

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290560** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.07.19

(22) Дата подачи заявки
2020.08.13

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 491/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ ИМИДАЗОЛИЛПИРИМИДИНИЛАМИНА В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ CDK2**

(31) 62/886,735

(32) 2019.08.14

(33) US

(86) PCT/US2020/046078

(87) WO 2021/030537 2021.02.18

(71) Заявитель:

ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:

**Е Минь, Чэнь Инань, Фавата
Маргарет, Ло Ивонн, Е Циньда, Ли
Цзинвэй, Мукаи Кен, Смит Брэндон,
У Лянсин, Яо Вэньцин (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предложены имидазолилпиримидиниламиновые ингибиторы циклинзависимой киназы 2 (CDK2), а также их фармацевтические композиции и способы лечения рака с их использованием.

A1

202290560

202290560

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573208EA/061

СОЕДИНЕНИЯ ИМИДАЗОЛИЛПИРИМИДИНИЛАМИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ CDK2

Настоящая заявка испрашивает преимущество приоритета по предварительной заявке США. Appl. № 62/886,735, поданной 14 августа 2019 года, которая включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Настоящая заявка содержит перечень последовательностей, который был подан в электронном виде в формате ASCII и полностью включен в данный документ посредством ссылки. Упомянутая копия ASCII, созданная 12 августа 2020 г., называется 20443-0628WO1_SEQ.txt и имеет размер 16 килобайт.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данная заявка относится к соединениям имидазолилпиримидиниламина, которые ингибируют циклинзависимую киназу 2 (CDK2) и полезны для лечения рака.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Циклин-зависимые киназы («CDK») представляют собой семейство серин/треониновых киназ. Гетеродимеризованные с регуляторными субъединицами, известными как циклины, CDK становятся полностью активированными и регулируют ключевые клеточные процессы, включая прогрессию клеточного цикла и деление клеток (Morgan, D. O., *Annu Rev Cell Dev Biol*, 1997. 13: 261-91). Неконтролируемая пролиферация является отличительной чертой раковых клеток. Нарушение регуляции активности CDK связано с аномальной регуляцией клеточного цикла и обнаруживается практически при всех формах рака человека (Sherr, C.J., *Science*, 1996. 274(5293): 1672-7).

CDK2 представляет особый интерес, поскольку нарушение регуляции активности CDK2 часто происходит при различных видах рака человека. CDK2 играет решающую роль в обеспечении перехода G1/S и прогрессии фазы S. В комплексе с циклином E (CCNE) CDK2 фосфорилирует представителей семейства карманных белков ретинобластомы (p107, p130, pRb), что приводит к дерепрессии факторов транскрипции E2F, экспрессии генов, связанных с переходом G1/S, и переходу из фазы G1 в фазу S (Henley, S.A. и F.A. Dick, *Cell Div*, 2012, 7(1): p. 10). Это, в свою очередь, делает возможным активацию CDK2/циклина A, который фосфорилирует эндогенные субстраты, обеспечивающие синтез ДНК, репликацию и удвоение центросом (Ekholm, S.V. и S.I. Reed, *Curr Opin Cell Biol*, 2000. 12(6): 676-84). Сообщалось, что путь CDK2 влияет на онкогенез главным образом за счет амплификации и/или сверхэкспрессии CCNE1 и мутаций, которые инактивируют эндогенные ингибиторы CDK2 (например, p27), соответственно (Xu, X., и др., *Biochemistry*, 1999. 38(27): 8713-22).

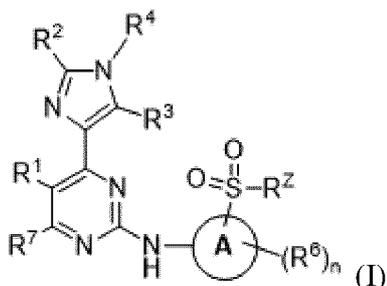
Увеличение числа копий CCNE1 и сверхэкспрессия были выявлены при раке яичников, желудка, эндометрии, молочной железы и других видах рака и были связаны с неблагоприятными исходами при этих опухолях. (Keyomarsi, K., и др., *N Engl J Med*,

