5b: (3-гидрокси-3,4-диметилпентил)-4-метилбензолсульфонат 	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ 7,82 (2H, d, J 7,9 Гц), 7,36 (2H, d, J 7,9 Гц), 4,27-4,22 (2H, m), 2,46 (3H, s), 1,91-1,80 (2H, m), 1,65 (1H, m), 1,09 (3H, s), 0,90 (3H, d, J 6,9 Гц), 0,88 (3H, d, J 6,9 Гц).	Промежуточное соединение G1b: 1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3,4-диметилпентан-3-ол
Промежуточное соединение C5c: (3-гидрокси-3-метил-6-триметилсилилгекс-5-инил)-4-метилбензолсульфонат	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): δ 7,80 (2H, d, J 8,3 Гц), 7,36 (2H, d, J 8,3 Гц), 4,26-4,18 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,41 (1H, d, J 16,3 Гц), 2,36 (1H, d, J 16,3 Гц), 2,03-	Промежуточное соединение G2: 1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-

	1,89 (2H, m), 1,25 (3H, s), 0,15 (9H, s).	метил-6-(триметилсил)гекс-5-ин-3-ол
---	---	-------------------------------------

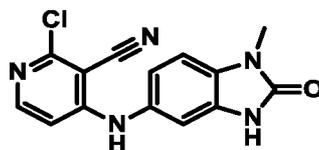
[00377] Следующие приведенные в таблице промежуточные соединения получали с помощью способа, аналогичного второй стадии, описанной для получения промежуточного соединения С5а, с применением спирта, показанного в таблице 21.

Таблица 21 – соединения, полученные с помощью способа, аналогичного способу, применяемому на второй стадии получения промежуточного соединения С5а

Продукт	Данные	Промежуточные соединения
Промежуточное соединение С6а: (3-гидрокси-4-метокси-3-метилбутил)-4-метилбензолсульфонат 	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): d 7,81 (2H, d, J 8,4 Гц), 7,36 (2H, d, J 8,4 Гц), 4,27-4,19 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,28 (1H, d, J 9,0 Гц), 3,24 (1H, d, J 9,0 Гц), 2,47 (3H, s), 1,98-1,88 (2H, m), 1,15 (3H, s).	Промежуточное соединение G8: 4-метокси-3-метилбутан-1,3-диол
Промежуточное соединение С6b: 3-метилбут-3-енил-4-метилбензолсульфонат 	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): d 7,82 (2H, d, J 8,4 Гц), 7,37 (2H, d, J 8,4 Гц), 4,81 (1H, s), 4,70 (1H, s), 4,15 (2H, t, J 7,0 Гц), 2,48 (3H, s), 2,38 (2H, t, J 7,0 Гц), 1,69 (3H, s).	3-метилбут-3-ен-1-ол
Промежуточное соединение С6с: 2-(4-метил-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил)этил-4-метилбензолсульфонат	LCMS (Способ Т2): Rt 1,56 мин, масса/заряд 399,12 [M+Na] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение G3: 2-(4-метил-2-фенил-1,3-

		диоксан-4-ил)этанол
Промежуточное соединение С6d: 3-гидрокси-3-метил-2-метилбутен-1-ил-4-метилбензолсульфонат 	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d): d 7,83 (2H, d, J 8,3 Гц), 7,36 (2H, d, J 8,3 Гц), 5,30 (1H, s), 5,19 (1H, s), 4,66 (2H, s), 2,47 (3H, s), 1,35 (6H, s).	Промежуточное соединение G7: 3-метил-2-метилбутан-1,3-диол

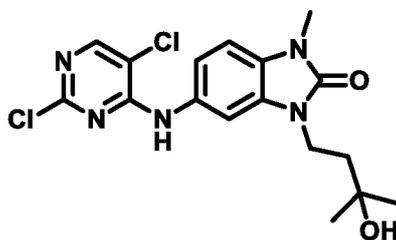
Промежуточное соединение D1: 2-хлор-4-[(1-метил-2-оксо-3*H*-бензимидазол-5-ил)амино]пиридин-3-карбонитрил



**[00378]** В смесь 5-амино-1-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-2(3*H*)-она (750 мг, 4,6 ммоль) и 2,4-дихлорпиридин-3-карбонитрила (760 мг, 4,4 ммоль) в атмосфере аргона добавляли DMA (10 мл) с последующим добавлением DIPEA (0,90 мл, 5,19 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в условиях микроволнового излучения в течение 45 мин., затем оставляли охлаждаться до к. т. и добавляли по каплям в перемешиваемую смесь метанол:вода (1:1; 120 мл). Полученный осадок отфильтровывали, промывали с помощью воды (2 x 25 мл) и диэтилового эфира (2 x 30 мл) с получением 2-хлор-4-[(1-метил-2-оксо-3*H*-бензимидазол-5-ил)амино]пиридин-3-карбонитрила (1297 мг, 99%, 4,3 ммоль) в виде бежевого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,95 (br s, 1H), 9,39 (br s, 1H), 7,99 (d,

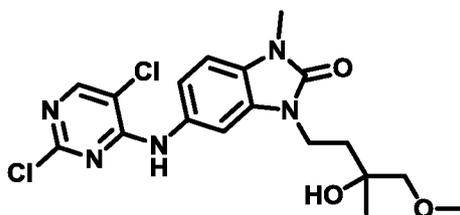
**[00379]**  $J = 6,2$  Гц, 1H), 7,13 (d,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 6,95 (dd,  $J = 8,3, 1,9$  Гц, 1H), 6,90 (d,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 6,65 (d,  $J = 6,2$  Гц, 1H).

Промежуточное соединение D2a: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он



**[00380]** Смесь 5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-она (промежуточное соединение A1, 1,61 г, 6,47 ммоль), 2,4,5-трихлорпиримидина (0,88 мл, 7,69 ммоль) и карбоната цезия (4,21 г, 12,93 ммоль) в DMF (15 мл) нагревали в микроволновой печи до 120°C в течение 30 минут. Полученную смесь разбавляли с помощью воды, подкисляли до pH 5 путем добавления 10% лимонной кислоты и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические вещества выпаривали при пониженном давлении, и полученное клейкое твердое вещество растворяли в минимальном объеме этилацетата и осаждали путем добавления диэтилового эфира. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали с помощью диэтилового эфира, высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта (1,96 мг, 72%, 4,69 ммоль) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,57 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,35 (1H, d, J 1,9 Гц), 7,19 (1H, dd, J 8,4, 1,9 Гц), 7,15 (1H, d, J = 8,4 Гц), 4,44 (1H, s), 3,92 – 3,86 (2H, m), 3,33 (3H, s), 1,76 – 1,69 (2H, m), 1,17 (6H, s). LCMS (Способ T2): Rt 1,43 мин, масса/заряд 396,10 [M+H]<sup>+</sup>.

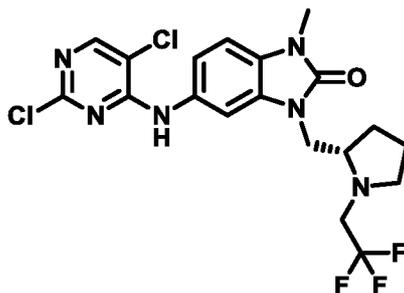
Промежуточное соединение D2b: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-4-метокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он N5092-29 avarela



**[00381]** Получали из 5-амино-3-(3-гидрокси-4-метокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-она (промежуточное соединение A7b) с помощью способа,

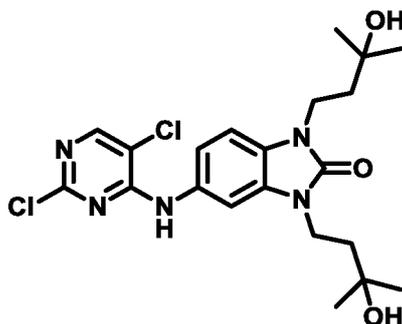
аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения D2a. LCMS (Способ Т2): Rt 1,39 мин, масса/заряд 426,11 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение D2с: (S)-5-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-1-метил-3-((1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-ил)метил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он N5127-12



**[00382]** Получали из 5-амино-1-метил-3-[[[(2S)-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-ил]метил]бензимидазол-2-она (промежуточное соединение A6f) с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения D2a. LCMS (Способ X2) Rt 1,47мин; масса/заряд 475,1033 предполагается 475,1028 для C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>OF<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение D2d: 5-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он

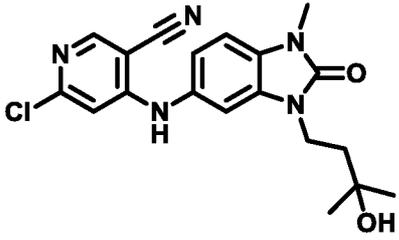


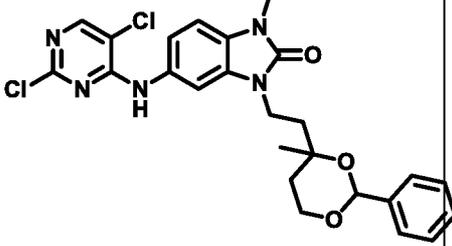
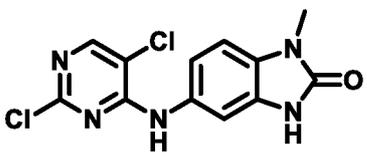
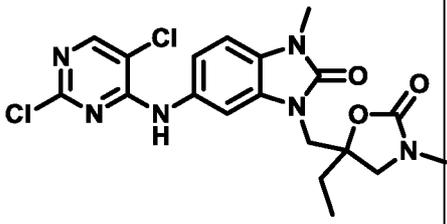
**[00383]** Получали из 5-амино-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)бензимидазол-2-она (промежуточное соединение A6g) с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения D2a. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d) δ 8,21 (s, 1H), 7,64 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 8,4, 2,0 Гц,

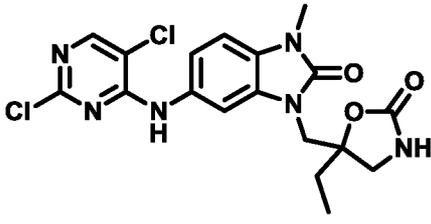
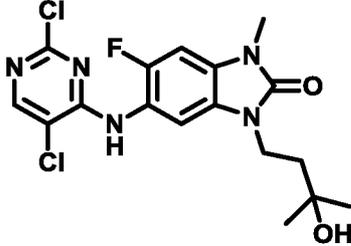
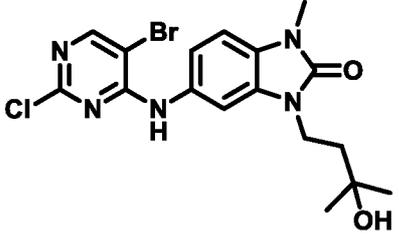
1H), 7,04 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,12 – 4,03 (m, 4H), 1,99 – 1,88 (m, 4H), 1,33 (s, 6H), 1,32 (s, 6H).

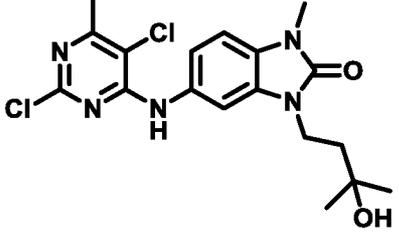
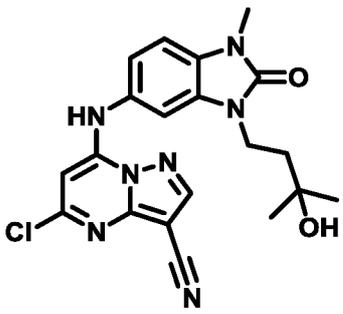
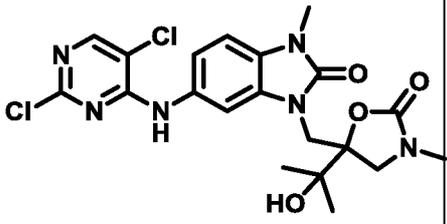
**[00384]** Следующие приведенные в таблице промежуточные соединения получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 22а, с применением промежуточных соединений, показанных в таблице 22. NMP, DMA или DMF применяли в качестве растворителя. Для получения промежуточного соединения D3а применяли нагревание в течение 1 часа при 140°C в NMP. Для получения промежуточного соединения D3b применяли нагревание в течение 1 часа при 180°C в NMP.