2002. 347(20): 1566-75; Nakayama, N., и др., *Cancer*, 2010. 116(11): 2621-34; Au-Yeung, G., и др., *Clin Cancer Res*, 2017. 23(7): 1862-1874; Rosen, D.G., и др., *Cancer*, 2006. 106(9): 1925-32). Сообщается также, что амплификация и/или сверхэкспрессия CCNE1 способствуют устойчивости к трастузумабу при HER2+ раке молочной железы и устойчивости к ингибиторам CDK4/6 при раке молочной железы с положительным рецептором эстрогена (Scaltriti, M., и др., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. 108(9): 3761-6; Herrera-Abreu, M.T., и др., *Cancer Res*, 2016. 76(8): 2301-13). Было показано, что различные подходы, нацеленные на CDK2, вызывают остановку клеточного цикла и ингибирование роста опухоли (Chen, Y.N., и др., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. 96(8): 4325-9; Mendoza, N., и др., *Cancer Res*, 2003. 63(5): 1020-4). Сообщается также, что ингибирование CDK2 восстанавливает чувствительность к лечению трастузумабом резистентных к HER2+ опухолей молочной железы в доклинической модели (Scaltriti, *supra*).

Эти данные дают основание рассматривать CDK2 как потенциальную мишень для разработки новых лекарств от рака, связанного с нарушением регуляции активности CDK2. В последнее десятилетие возрос интерес к разработке селективных ингибиторов CDK. Несмотря на значительные усилия, на сегодняшний день не существует одобренных препаратов, направленных на CDK2 (Cicenas, J., и др., *Cancers (Basel)*, 2014. 6(4): p. 2224-42). Следовательно, остается необходимость открытия ингибиторов CDK, обладающих новыми профилями активности, в частности тех, которые нацелены на CDK2. Эта заявка направлено на эту потребность и другие.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится, среди прочего, к соединениям формулы (I):



или его фармацевтически приемлемым солям, где составные элементы определены в данном документе.

В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие описанное в данном документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

В настоящем изобретении также предложены способы ингибирования CDK2, включающие приведение CDK2 в контакт с описанным здесь соединением или его фармацевтически приемлемой солью.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способам ингибирования CDK2 у пациента, включающим введение пациенту описанного в данном документе

соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении также предложены способы лечения заболевания или расстройства, связанного с CDK2 у пациента, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении также предложены способы лечения субъекта-человека, имеющего заболевание или расстройство, связанное с циклин-зависимой киназой 2 (CDK2), включающие введение субъекту соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, при этом у субъекта предварительно определено, что он: (i) (a) имеет нуклеотидную последовательность, кодирующую белок p16, включающую аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1; и/или (b) имеет ген ингибитора циклинзависимой киназы 2A (CDKN2A), в котором отсутствует одна или несколько инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновой кислоты; (ii) (a) имеет амплификацию гена циклина E1 (CCNE1); и/или (b) имеет уровень экспрессии CCNE1 в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1.

В настоящем изобретении дополнительно предложены способы лечения субъекта-человека, страдающего заболеванием или расстройством, связанным с циклинзависимой киназой 2 (CDK2), включающие: (i) идентификацию в биологическом образце, полученном от субъекта-человека: (a) нуклеотидной последовательности кодирующий белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1; и/или (b) ген ингибитора циклинзависимой киназы 2A (CDKN2A), в котором отсутствует одна или несколько инактивирующих замен нуклеиновой кислоты; (ii) идентификацию в биологическом образце, полученном от субъекта-человека: (a) амплификации гена циклина E1 (CCNE1); и/или (b) уровня экспрессии CCNE1 выше контрольного уровня экспрессии CCNE1; и (iii) введение описанного в данном документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли субъекту-человеку.

В настоящем изобретении также предложены способы оценки реакции субъекта-человека, имеющего заболевание или расстройство, связанное с циклин-зависимой киназой 2 (CDK2), на соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, включающие: (a) введение соединения или соли субъекту-человеку, при этом у субъекта-человека ранее была определена амплификация гена циклина E1 (CCNE1) и/или уровень экспрессии CCNE1, превышающий контрольный уровень экспрессии CCNE1; (b) измерения в биологическом образце, полученном от субъекта после введения на стадии (a), уровня фосфорилирования белка ретинобластомы (Rb) по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, причем пониженный уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, по сравнению с контрольным уровнем фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, является показателем

того, что субъект-человек реагирует на соединение или соль.

В настоящем изобретении также предложено соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

В настоящем изобретении также предложено применение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1А-1В: Характеристика линий клеток яичников и эндометрия. Фиг. 1А: Клеточные линии, использованные для исследования, включали четыре клеточные линии с амплификацией *CCNE1* и три клеточные линии без амплификации *CCNE1*. Указаны номера копий амплификации *CCNE1*. Фиг. 1В: Экспрессию *CCNE1* определяли вестерн-блоттингом в указанных клеточных линиях. Этот блот показывает клеточные линии с усилением функции *CCNE1* по количеству копий ($CN > 2$), экспрессирующие более высокие уровни белка *CCNE1* по сравнению с клеточными линиями с нейтральной копией или потерей функции гена ($CN \leq 2$). *GAPDH* использовали как контроль загрузки. Без амплификации, отсутствие амплификации; амплификация, амплификация.

Фиг. 2А-2В: опосредованный миРНК нокдаун *CDK2* ингибирует пролиферацию в *CCNE1*-амплифицированных линиях клеток. Фиг. 2А: *CCNE1*-амплифицированные клетки *Fu-ov1* (сверху) и *KLE* (снизу), собирали и подвергали анализу клеточного цикла через 72 часа после трансфекции либо скремблированными миРНК («Ctl»), либо миРНК *CDK2*. Распределение фаз клеточного цикла оценивали с помощью FACS. Показаны репрезентативные изображения трех отдельных экспериментов. Фиг. 2В: Нокдаун *CDK2* был подтвержден вестерн-блоттингом после трансфекции миРНК *CDK2*. *GAPDH* использовали в качестве контроля загрузки.

Фиг. 3А-3В: Нокдаун *CDK2* не ингибирует пролиферацию в *CCNE1*-неамплифицированных линиях. Фиг. 3А: *CCNE1*-неамплифицированные клетки *COV504* и *Igrov1* собирали и подвергали анализу клеточного цикла через 72 часа после трансфекции миРНК Ctl и миРНК *CDK2*. Распределение фаз клеточного цикла оценивали с помощью FACS. Показаны репрезентативные изображения трех отдельных экспериментов. Фиг. 3В: Нокдаун *CDK2* был подтвержден вестерн-блоттингом после трансфекции миРНК *CDK2*. *GAPDH* использовали в качестве контроля загрузки.

Фиг. 4: Нокдаун *CDK2* с помощью миРНК подавляет пролиферацию в *CCNE1*-амплифицированных линиях раковых клеток человека, но не в *CCNE1*-неамплифицированных линиях раковых клеток человека. Процент клеток в S-фазе через 3 дня после трансфекции миРНК *CDK2* по сравнению с миРНК Ctl. Распределение фаз клеточного цикла оценивали с помощью FACS. Средние значения представляют три независимых эксперимента на четырех *CCNE1*-амплифицированных линиях клеток и трех *CCNE1*-неамплифицированных линиях клеток.

Фиг. 5: Лечение палбоциклибом вызывает дозозависимое ингибирование пролиферации в CCNE1-неамплифицированных линиях клеток, но не в CCNE1-амплифицированных линиях клеток. Анализ клеточного цикла CCNE1-неамплифицированной клеточной линии COV504 (вверху) и CCNE1-амплифицированных клеток OVCAR3 (внизу) после обработки палбоциклибом в течение 16 часов. Распределение фаз клеточного цикла оценивали с помощью FACS.

Фиг. 6: Лечение палбоциклибом избирательно подавляет пролиферацию в CCNE1-неамплифицированных линиях раковых клеток. Процент клеток в S-фазе после 16 часов приема палбоциклиба с указанными дозами по сравнению с ДМСО.

Фиг. 7А-7В: Нокдаун CDK2 миРНК блокирует фосфорилирование RB по S780 в CCNE1-амплифицированных клетках, но не в CCNE1-неамплифицированных клетках яичников. Фиг. 7А: Четыре CCNE1-амплифицированные линии клеток, клетки COV318, Fu-OV1, OVCAR3 и KLE, трансфицировали миРНК CDK2 в течение 72 часов. Фиг. 7В: Три CCNE1-неамплифицированные линии клеток, COV504, OV56 и Igrov1, трансфицировали миРНК CDK2 в течение 72 часов. Суммарные белки экстрагировали из клеток, трансфицированных миРНК CDK2 или Ctl миРНК, и подвергали вестерн-блоттингу. GAPDH использовали в качестве контроля нагрузки.