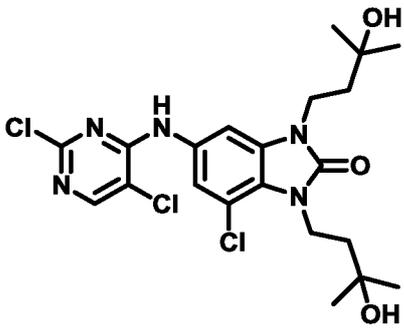
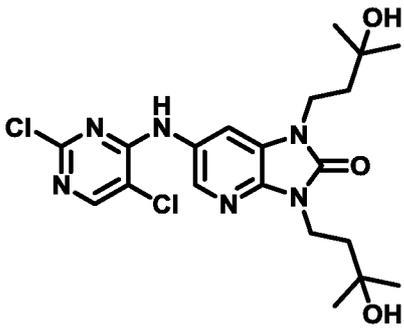
Таблица 22 – соединения, полученные с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения примера 22а

Промежуточное соединение	Данные	Начиная с
Промежуточное соединение D3а: 6-хлор-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил 	LCMS (Способ T2): Rt 1,39 мин, масса/заряд 386,13 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение A1: 5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он и 4,6-дихлорпиридин-3-карбонитрил
Промежуточное соединение D3b: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-3-[2-(4-метил-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил)этил]бензимидазол-2-он	LCMS (Способ T2): Rt 1,56 мин, масса/заряд 408,09 [M-BnO] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение A7с: 5-амино-1-метил-3-[2-(4-метил-2-фенил-1,3-диоксан-4-

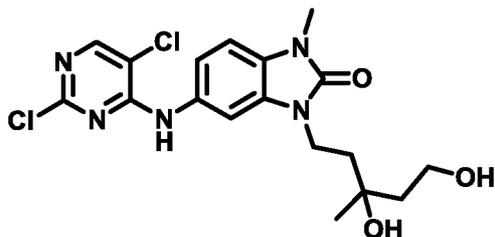
		ил)этил]бензимидазол-2-он и 2,4,5-трихлорпиримидин
<p>Промежуточное соединение D3c: 6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-метил-1H-бензимидазол-2-он</p> 	LCMS (Способ T2): Rt 1,26 мин, масса/заряд 310,02 [M+H] <sup>+</sup> .	5-амино-1-метил-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-он и 2,4,5-трихлорпиримидин
<p>Промежуточное соединение D3d: 5-[[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]метил]-5-этил-3-метилоксазолидин-2-он</p> 	LCMS (Способ T2): Rt 1,37 мин, масса/заряд 451,10 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение A6d: 5-[(6-амино-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)метил]-3,5-диметилоксазолидин-2-он и 2,4,5-трихлорпиримидин
<p>Промежуточное соединение D3e: 5-[[6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]метил]-5-этилоксазолидин-</p>	LCMS (Способ T2): Rt 1,34 мин, масса/заряд 437,08 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение A6c: 5-[(6-амино-3-метил-2-оксобензимида-

<p>2-он</p> 		<p>зол-1-ил)метил]-5-этилоксазолидин-2-он и 2,4,5-трихлорпиримидин</p>
<p>Промежуточное соединение D3f: 6-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-5-фтор-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-метилбензимидазол-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ T2): Rt 1,41 мин, масса/заряд 414,08 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение Аба: 6-амино-5-фтор-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-метилбензимидазол-2-он и 2,4,5-трихлорпиримидин</p>
<p>Промежуточное соединение D3g: 5-[(5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p> 	<p>LCMS (Способ X4) Rt 2,62мин; масса/заряд 440,05 и 442,05 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение А1: 5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он и 5-бром-2,4-дихлорпиримидин</p>
<p>Промежуточное соединение D3h: 5-[(2,5-дихлор-6-метилпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он</p>	<p>LCMS (Способ X4) Rt 2,72мин; масса/заряд 410,11 и 412,11 [M+H]<sup>+</sup>.</p>	<p>Промежуточное соединение А1: 5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-</p>

		метилбензимидазол-2-он и 2,4,5-трихлор-6-метилпиримидин
<p>Промежуточное соединение D3i: 5-хлор-7-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил</p> 	LCMS (Способ X2) Rt 1,26мин; масса/заряд 426,14 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение A1: 5-амино-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он и 5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбонитрил
<p>Промежуточное соединение D3j: 5-(((6-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилоксазолидин-2-он</p> 	LCMS (Способ T2): Rt 1,31 мин, масса/заряд 481,11 [M+H] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение A6e: 5-(((6-амино-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилоксазолидин-2-он и 2,4,5-

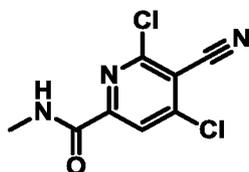
		трихлорпиримидин
<p>Промежуточное соединение D3k: 4-хлор-6-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он</p> 	LCMS (Способ T2) Rt 1,47 мин, масса/заряд 524,10 [M+Na] <sup>+</sup>	Промежуточное соединение Абi: 6-амино-4-хлор-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он
<p>Промежуточное соединение D3l: 6-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он</p> 	LCMS (Способ X2) Rt 1,30мин; масса/заряд 491,1349 [M+Na] <sup>+</sup> .	Промежуточное соединение Абh: 6-амино-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он

Промежуточное соединение D4: 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3,5-дигидрокси-3-метилпентил)-1-метилбензимидазол-2-он



**[00385]** В раствор 5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метил-3-[2-(4-метил-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил)этил]бензимидазол-2-она (промежуточное соединение D3b, 60 мг, 0,12 ммоль) в DCM (2,3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,01 мл, 0,14 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч. и затем ее охлаждали до 0°C и 2 М NaOH (2,5 мл) добавляли по каплям. Смесь перемешивали в течение 20 мин. при комнатной температуре, затем слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью дополнительного DCM. Посредством очистки с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка 12 г, градиент от 30 до 80% MeOH в воде, оба модифицированы с помощью 0,1% муравьиной кислоты) получали указанное в заголовке соединение (28 мг, 56%, 0,0657 ммоль) в виде белого твердого вещества. LCMS (Способ T2): Rt 1,33 мин, масса/заряд 426,11 [M+H]<sup>+</sup>.

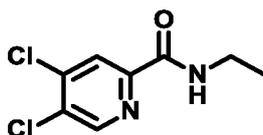
Промежуточное соединение E1: 4,6-дихлор-5-циано-N-метилпиримидин-2-карбоксамид



**[00386]** 4,6-Дихлор-5-цианопиримидин-2-карбоновую кислоту (310 мг, 1,43 ммоль) суспендировали в DCM (15 мл) и DMF (0,06 мл) в атмосфере аргона и охлаждали до 0°C. Оксалилхлорид 2 М в DCM (1,50 мл, 3 ммоль) добавляли по каплям в течение 15 минут. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. в атмосфере азота, после чего весь материал помещали в раствор, затем охлаждали снова до 0°C. Метанамин 2 М в THF (3,50 мл, 7 ммоль) добавляли по каплям в течение 10 мин. и продолжали перемешивание полученной смеси при 0°C в течение 1,5 ч., затем нагревали до комнатной температуры и обеспечивали доступ воздуха. Через 1 ч. pH регулировали до pH 6 с применением 10% лимонной кислоты/нас. раствора бикарбоната натрия при необходимости, затем полученную смесь экстрагировали с помощью DCM с применением картриджа фазового сепаратора для разделения и

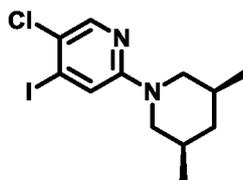
высушивания водных фаз. Полученный раствор выпаривали при пониженном давлении с получением 4,6-дихлор-5-циано-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид в виде бежевого твердого вещества (280 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,98 (q,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 2,82 (d,  $J = 4,7$  Гц, 3H).

Промежуточное соединение E2: 4,5-дихлор-*N*-этилпиридин-2-карбоксамид



**[00387]** Смесь 4,5-дихлорпиридин-2-карбоновой кислоты (90 мг, 0,47 ммоль), НАТУ (250 мг, 0,66 ммоль) и этиламина (106 мг, 2,34 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при к. т. в течение ночи. Воду добавляли и полученный раствор перемешивали при к. т. в течение ночи. Осадок собирали путем фильтрации и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (24 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,93 (br m, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 3,38 – 3,27 (m, 2H), 1,11 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

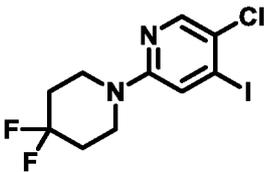
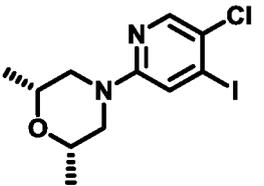
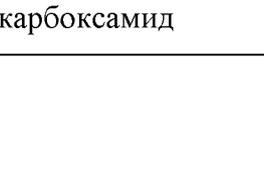
Промежуточное соединение E3a: 5-хлор-2-[(3*S*,5*R*)-3,5-диметил-1-пиперидил]-4-йодпиридин

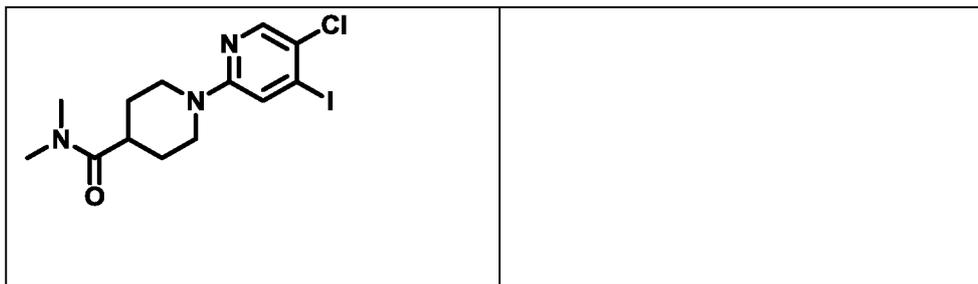


**[00388]** Раствор цис-3,5-диметилпиперидина (0,23 г, 2,0 ммоль), 5-хлор-2-фтор-4-йодпиридина (0,53 г, 2,0 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,53 мл, 3,1 ммоль) в THF (8 мл) нагревали в герметичном флаконе до 100°C в течение 16 ч. При охлаждении добавляли воду в раствор THF и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали дважды с помощью воды и высушивали с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Посредством колоночной флэш-хроматографии (4% этилацетат в циклогексане) получали 5-хлор-2-[(3*S*,5*R*)-3,5-диметил-1-пиперидил]-4-йодпиридин (488 мг) в виде белого твердого вещества. LCMS (способ T2)  $R_t = 1,48$  мин., масса/заряд 351,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

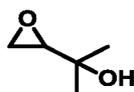
[00389] Следующие приведенные в таблице промежуточные соединения получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения E3a. Продленное время нагревания применяли следующим образом: 32 ч. для промежуточного соединения E3b, 56 ч. для промежуточного соединения E3c и 5 дней для промежуточного соединения E3d.

Таблица 23 – соединения, полученные с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения E3a.

Промежуточное соединение	Данные
Промежуточное соединение E3b: 5-хлор-2-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-4-йодпиридин 	LCMS (Способ T2) Rt = 1,63 мин, масса/заряд 359,0 [M+H] <sup>+</sup> .
Промежуточное соединение E3c: (2S,6R)-4-(5-хлор-4-йод-2-пиридил)-2,6-диметилморфолин 	LCMS (Способ T2) Rt = 1,63 мин, масса/заряд 353,0 [M+H] <sup>+</sup> .
Промежуточное соединение E3d: 1-(5-хлор-4-йод-2-пиридил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид 	LCMS (Способ T2) Rt = 1,49 мин, масса/заряд 394,0 [M+H] <sup>+</sup> .