Фиг. 8А-8В: Палбоциклиб блокирует фосфорилирование RB по S780 в CCNE1-неамплифицированных, но не в CCNE1-амплифицированных клетках яичников. Фиг. 8А: Клетки CCNE1 Amp OVCAR3 и COV318 обрабатывали палбоциклибом в различных концентрациях, как указано, в течение 1 или 15 часов. Фиг. 8В: CCNE1-неамплифицированные клетки COV504 и OV56 обрабатывали палбоциклибом в различных концентрациях, как указано, в течение 1 или 15 часов. Суммарные белки экстрагировали из клеток, обработанных палбоциклибом или ДМСО (контроль), и подвергали вестерн-блоттингу. p-RB, фосфорилированный белок ретинобластомы. GAPDH использовали в качестве контроля нагрузки.

Фиг. 9А-9В: Деградация CDK2 под действием dTAG снижает фосфорилирование RB по S780. Фиг. 9А: Химическая структура dTAG. Фиг. 9В: Расщепление CDK2-FKBP12 (F36V) обработкой CDK2-dTAG в течение 14 часов ингибировало фосфорилирование RB по S780 в клетках OVCAR3, нокаутированных по CDK2 (справа, Cas9+, CDK2-FKBP12(F36V)-HA+, CDK2-gPHK), но не в клетках OVCAR3 с эндогенным CDK2 (слева, Cas9+, CDK2-FKBP12(F36V)-HA+, Ctl-gPHK).

Фиг. 10А-10В: клеточный анализ HTRF p-RB S780 для идентификации ингибиторов CDK2. Фиг. 10А: IC₅₀ в анализе биохимической киназной активности CDK2. Фиг. 10В: Анализ реакции на концентрацию эталонных соединений, протестированных в клеточном анализе p-RB S780 HTRF. HTRF, гомогенная флуоресценция с временным разрешением. IC₅₀ из клеточного анализа HTRF коррелирует с IC₅₀ в ферментативном анализе CDK2.

Фиг. 11: Биоинформатический анализ набора данных CCLE показывает, что чувствительность к ингибированию CDK2 в CCNE1-амплифицированных линиях клеток зависит от функционального p16. Фиг. 11 показано состояние p16 в линиях клеток,

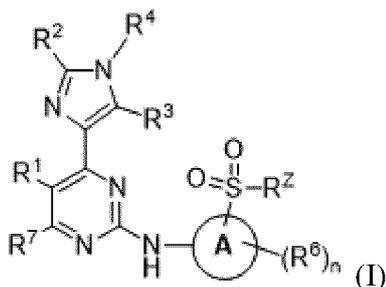
чувствительных относительно нечувствительных к CDK2. CCLE: Энциклопедия линии раковых клеток Broad Institute (см. Barretina, ниже).

Фиг. 12A-12B: CCNE1-амплифицированные клетки с дисфункциональным p16, не реагируют на ингибирование CDK2. Фиг. 12A: Вестерн-блоттинг p16 в трех CCNE1-амплифицированных линиях клеток желудка. Фиг. 12B: Процент клеток в S-фазе через 3 дня после трансфекции миРНК CDK2 по сравнению с миРНК Ctl. Распределение фаз клеточного цикла оценивали с помощью FACS.

Фиг. 13: нокдаун p16 с помощью миРНК отменяет подавление клеточного цикла, вызванное ингибированием CDK2, CCNE1-амплифицированных линиях клеток клетках. Процент клеток в S-фазе после нокдауна p16 и обработки ингибитором CDK2, нормализованный по отношению к клетке с обработкой Ctl миРНК и ДМСО. CCNE1-амплифицированные клетки COV318, трансфицировали либо миРНК Ctl, либо миРНК p16. Через 72 часа после трансфекции клетки обрабатывали 100 нМ ингибитором CDK2, соединением А. Клетки собирали и подвергали анализу клеточного цикла через 16 часов после обработки.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данной заявке предложено, *среди прочего*, соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

Кольцевой фрагмент А представляет собой 4-14-членный гетероциклоалкил, где кольцевой фрагмент А присоединен к группе -NH- формулы (I) при члене кольца насыщенного или частично насыщенного кольца указанного 4-14-членного гетероциклоалкила;

R¹ выбран из H, D, галогена, CN, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₄ алкенила, C₂₋₄ алкинила, OH, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкокси, amino, C₁₋₃ алкиламино, ди(C₁₋₃ алкил)амино, циано-C₁₋₄ алкила, HO-C₁₋₄ алкила, C₁₋₃ алкокси-C₁₋₄ алкила и C₃₋₄ циклоалкила;

R², R³, и R⁴ определены, как показано в группе (a), группе (b) или группе (c);