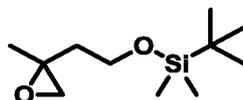


Промежуточное соединение F1: 2-(оксиран-2-ил)пропан-2-ол



**[00390]** В перемешиваемый раствор 2-метилбут-3-ен-2-ола (1,05 мл, 10,0 ммоль) в DCM (25 мл) при 0°C частями добавляли *m*-CPBA (2,50 г, 11,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Белый осадок удаляли с помощью фильтрации, промывали с помощью DCM. Объединенный фильтрат и осадки, полученные при промывке, промывали с помощью 10% водн. раствора сульфита натрия (3 x 15 мл), нас. раствора бикарбоната натрия (2 x 15 мл), пропускали через фазовый сепаратор и выпаривали при пониженном давлении (водяная баня 25°C, 500 мбар, затем 2 мин. при 300 мбар) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси 1:1 с DCM (560 мг, прозрачная жидкость). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) 2,96 (dd, *J* = 4,0, 2,8 Гц, 1H), 2,82 (dd, *J* = 5,0, 2,8 Гц, 1H), 2,74 (dd, *J* = 5,0, 4,0 Гц, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,25 (s, 3H). Также 5,31 (2H, остаточный DCM).

Промежуточное соединение F2: трет-бутилдиметил-[2-(2-метилоксиран-2-ил)этокси]силан



*Стадия 1: трет-бутилдиметил-(3-метилбут-3-еноксид)силан*

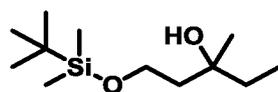
**[00391]** Смесь 3-метилбут-3-ен-1-ола (3,52 мл, 34,83 ммоль), хлорида *tert*-бутилдиметилсилила (6,3 г, 41,80 ммоль) и имидазола (4,75 г, 69,66 ммоль) в DCM (113 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водного раствора NH<sub>4</sub>Cl, слои разделяли и водный слой

экстрагировали с помощью DCM. Посредством очистки с помощью колоночной хроматографии (колонка 100 г, от 1 до 10% EtOAc в cHex, 15 CV) получали указанное в заголовке соединение (6,85 г, 98%, 34,18 ммоль) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (Хлороформ-d, 500 МГц):  $\delta$  4,77 (1H, s), 4,71 (1H, s), 3,73 (2H, t, J 7,3 Гц), 2,26 (2H, t, J 7,3 Гц), 1,75 (3H, s), 0,91 (9H, s), 0,07 (6H, s).

*Стадия 2: трет-бутилдиметил-[2-(2-метилоксиран-2-ил)этокси]силан*

**[00392]** В раствор трет-бутилдиметил-(3-метилбут-3-еноксид)силана (с предыдущей стадии, 2,0 г, 10 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли m-CPBA (2,58 г, 15 ммоль) при комнатной температуре, затем его гасили путем добавления насыщенного водного раствора  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (100 мл). Слои разделяли, органический слой промывали с помощью насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и объединенные водные слои экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли, высушивали над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 97%, 9,7 ммоль) в виде масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (Хлороформ-d, 500 МГц):  $\delta$  3,78-3,70 (2H, m), 2,70 (1H, d, J 5,0 Гц), 2,60 (1H, d, J 5,0 Гц), 1,88 (1H, m), 1,71 (1H, m), 1,36 (3H, s), 0,90 (9H, s), 0,06 (6H, s).

Промежуточное соединение G1a: 1-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метилпентан-3-ол



*Стадия 1: 4-[трет-бутил(диметил)силил]оксибутан-2-он*

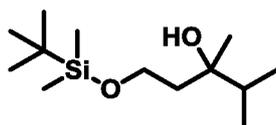
**[00393]** Смесь 4-гидрокси-2-бутанона (1,0 г, 11,35 ммоль), хлорида трет-бутилдиметилсилила (2,05 г, 13,62 ммоль) и имидазола (1,55 г, 22,70 ммоль) в DCM (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили с помощью водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Посредством очистки с помощью колоночной хроматографии (колонка 50 г, от 5 до 15% EtOAc в cHex, 15 CV) получали 4-[трет-бутил(диметил)силил]оксибутан-2-он (2,29 г, 100%, 11,32 ммоль) в виде бесцветного

масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (Хлороформ-d, 500 МГц):  $\delta$  3,90 (2H, t, J 6,1 Гц), 2,63 (2H, t, J 6,1 Гц), 2,19 (3H, s), 0,89 (9H, s), 0,06 (6H, s).

*Стадия 2: 1-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метилпентан-3-ол*

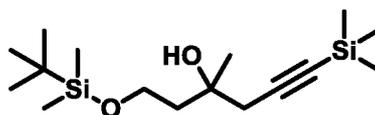
**[00394]** Раствор 4-[трет-бутил(диметил)силил]оксибутан-2-она (с предыдущей стадии, 560 мг, 2,77 ммоль) в THF (25 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и по каплям добавляли хлорид этилмагния (2 М в THF, 2,08 мл, 4,15 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч. при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , EtOAc добавляли и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью дополнительного EtOAc, органические слои объединяли, высушивали над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Посредством очистки с помощью колоночной хроматографии (колонка 50 г, 5-25% EtOAc в cHex, 13 CV) получали 1-[трет-бутил(диметил)силил]окси-3-метилпентан-3-ол (570 мг, 80%, 2,21 ммоль) в виде прозрачного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (Хлороформ-d, 500 МГц):  $\delta$  3,95-3,87 (2H, m), 1,75 (1H, m), 1,64 (1H, m), 1,59-1,50 (2H, m), 1,19 (3H, s), 0,93-0,90 (12H, m), 0,10 (6H, s).

Промежуточное соединение G1b: 1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3,4-диметилпентан-3-ол



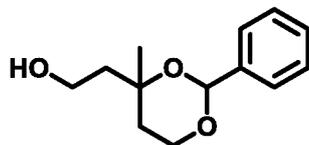
**[00395]** Получали с помощью 2 стадии способа по аналогии с промежуточным соединением G1a.  $^1\text{H}$  ЯМР (Хлороформ-d, 500 МГц)  $\delta$  3,95-3,88 (2H, m), 1,85-1,75 (2H, m), 1,62 (1H, ddd, J 14,5, 5,6, 4,2 Гц), 1,12 (3H, s), 0,96 (3H, d, J 7,2 Гц), 0,93-0,91 (12H, m), 0,10 (6H, s).

Промежуточное соединение G2: 1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-метил-6-(триметилсилил)гекс-5-ин-3-ол



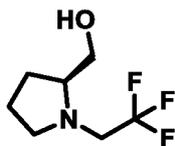
**[00396]** В раствор 2-триметилсилилэтилена (0,32 мл, 2,31 ммоль) в THF (8 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли *n*-BuLi (1,44 мл, 2,31 ммоль). Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин., затем по каплям добавляли *трет*-бутилдиметил-[2-(2-метилоксиран-2-ил)этокси]силан (промежуточное соединение F2, 250 мг, 1,16 ммоль) (растворенный в 2 мл THF), а затем  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  (0,21 мл, 1,73 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{EtOAc}$  добавляли и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ . Органические слои объединяли, высушивали над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Посредством очистки с помощью колоночной хроматографии (колонка 25 г, от 5 до 50%  $\text{EtOAc}$  в  $\text{cHex}$ ) получали указанное в заголовке соединение (246 мг, 68%, 0,78 ммоль) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (Хлороформ-*d*, 500 МГц):  $\delta$  3,97-3,89 (2H, m), 2,50 (1H, d, J 16,7 Гц), 2,46 (1H, d, J 16,7 Гц), 1,90 (1H, ddd, J 14,1, 6,4, 4,9 Гц), 1,81 (1H, ddd, J 14,1, 7,0, 5,1 Гц), 1,33 (3H, s), 0,91 (9H, s), 0,16 (9H, s), 0,11 (6H, s).

Промежуточное соединение G3: 2-(4-метил-2-фенил-1,3-диоксан-4-ил)этанол



**[00397]** Раствор 3-метил-1,3,5-пентантриола (1,0 г, 0,89 мл, 7,45 ммоль), бензальдегида (2,27 мл, 22,36 ммоль) и моногидрата *p*-толуолсульфоновой кислоты (14 мг, 0,07 ммоль) в толуоле (35 мл) нагревали до  $60^{\circ}\text{C}$  в течение 18 ч., добавляли 2 М NaOH и  $\text{EtOAc}$ , слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью дополнительного  $\text{EtOAc}$ . Органические слои объединяли, высушивали над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,65 г, 100%, 7,45 ммоль) в виде прозрачного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (Хлороформ-*d*, 500 МГц):  $\delta$  7,48-7,45 (2H, m), 7,38-7,33 (3H, m), 5,75 (1H, s), 4,19-4,10 (2H, m), 3,94-3,85 (2H, m), 2,28-2,03 (4H, m), 1,54 (3H, s).

Промежуточное соединение G4a: [(2S)-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-ил]метанол N5104-51 bbellenie

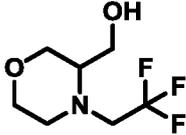
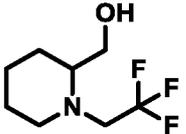
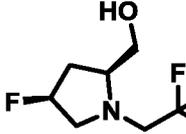
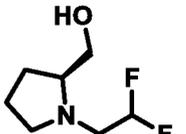


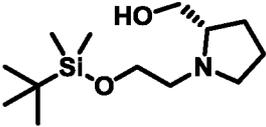
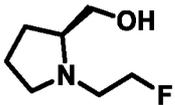
**[00398]** В раствор (*S*)-(+)-2-(гидроксиметил)пирролидина (0,1 мл, 1,0 ммоль) [L-пролинол] в ацетонитриле (2 мл) добавляли карбонат калия (150 мг, 1,1 ммоль). Полученную смесь охлаждали на ледяной бане в атмосфере азота, затем по каплям добавляли трифторметансульфонат 2,2,2-трифторэтила (0,15 мл, 1,04 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч., затем обеспечивали нагревание до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (~2 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 x 2 мл) с применением фазового сепаратора для разделения и высушивания. Органические вещества выпаривали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (KP-SIL 10 г, 10-40% этилацетат в циклогексане) с получением прозрачного масла, представляющего собой [(2*S*)-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-ил]метанол (106 мг, 51%). <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d) δ 3,63 (dd, J = 11,3, 3,5 Гц, 1H), 3,49 – 3,43 (m, 1H), 3,41 – 3,21 (m, 2H), 3,08 (dq, J = 14,7, 8,8 Гц, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,56 (кажущийся q, J = 8,3 Гц, 1H), 2,32 (s, 1H, OH), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,88 – 1,76 (m, 3H).

**[00399]** Следующие приведенные в таблице промежуточные соединения получали с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения G4a, с применением промежуточных соединений, показанных в таблице 24. Для получения промежуточного соединения G4g реакционную смесь нагревали до 60°C в течение ночи.