группа (a):

R² выбран из H, D, галогена, CN, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₂₋₄ алкенила, C₂₋₄ алкинила, OH, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, amino, C₁₋₃ алкиламино, ди(C₁₋₃ алкил)амино, циано-C₁₋₄ алкила, HO-C₁₋₄ алкила, C₁₋₃ алкокси-C₁₋₄ алкила и C₃₋₄ циклоалкила;

R^3 выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, циано- C_{1-4} алкила, HO- C_{1-4} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила; и

R^4 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

группа (b):

R^2 выбран из H, D, галогена, NO_2 , CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a2} , SR^{a2} , $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, $S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, SF_5 , $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, и $BR^{j2}R^{k2}$; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

R^3 выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, циано- C_{1-4} алкила, HO- C_{1-4} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила; и

R^4 выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, циано- C_{1-4} алкила, HO- C_{1-4} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкила, и C_{3-4} циклоалкила;

группа (c):

R^2 выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, циано- C_{1-4} алкила, HO- C_{1-4} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкила и C_{3-4}

циклоалкила; и

R^3 и R^4 , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{a2} , R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно, замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

или любые R^{c2} и R^{d2} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

каждый R^{b2} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

каждый R^{e2} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10 членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f2} и R^{g2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h2} и R^{i2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10 членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j2} и R^{k2} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j2} и R^{k2} , присоединенные к одному и тому же атому B, вместе с атомом

В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(=NR^{e21})R^{b21}$, $C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$, $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$, $OS(O)_2R^{b21}$, $S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$, SF_5 , $P(O)R^{f21}R^{g21}$, $OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$, $P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$, и $BR^{j21}R^{k21}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

каждый R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно, замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

или любые R^{c21} и R^{d21} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

каждый R^{b21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

каждый R^{e21} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-

членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 6-10-членного арил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила;

каждый R^{f21} и R^{g21} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 6-10-членного арил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила;

каждый R^{h21} и Rⁱ²¹ независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 6-10-членного арил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила;

каждый R^{j21} и R^{k21} независимо выбран из OH, C₁₋₆ алкокси и C₁₋₆ галогеналкокси;

или любой R^{j21} и R^{k21}, присоединенные к тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

каждый R^{2B} независимо выбран из D, галогена, CN, NO₂, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила, 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, OR^{a22}, SR^{a22}, NHOR^{a22}, C(O)R^{b22}, C(O)NR^{c22}R^{d22}, C(O)NR^{c22}(OR^{a22}), C(O)OR^{a22}, OC(O)R^{b22}, OC(O)NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}C(O)R^{b22}, NR^{c22}C(O)OR^{a22}, NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}, C(=NR^{e22})R^{b22}, C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}, NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}S(O)R^{b22}, NR^{c22}S(O)₂R^{b22}, NR^{c22}S(O)(=NR^{e22})R^{b22}, NR^{c22}S(O)₂NR^{c22}R^{d22}, S(O)R^{b22}, S(O)NR^{c22}R^{d22}, S(O)₂R^{b22}, S(O)₂NR^{c22}R^{d22}, OS(O)(=NR^{e22})R^{b22}, OS(O)₂R^{b22}, S(O)(=NR^{e22})R^{b22}, SF₅, P(O)R^{f22}R^{g22}, OP(O)(OR^{h22})(ORⁱ²²), P(O)(OR^{h22})(ORⁱ²²), и BR^{j22}R^{k22}, причем указанные C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₇ циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, фенил-C₁₋₄ алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил и 5-6-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2C};

каждый R^{a22}, R^{c22} и R^{d22} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, причем указанные C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₇ циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, фенил-C₁₋₄ алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил и 5-6-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил,

каждый необязательно, замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2C} ;
или любые R^{c22} и R^{d22} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2C} ;

каждый R^{b22} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2C} ;

каждый R^{e22} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f22} и R^{g22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h22} и R^{i22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j22} и R^{k22} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;
или любой R^{j22} и R^{k22} ; присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{2C} независимо выбран из D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a23} , SR^{a23} , $NHOR^{a23}$, $C(O)R^{b23}$, $C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $C(O)NR^{c23}(OR^{a23})$, $C(O)OR^{a23}$, $OC(O)R^{b23}$, $OC(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(O)R^{b23}$, $NR^{c23}C(O)OR^{a23}$, $NR^{c23}C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $C(=NR^{e23})R^{b23}$, $C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(=NR^{e23})R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}S(O)R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)_2R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)(=NR^{e23})R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)R^{b23}$, $S(O)NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)_2R^{b23}$, $S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$, $OS(O)(=NR^{e23})R^{b23}$, $OS(O)_2R^{b23}$, $S(O)(=NR^{e23})R^{b23}$, SF_5 , $P(O)R^{f23}R^{g23}$, $OP(O)(OR^{h23})(OR^{i23})$, $P(O)(OR^{h23})(OR^{i23})$, и $BR^{j23}R^{k23}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6}

алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G :

каждый R^{a23} , R^{c23} и R^{d23} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно, замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

или любые R^{e23} и R^{d23} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{b23} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{e23} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f23} и R^{g23} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h23} и R^{i23} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j23} и R^{k23} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j23} и R^{k23} , присоединенные к тому же атому B, вместе с атомом B, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a4} , R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

или любые R^{c4} и R^{d4} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{b4} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{e4} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{4A} независимо выбран из D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a41} , SR^{a41} , $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)NR^{c41}(OR^{a41})$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(=NR^{e41})R^{b41}$, $C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)R^{b41}$, $S(O)NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}$, $OS(O)_2R^{b41}$, $S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$, SF_5 , $P(O)R^{f41}R^{g41}$, $OP(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$, $P(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$, и $BR^{j41}R^{k41}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

или любые R^{c41} и R^{d41} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{e41} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f41} и R^{g41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h41} и R^{i41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j41} и R^{k41} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j41} и R^{k41} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{4B} независимо выбран из D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила,

C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a42} , SR^{a42} , $NHOR^{a42}$, $C(O)R^{b42}$, $C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(O)NR^{c42}(OR^{a42})$, $C(O)OR^{a42}$, $OC(O)R^{b42}$, $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(=NR^{e42})R^{b42}$, $C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}S(O)R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)R^{b42}$, $S(O)NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)_2R^{b42}$, $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $OS(O)(=NR^{e42})R^{b42}$, $OS(O)_2R^{b42}$, $S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$, SF_5 , $P(O)R^{f42}R^{g42}$, $OP(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$, $P(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$, и $BR^{j42}R^{k42}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

или любые R^{c42} и R^{d42} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{b42} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{e42} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f42} и R^{g42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного

гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h42} и R^{i42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j42} и R^{k42} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j42} и R^{k42} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{4C} независимо выбран из D, галогена, CN, NO₂, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a43} , SR^{a43} , $NHOR^{a43}$, $C(O)R^{b43}$, $C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(O)NR^{c43}(OR^{a43})$, $C(O)OR^{a43}$, $OC(O)R^{b43}$, $OC(O)NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(O)R^{b43}$, $NR^{c43}C(O)OR^{a43}$, $NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(=NR^{e43})R^{b43}$, $C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}$, $NR^{c43}S(O)R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$, $NR^{c43}S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$, $S(O)R^{b43}$, $S(O)NR^{c43}R^{d43}$, $S(O)_2R^{b43}$, $S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$, $OS(O)(=NR^{e43})R^{b43}$, $OS(O)_2R^{b43}$, $S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$, SF₅, P(O)R^{f43}R^{g43}, OP(O)(OR^{h43})(ORⁱ⁴³), P(O)(OR^{h43})(ORⁱ⁴³), и BR^{j43}R^{k43}, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G;

каждый R^{a43} , R^{c43} и R^{d43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G;

или любые R^{c43} и R^{d43} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G;

каждый R^{b43} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного

гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{e43} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f43} и R^{g43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h43} и R^{i43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j43} и R^{k43} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j43} и R^{k43} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

R^Z выбран из R^5 и NR^5R^{5Z} ;

R^5 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

R^{5Z} выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

или, в альтернативном варианте R^5 и R^{5Z} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

каждый R^{5A} независимо выбран из H, D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a51} , SR^{a51} , $NHOR^{a51}$, $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)NR^{c51}(OR^{a51})$,

$C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$,
 $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(=NR^{e51})R^{b51}$, $C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$,
 $NR^{c51}C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(=NR^{e51})R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)R^{b51}$,
 $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)R^{b51}$, $S(O)NR^{c51}R^{d51}$,
 $S(O)_2R^{b51}$, $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $OS(O)(=NR^{e51})R^{b51}$, $OS(O)_2R^{b51}$, $S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$, SF_5 ,
 $P(O)R^{f51}R^{g51}$, $OP(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$, $P(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$, и $BR^{j51}R^{k51}$, причем указанные C_{1-6}
 алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил,
 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-
 10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный
 гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо
 выбранными заместителями R^{5B} ;