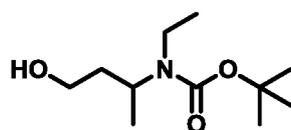
Таблица 24 – соединения, полученные с помощью способа, аналогичного способу, применяемому для получения промежуточного соединения G4a

Промежуточное соединение	Данные	Начиная с
Промежуточное соединение G4b: [4-(2,2,2-трифторэтил)морфолин-3-	<sup>1</sup> H ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d) δ 3,87 – 3,75 (m, 3H), 3,69 – 3,61 (m, 3H), 3,40 (dq, J = 15,4,	3-гидроксиметилморфолин,

ил]метанол 	$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, Хлороформ- $d$ ) $\delta$ 3,65 (br m, 2H), 3,32 (dq, $J = 15,5$ , 9,8 Гц, 1H), 3,18 – 3,08 (m, 1H), 3,11 – 3,04 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,60 (ddd, $J = 12,4$ , 8,7, 3,2 Гц, 1H), 2,22 (t, $J = 5,3$ Гц, 1H, OH), 1,77 – 1,62 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,55 – 1,36 (m, 3H).	2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат
Промежуточное соединение G4c: [1-(2,2,2-трифторэтил)-2-пиперидил]метанол 	$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, Хлороформ- $d$ ) $\delta$ 5,17 (dm, $J = 54$ Гц, 1H), 3,70 (dd, $J = 11,5$ , 3,2 Гц, 1H), 3,64 – 3,56 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,38 (dq, $J = 14,9$ , 10,1 Гц, 1H), 3,07 (dq, $J = 14,8$ , 8,7 Гц, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,15 (m, 1H),	гидрохлорид ((2S,4S)-4-фторпирролидин-2-ил)метанола, 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат
Промежуточное соединение G4d: [(2S,4S)-4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-ил]метанол 	$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, Хлороформ- $d$ ) $\delta$ 5,86 (tt, $J = 56,0$ , 4,2 Гц, 1H), 3,63 (dd, $J = 11,1$ , 3,5 Гц, 1H), 3,45 (dd, $J = 11,1$ , 3,1 Гц, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,81 – 2,75 (m, 1H), 2,49 (кажущийся q, $J = 8,4$ Гц, 1H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,85 – 1,74 (m, 3H).	(S)-(+)-2-(гидроксиметил)пирролидин, 2,2-дифторэтилтрифторметансульфонат
Промежуточное соединение G4e: [(2S)-1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-2-ил]метанол 	$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, Хлороформ- $d$ ) $\delta$ 3,76 – 3,70 (m, 2H), 3,63 (dd,	(S)-(+)-2-(гидроксимети
Промежуточное соединение G4f: [(2S)-1-[2-[трет-		

бутил(диметил)силил]оксиэтил]пирролидин-2-ил]метанол 	$J = 10,8, 3,5$ Гц, 1H), 3,38 (dd, $J = 10,8, 3,5$ Гц, 1H), 3,23 (m, 1H, 5pyrr), 2,92 (dt, $J = 13,1, 6,6$ Гц, 1H), 2,72 (br m, 1H), 2,57 – 2,50 (m, 1H), 2,40 (кажущийся q, $J = 8,5$ Гц, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 1H), 1,80 – 1,75 (m, 1H), 1,78 – 1,69 (m, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).	л)пирролидин, 2-бромэтокси-трет-бутилдиметилсилан
Промежуточное соединение G4g: [(2S)-1-(2-фторэтил)пирролидин-2-ил]метанол 	$^1\text{H}$ ЯМР (600 МГц, Хлороформ-d) $\delta$ 4,59 (dm, $J=47,4$ Гц, 2H), 3,64 (dd, $J = 10,9, 3,6$ Гц, 1H), 3,43 (dd, $J = 10,9, 2,9$ Гц, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,08 (dddd, $J = 27,9, 14,0, 6,6, 4,1$ Гц, 1H), 2,75 – 2,64 (m, 2H), 2,46 – 2,36 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,85 – 1,74 (m, 3H).	(S)-(+)-2-(гидроксиметил)пирролидин, 2-фторэтил-4-метилбензолсульфонат

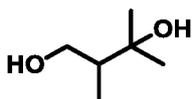
Промежуточное соединение G5: трет-бутил-N-этил-N-(3-гидрокси-1-метилпропил)карбамат



**[00400]** В раствор 3-(этиламино)-1-бутанола (500 мг, 4,3 ммоль) в DCM (5 мл) в атмосфере азота добавляли триэтиламин (0,7 мл, 5 ммоль). Полученную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор ди-*трет*-бутилдикарбоната (1,15 г, 5,1 ммоль) в DCM (2 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней, затем гасили путем добавления насыщенного раствора бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (KP-SIL 25 г, 5-40% этилацетат в циклогексане) с получением трет-бутил-N-этил-N-(3-гидрокси-1-метилпропил)карбамата (750 мг, 81%, 3,4513

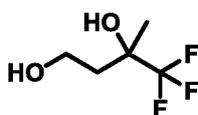
ммоль) в виде прозрачного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d)  $\delta$  4,45 (br m, 1H), 3,58 (dt,  $J = 12,0, 4,1$  Гц, 1H), 3,42 (br m, 1H), 3,18 (dq,  $J = 14,0, 7,0$  Гц, 1H), 2,96 (br m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,51 (s, 9H) перекрывающийся с  $\sim 1,5$  (br m, 1H), 1,22 (d,  $J = 7,0$  Гц, 3H), 1,16 (t,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

Промежуточное соединение G6a: 2,3-диметилбутан-1,3-диол



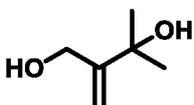
**[00401]** 1 М алюмогидрид лития в THF (3,5 мл, 3,5 ммоль) в атмосфере азота при  $0^\circ\text{C}$  разбавляли сухим диэтиловым эфиром (5 мл). Раствор этил-3-гидрокси-2,3-диметилбутаноата (250 мг, 1,56 ммоль) в сухом диэтиловом эфире (5 мл) добавляли по каплям в течение 20 минут, обеспечивали нагревание полученной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и очень осторожно гасили путем добавления воды (0,13 мл); 2 М водн. раствора гидроксида натрия (0,13 мл) и воды (0,4 мл). Перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре, затем фильтровали для удаления белого осадка, промывали с помощью диэтилового эфира. Растворители выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачной жидкости (214 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d)  $\delta$  3,80 – 3,68 (m, 2H), 2,88 (s, 1H, OH), 2,55 (s, 1H, OH), 1,91 – 1,78 (m, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,89 (d,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

Промежуточное соединение G6b: 4,4,4-трифтор-3-метилбутан-1,3-диол



**[00402]** Получали из этил-4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутаноата по аналогии с промежуточным соединением G6a.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, Хлороформ-d)  $\delta$  4,02 (m, 2H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 1,92 – 1,81 (m, 1H), 1,43 (s, 3H).

Промежуточное соединение G7: 3-метил-2-метиленбутан-1,3-диол



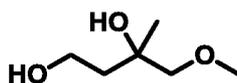
*Стадия 1: этил-2-(гидроксиметил)проп-2-еноат*

**[00403]** Раствор этилакрилата (1,08 мл, 10 ммоль), формальдегида (37% в H<sub>2</sub>O, 2,5 мл, 30 ммоль) и DABCO (3,36 г, 30 ммоль) в H<sub>2</sub>O:диоксан 1:1 (50 мл всего) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Водный раствор NH<sub>4</sub>Cl и Et<sub>2</sub>O добавляли и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью дополнительного Et<sub>2</sub>O. Органические слои объединяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Посредством очистки с помощью колоночной хроматографии (колонка 50 г, от 10 до 50% EtOAc в cHex) получали указанное в заголовке соединение (1,0 г, 77%, 7,68 ммоль) в виде прозрачного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (Хлороформ-d, 500 МГц): δ 6,27 (1H, s), 5,84 (1H, q, J 1,3 Гц), 4,36-4,33 (2H, m), 4,26 (2H, q, J 7,2 Гц), 1,33 (3H, t, J 7,2 Гц).

*Стадия 2: 3-метил-2-метиленбутан-1,3-диол*

**[00404]** Раствор этил-2-(гидроксиметил)проп-2-еноата (с предыдущей стадии, 900 мг, 6,92 ммоль) в THF (40 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> охлаждали до 0°C и бромид метилмагния (3 M в Et<sub>2</sub>O, 8,07 мл, 24,21 ммоль) добавляли по каплям. Смесь перемешивали в течение 18 ч., медленно нагревали до комнатной температуры. Добавляли воду и EtOAc, слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью дополнительного EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Посредством очистки с помощью колоночной хроматографии (колонка 25 г, от 20 до 80% EtOAc в cHex) получали указанное в заголовке соединение (312 мг, 39%, 2,69 ммоль) в виде прозрачного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (Хлороформ-d, 500 МГц): δ 5,13 (1H, s), 5,09 (1H, s), 4,31 (2H, s), 1,44 (6H, s).

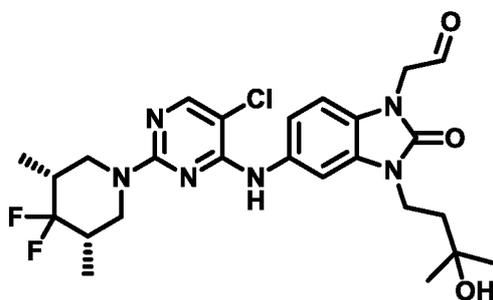
Промежуточное соединение G8: 4-метокси-3-метилбутан-1,3-диол



**[00405]** В трет-бутилдиметил-[2-(2-метилоксиран-2-ил)этокси]силан (промежуточное соединение F2, 500 мг, 2,31 ммоль) добавляли NaOMe (0,5 M в MeOH, 11,55 мл, 5,78 ммоль). Смесь нагревали до 65°C в течение 18 ч. Добавляли EtOAc и водный раствор NH<sub>4</sub>Cl, слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью дополнительного EtOAc. Органические слои объединяли, высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали

при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 97%, 2,24 ммоль) в виде прозрачного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (Хлороформ-d, 500 МГц):  $\delta$  3,90 (1H, m), 3,80 (1H, m), 3,42 (3H, s), 3,33 (1H, d, J 9,1 Гц), 3,27 (1H, d, J 9,1 Гц), 1,83 (1H, m), 1,69 (1H, m), 1,26 (3H, s).

Промежуточное соединение Н1: 2-(5-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)ацетальдегид



**[00406]** TFA (3,00 мл, 0,5008 ммоль) добавляли по каплям в раствор 5-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она (пример 41a, 292 мг, 0,5 ммоль) в THF (4 мл) и воде (2 мл). Раствор перемешивали при к. т. в течение 1 часа, затем при 70°C в течение 2,5 часа. LCMS (способ T2) Rt = 1,58 мин., масса/заряд Смесь концентрировали *in vacuo* для удаления избытка TFA и THF. Остаток затем поглощали в воде и DCM, затем промывали с помощью нас. водн. раствора NaHCO<sub>3</sub> до погашения остаточного TFA. Смесь экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические экстракты промывали с помощью солевого раствора, затем высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Продукт применяли без дополнительной очистки. LCMS (Способ T2) Rt = 1,58 мин, масса/заряд 537,21 [M+H]<sup>+</sup> и 569,23 [M+MeOH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

#### Анализ на HTRF

**[00407]** Каждые 15 мкл реакционной смеси для HTRF в 384-луночном черном Proxiplate (Perkin Elmer) содержали либо 1 нМ (данные в таблице 1b), либо 10 нМ (данные в таблице 1a) Trx-6xHis-BCL6 (полученный внутрилабораторно домен ВТВ

BCL6 человека, охватывающий аминокислотную последовательность 5-129), 300 нМ пептид BCOR-AF633 (RSEIISTAPSSWVVPGP-Cys-AlexaFluor 633-амид, Cambridge Research Biochemical) и 0,5 нМ (данные в таблице 1b) или 1 нМ (данные в таблице 1a) anti-6xHis-Terbium cryptate (CisBio Bioassays, Франция) в аналитическом буфере (25 мМ Hepes pH 8, 100 мМ NaCl, 0,05% Tween20, 0,5 мМ TCEP, 0,05% альбумин бычьей сыворотки). Тестовые соединения в DMSO или DMSO отдельно добавляли в лунки с применением акустического дозатора Echo550 (Labcyte Inc) с получением соответствующей тестовой концентрации в 0,7% об./об. конечном растворе DMSO. Через 2 часа инкубации при комнатной температуре планшет считывали на планшет-ридере Envision (Perkin Elmer) при 337-нм возбуждении лазером, первый эмиссионный фильтр APC 665 нм и второй эмиссионный фильтр Europium 615 нм. % ингибирования при каждой концентрации рассчитывали путем нормализации FRET-соотношения с соответствующим контролем с высоким значением (DMSO со всеми реагентами) и контролем с низким значением (DMSO без BCL6). IC<sub>50</sub> соединения определяли с применением программного обеспечения GraphPad Prism 6.0 или Dotmatics (Bishops Stortford, Великобритания) путем аппроксимации нормализованных данных с помощью четырехпараметрического логистического уравнения аппроксимации сигмоидальной кривой.

**[00408]** Результаты данного анализа показаны в таблице 1a и таблице 1b выше.

### *NanoBRET-анализ*

**[00409]** Клеточный анализ, представляющий собой наноисследование резонансного переноса энергии биолюминесценции (nanoBRET) (Promega NanoBRET Nano-Glo Detection System, номер по каталогу N1662), применяли для обнаружения ингибирования белок-белкового взаимодействия корепрессора BCL6-NCOR2(SMRT). ДНК, кодирующую полноразмерный BCL6 и NCOR2, вводили посредством вставки в векторы pFC32K.NanoLuc и pFC14K.HaloTag (Promega) с получением соответственно меченных на С-концах слитых белков BCL6-nanoLuc и NCOR2-HaloTag. Клетки HEK293T высевали ( $5 \times 10^5$ ) во флакон для культур тканей объемом 75 мл и основной трансфицировали через 48 часов с помощью реагента Fugene 6 (Promega № по кат. E2691) и 18 мкг общих плазмидных ДНК, кодирующих BCL6-nanoLuc в качестве донора и NCOR2-HaloTag в качестве акцептора, при соотношении ДНК

донор:акцептор, составляющем 1:25. Через 24 часа после трансфекции клетки HEK293T собирали и хранили в жидком азоте в 90% FBS (PAN Biotech UK) и 10% DMSO. Во время анализа соединения (100 нл/лунка) и лиганд NanoBRET 618 (10 нл 1-мг/мл исходного раствора на лунку) распределяли в сухом 384-луночном белом аналитическом планшете NUNC (ThermoScientific NUNC № по кат. 10080681) с применением акустического дозатора Echo550 (Labcyte Inc.). Замороженные трансфицированные клетки HEK293T оттаивали, центрифугировали и замораживающую среду заменяли не содержащей феноловый красный OptiMEM+4% FBS (Life Technology). Плотность клеток регулировали до значения  $3 \times 10^5$  клеток/мл и 20 мкл (6000 клеток) высевали в каждую лунку, содержащую тестовые соединения (0,0125-50 мкМ) в DMSO или DMSO отдельно и 0,5 мкг/мл флуоресцентного лиганда NanoBRET 618, с конечной концентрацией DMSO 0,55% об./об. Клетки инкубировали в течение 6 часов при 37°C/5% CO<sub>2</sub>, затем добавляли фуримазиновый субстрат NanoBRET (Promega) с обеспечением конечной концентрации, составляющей 10 мкМ. После недолгого центрифугирования планшеты считывали на планшет-ридере Envision (Perkin Elmer), оснащенный парным зеркалом LUM/D600, полосно-пропускающим фильтром Lum 450/40 нм и длинноволновым пропускающим фильтром D605 нм, при 0,2-секундном считывании с определением BRET-соотношения. % ингибирования при каждой тестируемой концентрации рассчитывали путем нормализации BRET-соотношения с соответствующими контролями с высоким и низким значениями. IC<sub>50</sub> соединения определяли с применением программного обеспечения Graphpad Prism 6.0 или Dotmatics путем аппроксимации нормализованных данных с помощью четырехпараметрического логистического уравнения аппроксимации сигмоидальной кривой.

**[00410]** Результаты, полученные с применением данного анализа, показаны в таблицах 2a и 2b выше.

### *Иммунофлуоресцентный анализ разрушения BCL6*

**[00411]** Значения DC<sub>50</sub> (концентрация соединения, при которой 50% эндогенного белка BCL6 разрушается) определяли в клетках SUDHL-4 (Американская коллекция типовых культур) при иммунофлуоресцентном анализе с применением системы визуализации для одновременного многопараметрического анализа InCell2200 (GE Healthcare).

Вкратце, 40 мкл суспензии клеток лимфомы, культивируемых в RPMI 1640-10% FBS (Sigma-Aldrich или PAN Biotech UK Ltd), высевали на покрытый фибронектином (Sigma, № по каталогу F1141) 384-луночный планшет Cell Carrier Ultra (Perkin Elmer № по каталогу 6057300) при  $1,2 \cdot 10^4$  клеток/луночка. Через 20 часов нахождения культуры клеток в инкубаторе при 37°C/CO<sub>2</sub> соединения распределяли в планшете для культуры клеток с применением акустического дозатора ECHO550 (Labcyte, Inc.) исходя из 8-точечной кривой зависимости концентрация-эффект (в диапазоне от 5 нМ до 10 мкМ) с конечной концентрацией DMSO 0,67%. Клетки инкубировали с соединением в течение 2 часов в инкубаторе при 37°C/CO<sub>2</sub> с последующей фиксацией в 4,5% формальдегиде (37% раствор формальдегида, Sigma, № по каталогу F8775) при комнатной температуре в течение 15 мин. После фиксации клетки промывали в 1xTBS (солевом растворе трис-буфера) с применением Power Washer 384 (Tecan Group Ltd). Блокирование и пермеабиллизацию клеток проводили посредством инкубирования фиксированных клеток в течение 1 часа при комнатной температуре в 1xTBS, 5% BSA, 1% Triton X100, а затем промывали три раза на устройстве для отмывки планшетов PW384. Первичные и вторичные антитела получали в 1xTBS, 1% BSA, 0,2% Triton X100. Экспрессию BCL6 определяли посредством инкубирования клеток в течение 1 часа 30 минут с кроличьим поликлональным антителом BCL6 (Sigma, № по каталогу HPA004899) при 1:250, 0,8 мкг/мл, а затем — 1 час с куриным антителом к кроличьему антителу, конъюгированным с Alexa 488 (Life Technology), при 1:500. После инкубации с каждым антителом клетки промывали четыре раза в 1xTBS-0,05% Tween на устройстве для отмывки планшетов PW384. Наконец клетки инкубировали в течение 60 мин. с красителем RedDot2 (Biotium), окрашивающим ядра клеток, при 0,5x исходной концентрации в 1xTBS. Экспрессию BCL6 в отсутствие или в присутствии соединения выявляли на InCell2200 с объективом 20x и количественно определяли на установке InCell Analyser 3.7.2 (GE Healthcare). % ответа на каждую концентрацию рассчитывали путем нормализации экспрессии BCL6 в присутствии соединения с соответствующими контролями с высоким (DMSO) и низким значениями (DMSO с 7 мкМ CCT369260). DC50 соединения определяли с применением программного обеспечения GraphPad Prism 6.0 или Dotmatics (Bishops Stortford, Великобритания) путем аппроксимации нормализованных данных с помощью четырехпараметрического логистического уравнения аппроксимации сигмоидальной кривой.

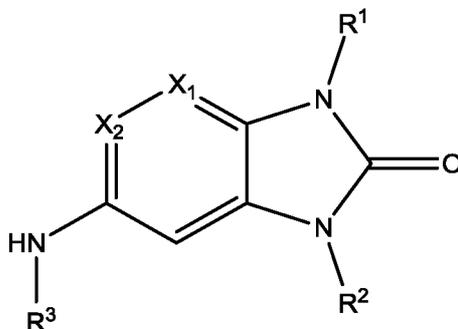
### *14-дневный анализ пролиферации клеток*

**[00412]** Клетки SU-DHL-4 высевали в 96-луночные культуральные планшеты при плотности 2000 клеток/лунка в среде RPMI-1640 (Sigma-Aldrich), дополненной 10% FBS (Gibco). Соединения изначально распределяли в 96-луночные планшеты с U-образным дном с применением акустического дозатора Echo 550 (Labcyte Inc.), затем разбавляли в среде RPMI-1640 и переносили на клетки. Клетки обрабатывали с использованием соединений в 8 концентрациях в двух повторностях в диапазоне от 1 нМ до 10 мкМ при конечной концентрации DMSO 0,1% и конечном объеме 100 мкл. Клетки инкубировали с соединением в течение 14 дней, при этом замены среды в дни 3, 7 и 10 осуществляли следующим образом: подготавливали свежие 96-луночные планшеты для культуры клеток, которые содержали 100 мкл среды плюс соединение в аналитических концентрациях (при этом планшеты использовали в день 10 для оптимизации измерения люминесценции). Аналитические планшеты, содержащие клетки, перемешивали вихревым способом для смешивания и плотность клеток в одной контрольной лунке рассчитывали с применением устройства для подсчета клеток Coulter Z2 (Beckman Coulter). Рассчитывали объем среды, содержащий 2000 клеток, в контрольной лунке и данный объем клеток переносили из каждой лунки аналитических планшетов в соответствующую лунку свежих планшетов, содержащих соединение. Через 14 дней в среду в каждой лунке аналитического планшета при соотношении 1:2 добавляли реагент CellTiter Glo (Promega), смешивали на встряхивателе для планшетов, затем инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут. Люминесценцию измеряли с применением планшет-ридера Envision (Perkin Elmer) и относительную люминесценцию при каждой концентрации соединения рассчитывали по сравнению со случаем, когда использовали DMSO отдельно. GI50 определяли с применением 4-параметрической кривой, аппроксимированной в Dotmatics (Bishops Stortford, Великобритания).

**[00413]** Хотя конкретные варианты осуществления настоящего изобретения описаны в данном документе для целей ссылки и иллюстрации, различные модификации будут очевидны для специалиста в данной области техники без отступления за пределы объема настоящего изобретения, определенного прилагаемой формулой изобретения.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Соединение формулы (I), представленное ниже, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



формула (I),

где:

$X_1$  выбран из N или  $CR^a$ , где  $R^a$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, галогена, гидроксигруппы, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила, нитро, циано или  $NR^bR^c$ , где  $R^b$  и  $R^c$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

$X_2$  выбран из N или  $CR^d$ , где  $R^d$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидроксигруппы, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

$R^1$  выбран из водорода или группы формулы



где:

L отсутствует или представляет собой (1-5C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксогруппы;

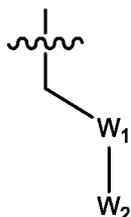
Y отсутствует или представляет собой O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>e</sup>), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>e</sup>), N(R<sup>e</sup>)C(O), N(R<sup>e</sup>)C(O)N(R<sup>f</sup>), N(R<sup>e</sup>)C(O)O, OC(O)N(R<sup>e</sup>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>) или N(R<sup>e</sup>)SO<sub>2</sub>, где каждый из R<sup>e</sup> и R<sup>f</sup> независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Z представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-6C)алкенил, (2-6C)алкинил, арил, (3-10C)циклоалкил, (3-10C)циклоалкенил,

гетероарил или гетероциклил; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, (1-4C)аминоалкила, циано, гидроксид, карбоксид, карбамоил, сульфамид, меркапто, уреид,  $\text{NR}^g\text{R}^h$ ,  $\text{OR}^g$ ,  $\text{C(O)R}^g$ ,  $\text{C(O)OR}^g$ ,  $\text{OC(O)R}^g$ ,  $\text{C(O)N(R}^g\text{)R}^h$ ,  $\text{N(R}^g\text{)C(O)R}^h$ ,  $\text{S(O)}_y\text{R}^g$  (где y равняется 0, 1 или 2),  $\text{SO}_2\text{N(R}^g\text{)R}^h$ ,  $\text{N(R}^g\text{)SO}_2\text{R}^g$ ,  $\text{Si(R}^g\text{)(R}^h\text{)R}^i$  или  $(\text{CH}_2)_z\text{NR}^g\text{R}^h$  (где z равняется 1, 2 или 3); где каждый из  $\text{R}^g$ ,  $\text{R}^h$  и  $\text{R}^i$  независимо выбран из водорода, (1-6C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или  $\text{R}^g$  и  $\text{R}^h$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-9-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, amino, циано или гидроксид;

$\text{R}^2$  выбран из:

- (i) водорода или метила;
- (ii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

$\text{W}_1$  выбран из  $\text{CR}^4\text{R}^5$  или  $\text{C(O)}$ , при этом  $\text{R}^4$  и  $\text{R}^5$  независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, фтора, гидроксид, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или  $\text{NR}^j\text{R}^k$ , где  $\text{R}^j$  и  $\text{R}^k$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; или

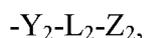
$\text{R}^4$  и  $\text{R}^5$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они

образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, amino, циано или гидрокси;

$W_2$  выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила,  $C(O)R^1$ ,  $SO_2R^1$ ,  $C(O)OCH_3$ ,  $C(O)N(H)CH_3$ ,  $CR^6R^7R^8$  или  $NR^1R^m$ , где  $R^1$  и  $R^m$  независимо выбраны из водорода или (1-4C)алкила, и где

$R^6$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидрокси, amino, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

$R^7$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, брома, гидрокси, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или группы формулы



где:

$Y_2$  отсутствует или выбран из O,  $N(R^n)$ , S, SO,  $SO_2$ , C(O),  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $C(O)N(R^n)$ ,  $N(R^n)C(O)$ ,  $S(O)_2N(R^n)$  или  $N(R^n)SO_2$ , при этом  $R^n$  выбран из водорода или (1-2C)алкила;

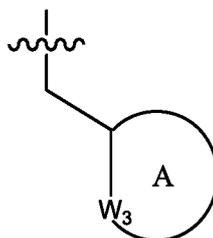
$L_2$  отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и  $Z_2$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, фенил, (3-6C)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил; при этом  $Z_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)алкокси, (1-4C)алкиламино, amino, циано, нитро, гидрокси,  $C(O)R^o$ ,  $C(O)OR^o$ ,