каждый R^{a51} , R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила,
 C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного
 гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-
 членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного
 гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6}
 галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-
 членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-
 членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил каждый,
 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B} ;

или, любой R^{c51} и R^{d51} присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с
 атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членную гетероциклоалкильную
 группу, причем 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2,
 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B} ;

каждый R^{b51} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила,
 C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила,
 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила,
 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила,
 каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными
 заместителями R^{5B} ;

каждый R^{e51} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6}
 галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, C_{3-10}
 циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного
 гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного
 гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f51} и R^{g51} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6}
 галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-
 членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10}
 циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-
 C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h51} и R^{i51} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j51} и R^{k51} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j51} и R^{k51} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{5B} независимо выбран из H, D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a52} , SR^{a52} , $NHOR^{a52}$, $C(O)R^{b52}$, $C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $C(O)NR^{c52}(OR^{a52})$, $C(O)OR^{a52}$, $OC(O)R^{b52}$, $OC(O)NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}C(O)R^{b52}$, $NR^{c52}C(O)OR^{a52}$, $NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $C(=NR^{e52})R^{b52}$, $C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}C(=NR^{e52})R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)NR^{c52}R^{d52}$, $NR^{c52}S(O)R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)(=NR^{e52})R^{b52}$, $NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$, $S(O)R^{b52}$, $S(O)NR^{c52}R^{d52}$, $S(O)_2R^{b52}$, $S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$, $OS(O)(=NR^{e52})R^{b52}$, $OS(O)_2R^{b52}$, $S(O)(=NR^{e52})R^{b52}$, SF_5 , $P(O)R^{f52}R^{g52}$, $OP(O)(OR^{h52})(OR^{i52})$, $P(O)(OR^{h52})(OR^{i52})$, и $BR^{j52}R^{k52}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5C} ;

каждый R^{a52} , R^{c52} и R^{d52} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5C} ;

или, любой R^{c52} и R^{d52} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5C} ;

каждый R^{b52} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного

гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5C} ;

каждый R^{e52} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f52} и R^{g52} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h52} и R^{i52} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j52} и R^{k52} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j52} и R^{k52} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{5C} независимо выбран из H, D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a53} , SR^{a53} , $NHOR^{a53}$, $C(O)R^{b53}$, $C(O)NR^{c53}R^{d53}$, $C(O)NR^{c53}(OR^{a53})$, $C(O)OR^{a53}$, $OC(O)R^{b53}$, $OC(O)NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}C(O)R^{b53}$, $NR^{c53}C(O)OR^{a53}$, $NR^{c53}C(O)NR^{c53}R^{d53}$, $C(=NR^{e53})R^{b53}$, $C(=NR^{e53})NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}C(=NR^{e53})NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}C(=NR^{e53})R^{b53}$, $NR^{c53}S(O)NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}S(O)R^{b53}$, $NR^{c53}S(O)_2R^{b53}$, $NR^{c53}S(O)(=NR^{e53})R^{b53}$, $NR^{c53}S(O)_2NR^{c53}R^{d53}$, $S(O)R^{b53}$, $S(O)NR^{c53}R^{d53}$, $S(O)_2R^{b53}$, $S(O)_2NR^{c53}R^{d53}$, $OS(O)(=NR^{e53})R^{b53}$, $OS(O)_2R^{b53}$, $S(O)(=NR^{e53})R^{b53}$, SF_5 , $P(O)R^{f53}R^{g53}$, $OP(O)(OR^{h53})(OR^{i53})$, $P(O)(OR^{h53})(OR^{i53})$, и $BR^{j53}R^{k53}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{a53} , R^{c53} и R^{d53} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные

C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

или любой R^{e53} и R^{d53} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4, независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{b53} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{e53} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f53} и R^{g53} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h53} и R^{i53} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j53} и R^{k53} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j53} и R^{k53} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^6 независимо выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, циано- C_{1-4} алкила, HO- C_{1-4} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила;

R^7 выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, циано- C_{1-4} алкила, HO- C_{1-4} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила; и