$\text{OC(O)R}^o$ ,  $\text{C(O)N(R}^o\text{)R}^p$ ,  $\text{NR}^o\text{C(O)R}^p$ , где  $\text{R}^o$  и  $\text{R}^p$  независимо выбраны из водорода или (1-4C)алкила; и

$\text{R}^8$  выбран из (1-2C)алкила,  $-\text{C(O)OR}^q$ ,  $\text{OR}^q$ ,  $-\text{C(O)NR}^q$ ,  $\text{NR}^q\text{R}^r$ , фенила или 5-членного гетероарила, где  $\text{R}^q$  и  $\text{R}^r$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила;

или  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^7$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, амина, циано или гидроксиды; или

(iii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

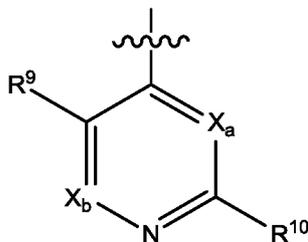
кольцо А представляет собой 4-6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одной или несколькими группами-заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, гидроксиды, циано или (1-2C)алкокси;

$\text{W}_3$  выбран из  $\text{NR}^{100}$  или  $\text{CR}^{101}\text{R}^{102}$ , где  $\text{R}^{100}$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)гидроксиалкила,  $-\text{C(O)-CH}_3$  или  $-\text{C(O)OR}^{ab}$ , где  $\text{R}^{ab}$  представляет собой (1-4C)алкил, каждый из  $\text{R}^{101}$  и  $\text{R}^{102}$  независимо выбран из водорода, (1-2C)алкила, циклопропила, фтора, хлора, брома, гидроксиды, амина, циано, нитро, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, -

$C(O)OR^{ac}$ ,  $-NR^{ac}R^{ad}$ , фенила или 5-членного гетероарила, где  $R^{ac}$  и  $R^{ad}$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; и

$R^3$  выбран из:

i) группы формулы А, показанной ниже:



формула А,

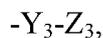
где:

 обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^9$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

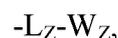
$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы



где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой O,  $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$  (где  $q1$  равняется 0, 1 или 2), S, SO,  $SO_2$ , C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N( $R^s$ ), N( $R^s$ )C(O), N( $R^s$ )C(O)N( $R^t$ ), N( $R^s$ )C(O)O, OC(O)N( $R^s$ ), S(O)<sub>2</sub>N( $R^s$ ), N( $R^s$ )SO<sub>2</sub>, где каждый из  $R^s$  и  $R^t$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, гетероарил или 4-11-членный гетероциклил; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)гидроксиалкила, amino, циано, гидрокси, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто,  $C(O)NR^uR^v$ ,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; и/или  $Z^3$  необязательно дополнительно замещен группой формулы



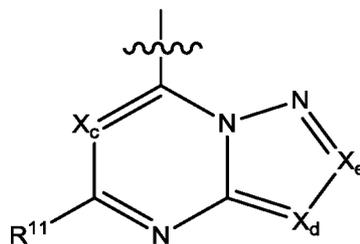
где:

$L_Z$  отсутствует или представляет собой (1-5C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила или оксо; и

$W_Z$  представляет собой арил, гетероарил, 4-7-членный гетероциклил, 3-6-членный карбоциклил, галоген, (1-4C)галогеналкил, (1-4C)галогеналкокси, циано, гидрокси, (1-4C)алкокси,  $C(O)R^{xa}$ ,  $COOR^{xa}$ ,  $C(O)NR^{xa}R^{xb}$  или  $NR^{xa}R^{xb}$ , где каждый из  $R^{xa}$  и  $R^{xb}$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и при этом каждый арил, гетероарил, 4-7-членный гетероциклил или 3-6-членный карбоциклил необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила,

галогена, (1-4C)галогеналкила, amino, циано или гидрокси;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



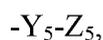
формула В,

где:

 обозначает точку присоединения;

$X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl, C-CN или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы



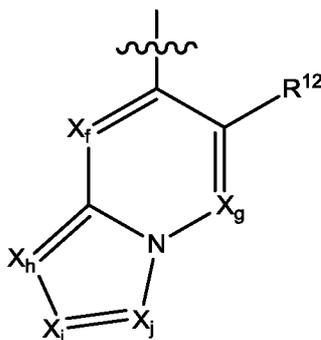
где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O, N(R<sup>w</sup>), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>w</sup>), N(R<sup>w</sup>)C(O), N(R<sup>w</sup>)C(O)N(R<sup>x</sup>), N(R<sup>w</sup>)C(O)O, OC(O)N(R<sup>w</sup>), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>w</sup>), N(R<sup>w</sup>)SO<sub>2</sub>, где каждый из R<sup>w</sup> и R<sup>x</sup> независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероцикл; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, (1-4C)гидроксиалкила, amino,

циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфамоида, меркапто,  $\text{NR}^y\text{R}^z$ ,  $\text{OR}^y$ , где каждый из  $\text{R}^y$  и  $\text{R}^z$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

iii) группы формулы С, показанной ниже:



формула С,

где:

 обозначает точку присоединения;

$\text{R}^{12}$  выбран из фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$  или  $\text{CF}_3$ ;

$\text{X}_f$  и  $\text{X}_g$  независимо выбраны из N или  $\text{CR}^{13}$ , где  $\text{R}^{13}$  выбран из водорода, фтора, хлора, (1-2C)алкила, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

$\text{X}_h$ ,  $\text{X}_i$  и  $\text{X}_j$  независимо выбраны из N или  $\text{CR}^{14}$ , где  $\text{R}^{14}$  выбран из водорода, галогена, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила или (1-2C)галогеналкокси;

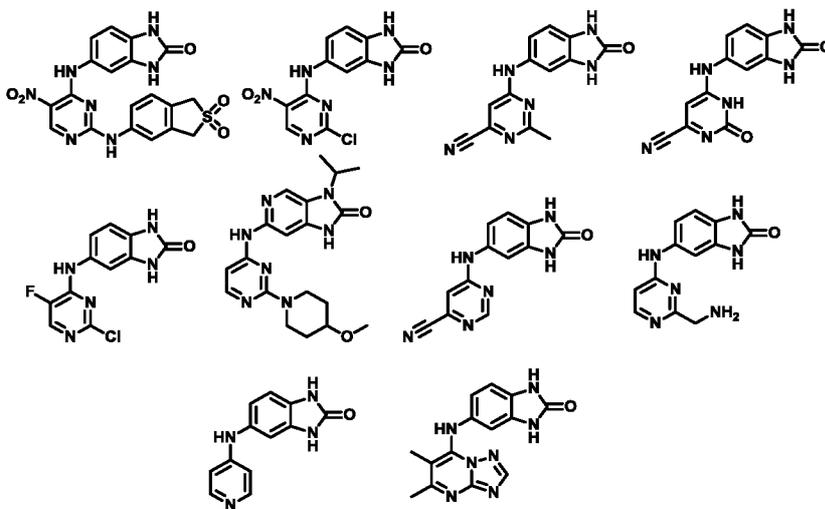
при условии, что:

- (i) если  $\text{R}^3$  представляет собой группу формулы В, то не более чем два из  $\text{X}_c$ ,  $\text{X}_d$  и  $\text{X}_e$  представляют собой азот;
- (ii) если  $\text{R}^3$  представляет собой группу формулы С, то не более чем три из  $\text{X}_f$ ,  $\text{X}_g$ ,  $\text{X}_h$ ,  $\text{X}_i$  и  $\text{X}_j$  представляют собой азот;
- (iii) если  $\text{X}_1$  и  $\text{X}_2$  представляют собой  $\text{CH}$ ,  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  представляют собой водород или метил,  $\text{R}^3$  представляет собой группу

формулы A,  $X_a$  представляет собой N,  $X_b$  представляет собой CH, и  $R^9$  представляет собой метил или фтор, то  $R^{10}$  является отличным от метилсульфониламинофенила или аминсульфонилфенила; и

(iv) если  $Y_3$  представляет собой NH, то каждый из  $R^1$  и  $R^2$  является отличным от водорода или метила; и

(v) соединение является отличным от одного из следующих:



2. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 1, где  $X_1$  выбран из N или  $CR^a$ , где  $R^a$  выбран из водорода, метила, фтора, хлора, гидроксид,  $OCH_3$ ,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , ацетиленила, циано или  $NH_2$ .
3. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по п. 1 или п. 2, где  $X_2$  выбран из N или CH.
4. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-3, где  $X_1$  представляет собой CH, и  $X_2$  представляет собой CH.
5. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-4, где  $R^1$  выбран из водорода или группы формулы

-L-Y-Z,

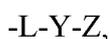
где:

L отсутствует или представляет собой (1-5C)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила;

Y отсутствует или представляет собой O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N(R<sup>e</sup>), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>e</sup>), N(R<sup>e</sup>)C(O), S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>) или N(R<sup>e</sup>)SO<sub>2</sub>, где R<sup>e</sup> выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Z представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-6C)алкенил, (2-6C)алкинил, арил, (3-10C)циклоалкил, (3-10C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом Z необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, (1-4C)аминоалкила, циано, гидроксид, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто, уреидо, NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>, OR<sup>g</sup>, C(O)R<sup>g</sup>, C(O)OR<sup>g</sup>, OC(O)R<sup>g</sup>, C(O)N(R<sup>g</sup>)R<sup>h</sup>, N(R<sup>g</sup>)C(O)R<sup>h</sup>, S(O)<sub>u</sub>R<sup>g</sup> (где u равняется 0, 1 или 2), SO<sub>2</sub>N(R<sup>g</sup>)R<sup>h</sup>, N(R<sup>g</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>g</sup>, Si(R<sup>g</sup>)(R<sup>h</sup>)R<sup>i</sup> или (CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup> (где z равняется 1, 2 или 3); где каждый из R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> и R<sup>i</sup> независимо выбран из водорода, (1-6C)алкила или (3-6C)циклоалкила; или R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом азота, к которому они присоединены, они образуют 4-9-членное гетероциклическое кольцо.

6. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-5, где R<sup>1</sup> выбран из водорода или группы формулы



где:

L отсутствует или представляет собой (1-5C)алкилен;

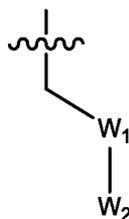
Y отсутствует или представляет собой O, SO<sub>2</sub>, C(O), C(O)O, C(O)N(R<sup>e</sup>) или S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>e</sup>), где R<sup>e</sup> выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

Z представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-6C)алкенил, (2-6C)алкинил, арил, (3-10C)циклоалкил, (3-10C)циклоалкенил,

гетероарил или гетероцикл; при этом  $Z$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, amino, (1-2C)аминоалкила, циано, гидроксид,  $\text{NR}^g\text{R}^h$  или  $\text{OR}^g$ ; где каждый из  $\text{R}^g$ ,  $\text{R}^h$  и  $\text{R}^i$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила.

7. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-6, где  $\text{R}^2$  выбран из:

- (i) водорода или метила;
- (ii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

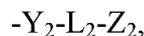
$\text{W}_1$  выбран из  $\text{CR}^4\text{R}^5$  или  $\text{C}(\text{O})$ , где  $\text{R}^4$  и  $\text{R}^5$  независимо выбраны из водорода, (1-2C)алкила, фтора, гидроксид, циано, (1-2C)алкокси,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CF}_2\text{H}$  или amino; или

$\text{R}^4$  и  $\text{R}^5$  могут быть связаны таким образом, что вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, они образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 3-6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или несколькими заместителями, выбранными из метила, фтора, хлора,  $\text{OCH}_3$ , amino, циано или гидроксид;

$\text{W}_2$  выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила,  $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ ,  $\text{CR}^6\text{R}^7\text{R}^8$  или  $\text{NR}^1\text{R}^m$ , где  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^m$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила, и где

$\text{R}^6$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксид, amino, циано или (1-2C)алкокси;

$R^7$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксид, циано, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или группы формулы



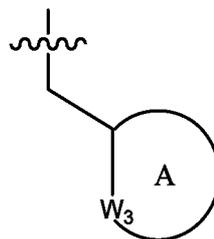
где:

$Y_2$  отсутствует или выбран из O, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R<sup>n</sup>) или N(R<sup>n</sup>)C(O), где R<sup>n</sup> выбран из водорода или (1-2C)алкила;

$L_2$  отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и  $Z_2$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, фенил, (3-6C)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил; при этом  $Z_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, амина, циано, нитро или гидроксид; и

$R^8$  выбран из (1-2C)алкила, -C(O)OR<sup>q</sup>, OR<sup>q</sup>, NR<sup>q</sup>R<sup>r</sup>, фенила или 5-членного гетероарила, где R<sup>q</sup> и R<sup>r</sup> независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; или

(iii) группы формулы



где:

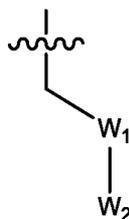
 обозначает точку присоединения;

кольцо A представляет собой 5-членное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо;

$W_3$  выбран из  $NR^{100}$  или  $CR^{101}R^{102}$ , где  $R^{100}$  выбран из водорода, (1-2C)алкила или  $-C(O)OR^{ab}$ , где  $R^{ab}$  представляет собой (1-2C)алкил, каждый из  $R^{101}$  и  $R^{102}$  независимо выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксид, (1-2C)алкокси,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$ ,  $CF_3$ ,  $-C(O)OR^{ac}$  или  $-NR^{ac}R^{ad}$ , и где  $R^{ac}$  и  $R^{ad}$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила.

8. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-7, где  $R^2$  выбран из:

- (i) водорода или метила;
- (ii) группы формулы



где:

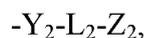
 обозначает точку присоединения;

$W_1$  выбран из  $CHR^4$  или  $C(O)$ , где  $R^4$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, гидроксид, циано, (1-2C)алкокси,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или амино;

$W_2$  выбран из циано, 5- или 6-членного гетероарила, фенила,  $C(O)OCH_3$ ,  $C(O)N(H)CH_3$ ,  $CR^6R^7R^8$  или  $NR^1R^m$ , где  $R^1$  и  $R^m$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила, и где

$R^6$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксид, амино, циано, (1-2C)алкокси,  $CH_2F$  или  $CF_2H$ ;

$R^7$  выбран из водорода, (1-2C)алкила, фтора, хлора, гидроксид, циано, (1-2C)алкокси, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси или группы формулы



где:

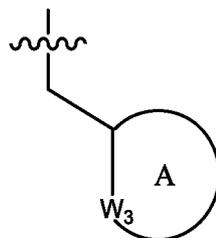
$Y_2$  отсутствует или выбран из O, C(O)O, C(O)N(R<sup>n</sup>) или N(R<sup>n</sup>)C(O), где R<sup>n</sup> выбран из водорода или (1-2C)алкила;

$L_2$  отсутствует или представляет собой (1-2C)алкилен; и  $Z_2$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, фенил, (3-6C)циклоалкил, 5-6-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил; при этом  $Z_2$  необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2C)алкила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, (1-2C)алкокси, (1-2C)алкиламино, амина, циано или гидрокси; и

R<sup>8</sup> выбран из (1-2C)алкила, -C(O)OR<sup>q</sup>, OR<sup>q</sup>, NR<sup>q</sup>R<sup>r</sup>, фенила или 5-членного гетероарила, где R<sup>q</sup> и R<sup>r</sup> независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила; или

R<sup>4</sup> и R<sup>7</sup> могут быть связаны таким образом, что они вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное карбоциклическое кольцо или 4-6-членное гетероциклическое кольцо; или

(iii) группы формулы



где:

 обозначает точку присоединения;

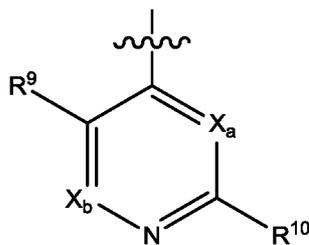
кольцо A представляет собой 5-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо;

$W_3$  выбран из NR<sup>100</sup> или CR<sup>101</sup>R<sup>102</sup>, где R<sup>100</sup> выбран из водорода, (1-2C)алкила или -C(O)OR<sup>ab</sup>, где R<sup>ab</sup> представляет собой (1-2C)алкил, R<sup>101</sup> выбран из водорода или метила, и R<sup>102</sup> выбран из (1-2C)алкила, гидрокси, (1-2C)алкокси, C(O)OR<sup>ac</sup>

или  $-NR^{ac}R^{ad}$ , и где  $R^{ac}$  и  $R^{ad}$  независимо выбраны из водорода или (1-2C)алкила.

9. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-8, где  $R^3$  выбран из:

i) группы формулы A, показанной ниже:



формула A,

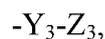
где:

обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^9$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

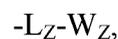


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой  $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$  (где  $q1$  равняется 0, 1 или 2), S, C(O), C(O)O, C(O)N( $R^s$ ), N( $R^s$ )C(O), S(O)<sub>2</sub>N( $R^s$ )

или  $N(R^s)SO_2$ , где  $R^s$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-11-членный гетероциклил; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амина, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто,  $C(O)NR^uR^v$ ,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила; и/или  $Z^3$  необязательно дополнительно замещен группой формулы

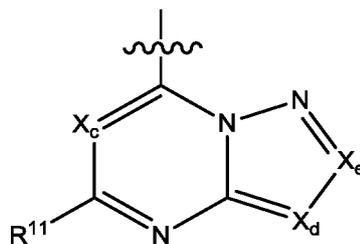


где:

$L_Z$  отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен; и

$W_Z$  представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил, 6-членный гетероциклил, галоген, (1-4C)галогеналкил, (1-4C)галогеналкокси, циано, гидроксид, (1-4C)алкокси,  $C(O)R^{xa}$ ,  $COOR^{xb}$ ,  $C(O)NR^{xa}R^{xb}$  или  $NR^{xa}R^{xb}$ , где каждый из  $R^{xa}$  и  $R^{xb}$  независимо выбран из водорода или (1-4C)алкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



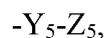
формула В,

где:

 обозначает точку присоединения;

$X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl, C-CN или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

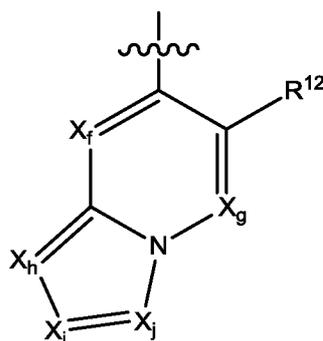


где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O, N( $R^w$ ), C(O), C(O)O, C(O)N( $R^w$ ) или S(O)<sub>2</sub>N( $R^w$ ), где  $R^w$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-8C)циклоалкил, (3-8C)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4C)алкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто, NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, OR<sup>y</sup>, где каждый из R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-6C)циклоалкила;

iii) группы формулы С, показанной ниже:



формула С,

где:

обозначает точку присоединения;

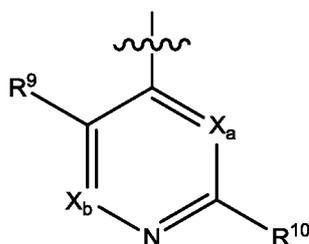
$R^{12}$  выбран из фтора, хлора, брома, (1-2С)алкила, (1-2С)алкокси, циано, нитро, (2-4С)алкинила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$X_f$  и  $X_g$  независимо выбраны из N или  $CR^{13}$ , где  $R^{13}$  выбран из водорода, фтора, хлора, метила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$X_h$ ,  $X_i$  и  $X_j$  независимо выбраны из N или  $CR^{14}$ , где  $R^{14}$  выбран из водорода, галогена, (1-2С)алкила, (1-2С)алкокси, (1-2С)галогеналкила или (1-2С)галогеналкокси.

10. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-9, где  $R^3$  выбран из:

i) группы формулы А, показанной ниже:



формула А,

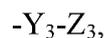
где:

обозначает точку присоединения;

$X_a$  и  $X_b$  независимо выбраны из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^9$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, (1-2C)алкила, (1-2C)алкокси, циано, нитро, ацетиленила,  $CH_2F$ ,  $CF_2H$  или  $CF_3$ ;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4C)алкенила, (2-4C)алкинила или группы формулы

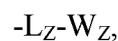


где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой  $N(R^s)(CR^sR^t)_{q1}$  (где  $q1$  равняется 0, 1 или 2), S, C(O), C(O)O, C(O)N(R<sup>s</sup>), N(R<sup>s</sup>)C(O) или S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>s</sup>), где  $R^s$  выбран из водорода или (1-4C)алкила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, (2-4C)алкенил, (2-4C)алкинил, (3-6C)циклоалкенил, гетероарил или 4-11-членный гетероциклил; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-4C)алкила, (3-6C)циклоалкила, галогена, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, амина, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфамоида, меркапто, C(O)NR<sup>u</sup>R<sup>v</sup>, NR<sup>u</sup>R<sup>v</sup> или OR<sup>u</sup>, где каждый из R<sup>u</sup> и R<sup>v</sup> независимо выбран из водорода, (1-4C)алкила или (3-

6С)циклоалкила; и/или  $Z^3$  необязательно дополнительно замещен группой формулы

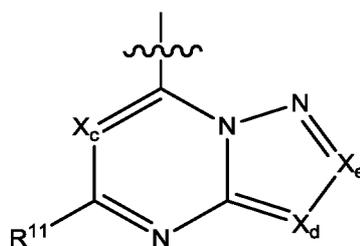


где:

$L_Z$  отсутствует или представляет собой (1-5С)алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из (1-2С)алкила или оксо; и

$W_Z$  представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил, 6-членный гетероциклил, галоген, (1-4С)галогеналкил, (1-4С)галогеналкокси, циано, гидрокси, (1-4С)алкокси,  $C(O)R^{xa}$ ,  $COOR^{xa}$ ,  $C(O)NR^{xa}R^{xb}$  или  $NR^{xa}R^{xb}$ , где каждый из  $R^{xa}$  и  $R^{xb}$  независимо выбран из водорода или (1-4С)алкила;

ii) группы формулы В, показанной ниже:



формула В,

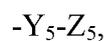
где:

 обозначает точку присоединения;

$X_c$ ,  $X_d$  и  $X_e$  независимо выбраны из N, CH, CF, CCl, C-CN или CCH<sub>3</sub>;

$R^{11}$  выбран из водорода, галогена, (1-4С)алкила, (1-4С)алкокси, (1-4С)галогеналкила, (1-

4С)галогеналкокси, циано, нитро, (2-4С)алкенила, (2-4С)алкинила или группы формулы

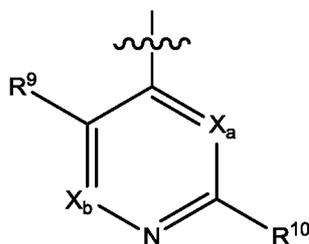


где:

$Y_5$  отсутствует или представляет собой O,  $N(R^w)$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)O$ ,  $C(O)N(R^w)$  или  $S(O)_2N(R^w)$ , где  $R^w$  выбран из водорода или (1-4С)алкила; и

$Z_5$  представляет собой водород, (1-6С)алкил, арил, (3-8С)циклоалкил, (3-8С)циклоалкенил, гетероарил или гетероциклил; при этом  $Z_5$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из (1-4С)алкила, галогена, (1-4С)галогеналкила, (1-4С)галогеналкокси, amino, циано, гидроксид, амидо, карбокси, карбамоила, сульфоамила, меркапто,  $NR^yR^z$ ,  $OR^y$ , где каждый из  $R^y$  и  $R^z$  независимо выбран из водорода, (1-4С)алкила или циклопропила.

11. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват по любому из пп. 1-10, где  $R^3$  представляет собой группу формулы А, показанной ниже:



формула А,

где:

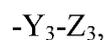
 обозначает точку присоединения;

$X_a$  представляет собой СН или N;

$X_b$  выбран из N или  $CR^{x1}$ , где  $R^{x1}$  выбран из водорода, фтора, хлора, брома, метила,  $OCH_3$ , циано или ацетиленила;

$R^9$  выбран из хлора или циано;

$R^{10}$  выбран из водорода, галогена, (1-4C)алкила, (1-4C)алкокси, (1-4C)галогеналкила, (1-4C)галогеналкокси, циано или группы формулы



где:

$Y_3$  отсутствует или представляет собой  $N(R^s)(CH_2)_{q1}$  (где  $q1$  равняется 0 или 1),  $C(O)$ ,  $C(O)O$  или  $C(O)N(R^s)$ , где  $R^s$  выбран из водорода или метила; и

$Z_3$  представляет собой водород, (1-6C)алкил, арил, (3-6C)циклоалкил, 5- или 6-членный гетероарил или 4-9-членный гетероциклил; при этом  $Z_3$  необязательно дополнительно замещен одной или несколькими группами-заместителями, независимо выбранными из оксо, (1-3C)алкила, циклопропила, галогена, (1-2C)галогеналкила, (1-2C)галогеналкокси, amino, циано, гидрокси, амидо, карбокси,  $C(O)NR^uR^v$ ,  $NR^uR^v$  или  $OR^u$ , где каждый из  $R^u$  и  $R^v$  независимо выбран из водорода или метила; или  $Z^3$  необязательно дополнительно замещен группой формулы



где:

$L_Z$  отсутствует или представляет собой (1-3C)алкилен; и

$W_Z$  представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил, 6-членный гетероциклил, галоген, (1-2C)галогеналкил, (1-2C)галогеналкокси, циано, гидроксид, (1-2C)алкокси,  $C(O)R^{xa}$ ,  $COOR^{xa}$ ,  $C(O)NR^{xa}R^{xb}$  или  $NR^{xa}R^{xb}$ , где каждый из  $R^{xa}$  и  $R^{xb}$  независимо выбран из водорода или метила.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, выбранное из одного из следующих:

6-хлор-5-циано-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид;

2-хлор-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-6-метилпиридин-3-карбонитрил;

6-хлор-5-циано-4-[(1,3-диметил-2-оксобензимидазол-5-ил)амино]пиридин-2-карбоновая кислота;

6-хлор-5-циано-*N*-метил-4-[[1-метил-2-оксо-3-[(3*S*)-3-пирозол-1-илбутил]бензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксамид;

6-хлор-5-циано-4-[[3-[(3*R*)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота;

6-хлор-5-циано-*N*-метил-4-[(1-метил-2-оксо-3*H*-бензимидазол-5-ил)амино]пиридин-2-карбоксамид;

6-хлор-5-циано-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2-оксо-1-(тетрагидропиран-4-илметил)бензимидазол-5-ил]амино]-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид;

этил-7-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пирозоло[1,5-*a*]пиримидин-5-карбоксилат;

2-хлор-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил;

метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат;

2-бром-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил;

2-хлор-4-[[3-[(3R)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-6-метилпиридин-3-карбонитрил;

5-[(2,5-дихлор-4-пиридил)амино]-3-[(3R)-3-гидроксибутил]-1-метилбензимидазол-2-он;

5-[(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он;

этил-7-[[3-[(3R)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат;

4-хлор-6-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиримидин-5-карбонитрил;

5-[(2,3-дихлор-4-пиридил)амино]-3-[(3R)-3-гидроксибутил]-1-метилбензимидазол-2-он;

этил-3-фтор-7-((3-(2-гидроксибутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат;

метил-6-хлор-5-циано-4-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксилат;

этил-6-хлор-5-циано-4-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксилат;

изопропил-6-хлор-5-циано-4-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксилат;

этил-6-хлор-5-циано-4-[[3-[(3R)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксилат;

6-хлор-5-циано-4-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоновая кислота;

метил-3-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилпропаноат;

метил-4-[6-[(5-хлор-2-метилпиримидин-4-ил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат;

6-хлор-5-циано-4-[[3-[(3R)-3-гидроксибутил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид;

метил-4-[6-[[2-хлор-3-циано-6-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4-пиридил]амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат;

метил-(2*S*)-2-амино-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]бутаноат;

метил-4-[6-[[2-хлор-3-циано-6-(метилкарбамоил)-4-пиридил]амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат;

метил-4-[6-[[6-(бут-3-инилкарбамоил)-2-хлор-3-циано-4-пиридил]амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат;

метил-4-[6-[[2-хлор-3-циано-6-(диметилкарбамоил)-4-пиридил]амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метилбутаноат;

6-хлор-5-циано-N-[2-(диметиламино)этил]-4-[(1,3-диметил-2-оксобензимидазол-5-ил)амино]пиридин-2-карбоксамид;

этил-7-[[3-(4-метокси-3-метил-4-оксобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат;

метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-гидроксibuтаноат;

2-хлор-4-[[3-(2,3-дигидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил;

метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-метоксибутаноат;

метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-этоксibuтаноат;

метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]бутаноат;

метил-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-2-(циклопропилметокси)бутаноат;

2-хлор-4-[[3-(2-гидрокси-3-пиразол-1-илпропил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил;

2-хлор-4-[[3-(2-цианобутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил;

2-хлор-4-[[3-[(3S)-3-гидроксibuтил]-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-3-карбонитрил;

метил-2-[[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]метил]циклопентанкарбоксилат;

метил-(2R)-2-амино-4-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]бутаноат;

N-[3-[6-[(2-хлор-3-циано-4-пиридил)амино]-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил]-1-метилпропил]ацетамид;

- 5-хлор-*N*-этил-4-[[3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксобензимидазол-5-ил]амино]пиридин-2-карбоксамид;
- 5-[[5-хлор-2-(3,5-диметилпиразол-1-ил)пиримидин-4-ил]амино]-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метилбензимидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-((3*R*,5*S*)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-он;
- этил-1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1*H*-пиразол-4-карбоксилат;
- этил-1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-карбоксилат;
- 5-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1*H*-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3,5-дигидрокси-3-метилпентил)-1-метил-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилпентил)-1-метил-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-он;
- 1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-4-метокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-*N,N*-диметилпиперидин-4-карбоксамид;
- 5-((5-хлор-2-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-4-метокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-он;

1-(5-хлор-4-((3-(3,5-дигидрокси-3-метилпентил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид;

1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилпентил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид;

5-((5-хлор-2-(1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(4-хлор-3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

6-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

5-((5-хлор-2-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-бром-2-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(5-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(1Н-индазол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(1Н-индазол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

2-хлор-4-((3-(2-(1-гидроксициклобутил)этил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((1-метил-3-(2-(метилсульфонил)этил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

2-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(3-оксопентил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

- 2-хлор-4-((1-метил-3-((2-метилтетрагидрофуран-3-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- 2-хлор-4-((1-метил-3-(2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)этил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинитрил;
- трет-бутил-2-((6-((2-хлор-3-цианопиридин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат;
- 5-((6-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-3-метилоксазолидин-2-он;
- 1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид;
- 5-((5-хлор-2-(пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-((3S,5R)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(изопропиламино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(этил(метил)амино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(2,2-диметил-6-(трифторметил)морфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((6-((5-хлор-2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-5-этил-3-метилоксазолидин-2-он;

5-((6-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-5-этил-3-метилоксазолидин-2-он;

5-((6-((5-хлор-2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-5-этилоксазолидин-2-он;

5-((6-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-5-этилоксазолидин-2-он;

5-((5-хлор-2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((3S,5R)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(4-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-морфолинопиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((2S,6R)-2-циклопропил-6-метилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((2R,6R)-2-циклопропил-6-метилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

- 5-((2-бром-5-хлорпиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 2-хлор-4-((3-((5-этил-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 4-хлор-6-((6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил;
- 2-хлор-4-((3-((5-этил-3-метил-2-оксооксазолидин-5-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((6-фтор-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 5-((2,5-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилпентил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлорпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-5-((2,5,6-трихлорпиримидин-4-ил)амино)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- (R)-6-хлор-5-циано-4-((3-(3-метоксибутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)-N-метилпиколинамид;
- 4-((3-(3-ацетамидо-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)-6-хлор-5-циано-N-метилпиколинамид;
- 5-((5,6-дихлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 2-хлор-4-((3-(((1S,2S)-2-этил-2-гидроксициклопентил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((3-(((1S,2S)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 5-((5-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

- 5-((5-хлор-2-(2,4-диметилтиазол-5-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(тиофен-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 2-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-((4-(2,2,2-трифторэтил)морфолин-3-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((3-(2-(диметиламино)бутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- (S)-2-хлор-4-((3-((1-этилпирролидин-2-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- (S)-2-хлор-4-((3-((1-(2-фторэтил)пирролидин-2-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- (S)-2-хлор-4-((3-((1-(2-гидроксиэтил)пирролидин-2-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((3-(((2R,4S)-4-фтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((3-(3-(этиламино)бутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилгекс-5-ин-1-ил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((3-(3-гидрокси-4-метокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилпентил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((1-метил-2-оксо-3-(4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

- 2-хлор-4-((3-(3-гидрокси-2,3-диметилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3,4-диметилпентил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 5-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(2-(трифторметил)морфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((3-хлор-2-фторпиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((2,3-дихлорпиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((3-бромпиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((3-хлорпиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(2-оксопирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- (S)-5-((5-хлор-2-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
- (S)-7-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)-5-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-карбонитрил;
- 2-хлор-4-((1-метил-3-(2-(2-метилоксиран-2-ил)этил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

- 2-хлор-4-((3-(2-(3,5-диметил-2-оксооксазолидин-5-ил)этил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- 2-хлор-4-((1-метил-3-((5-метил-2-оксооксазолидин-4-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;
- (S)-5-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-1-метил-3-((1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-ил)метил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-((3R,5S)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(3,3-дифтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(2,2-дифтор-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 5-((5-хлор-2-((2R,6S)-2,6-диметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;
- 1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид;
- (R)-2-хлор-4-((3-(3-гидроксибутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

(S)-2-хлор-4-((3-((1-(2,2-дифторэтил)пирролидин-2-ил)метил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)никотинонитрил;

5-((5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(4,4-дифтор-3-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((3R,4S)-3,4-дифторпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((3S,5R)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((2-((1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((2-((1R,5S)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((3aR,7aS)-октагидро-2H-изоиндол-2-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((3R,4S)-3,4-диметилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

6-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он;

6-((5-хлор-2-((3R,5S)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он;

5-((5-хлор-2-(8,8-дифтор-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((2-((1r,3r,5r,7r)-2-азаадамтан-2-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

4-хлор-6-((5-хлор-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолино)пиримидин-4-ил)амино)-1,3-бис(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((3S,5R)-3-гидрокси-5-метилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((3R,5S)-3,5-диметилазепан-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(3-фенилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((2-(4-((1Н-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((3S,5R)-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((3R,5S)-3,5-диметилпиперидин-1-карбонил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-карбонил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(2-(диметиламино)этил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-(2-морфолиноэтил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

этил-(E)-4-(5-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бут-2-еноат;

5-((5-хлор-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-[[5-хлор-2-[(3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметил-1-пиперидил]пиримидин-4-ил]амино]-1-(2-гидроксиэтил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)бензимидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-((3S,5R)-4,4-дифтор-3,5-диметилпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-4-карбонитрил;

1-(5-хлор-4-((3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-3-карбонитрил;

5-((5-хлор-2-(4-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(3-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(2-метил-2,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-6H-пиразоло[3,4-с]пиридин-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(3-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((5-хлор-2-(4-морфолинопиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;

5-((2-(4-(1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он или

5-((5-хлор-2-(2-(гидроксиметил)морфолино)пиримидин-4-ил)амино)-3-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он.

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат для применения в терапии.
14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемую соль или гидрат и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.
15. Соединение по любому из пп. 1-12, или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, или фармацевтическая композиция по п. 13 для применения в лечении рака.
16. Соединение или фармацевтическая композиция по п. 15, где указанный рак представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому Беркитта (BL), ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому (AITL), острый лимфобластный лейкоз (ALL), хронический миелоидный лейкоз (CML), множественную миелому, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или виды плоскоклеточной карциномы (SCC) головы и шеи, пищевода, легкого или яичника.
17. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении, при этом указанный способ предусматривает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата или фармацевтической композиции по п. 14.

18. Способ по п. 17, где указанный рак представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому Беркитта (BL), ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому (AITL), острый лимфобластный лейкоз (ALL), хронический миелоидный лейкоз (CML), множественную миелому, рак молочной железы, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или виды плоскоклеточной карциномы (SCC) головы и шеи, пищевода, легкого или яичника.