каждый R^G независимо выбран из OH, NO₂, CN, галогена, C₁₋₃ алкила, C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила, C₁₋₃ галогеналкила, циано-C₁₋₃ алкила, HO-C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси-C₁₋₃ алкила, C₃₋₇ циклоалкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкокси, амина, C₁₋₃ алкиламино, ди(C₁₋₃ алкил)амино, тио, C₁₋₃ алкилтио, C₁₋₃ алкилсульфинила, C₁₋₃ алкилсульфонила, карбамила, C₁₋₃ алкилкарбамила, ди(C₁₋₃ алкил)карбамила, карбокси, C₁₋₃ алкилкарбонила, C₁₋₃ алкоксикарбонила, C₁₋₃ алкилкарбонилокси, C₁₋₃ алкилкарбониламино, C₁₋₃ алкоксикарбониламино, C₁₋₃ алкиламинокарбонилокси, C₁₋₃ алкилсульфониламино, аминосульфонила, C₁₋₃ алкиламиносульфонила, ди(C₁₋₃ алкил)аминосульфонила, аминосульфониламино, C₁₋₃ алкиламиносульфониламино, ди(C₁₋₃ алкил)аминосульфониламино, аминокарбониламино, C₁₋₃ алкиламинокарбониламино и ди(C₁₋₃ алкил)аминокарбониламино.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H, галоген, CN, C₁₋₃ алкил или C₁₋₃ галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой F, Cl, Br, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, или CH₂CHF₂.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CN или C₁₋₃ галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой CN или CF₃.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CF₃.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой CN.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген, CN или C₁₋₃ галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой Cl, CN или CF₃.

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H, галоген, CN, C₁₋₂ алкил или C₁₋₂ галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H, галоген или CN.

В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления кольцевой фрагмент **A** представляет собой 4-10-членный гетероциклоалкил, причем указанный гетероциклоалкил не содержит ароматического кольца.

В некоторых вариантах осуществления, кольцевой фрагмент **A** представляет собой моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления кольцевой фрагмент **A** представляет собой азетидиновое кольцо, пирролидиновое кольцо, пиперидиновое кольцо или азепановое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления кольцевой фрагмент **A** представляет собой азетидин-3-ил, пиперидин-3-ил или пиперидин-4-ил.

В некоторых вариантах осуществления, кольцевой фрагмент **A** представляет собой пиперидин-4-ил.

В некоторых вариантах осуществления n равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления n равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления n равно 0.

В некоторых вариантах осуществления R^6 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-3} алкил или C_{1-3} галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 выбран из H, галогена или C_{1-3} галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 независимо представляет собой H, галоген или метил.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 представляет собой H, F или CH_3 .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 представляет собой F или CH_3 .

В некоторых вариантах осуществления R^Z представляет собой NR^5R^{5Z} .

В некоторых вариантах осуществления R^{5Z} представляет собой H или метил.

В некоторых вариантах осуществления R^Z представляет собой R^5 .

В некоторых вариантах осуществления R^Z представляет собой $N(CH_3)_2$, $NH(CH_3)$ или NH (циклопропил).

В некоторых вариантах осуществления R^5 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{5A} .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^5 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{5A} .

В некоторых вариантах осуществления R^5 выбран из C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила и 5-6-членного гетероарила; причем, указанные C_{1-3} алкил, C_{3-7} циклоалкил и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{5A} .

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой метил, циклопропил или имидазол, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{5A} .

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой метил, циклопропил или 2-метилимидазол-4-ил.

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, имидазол, пиразол, тиазол, изотиазол, оксазол, изоксазол, триазол, оксадиазол, тиadiaзол, пиридин, пиримидин, пиразин или пиридазин, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{5A} .

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой метил, этил, циклопропил, имидазол, пиразол, пиридин и пиримидин, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{5A} .

В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой метил, этил, циклопропил, имидазол-4-ил, пиразол-3-ил, пиразол-4-ил, пиридин-2-ил или пиримидин-4-ил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{5A} .

В некоторых вариантах осуществления:

каждый R^{5A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a51} , SR^{a51} , $NHOR^{a51}$, $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$, $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)_2R^{b51}$, и $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно, замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B} ;

каждый R^{a51} , R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B} ;

каждый R^{b51} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B} ;

каждый R^{5B} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила,

5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила, 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, OR^{a52}, SR^{a52}, NHOR^{a52}, C(O)R^{b52}, C(O)NR^{c52}R^{d52}, C(O)OR^{a52}, OC(O)R^{b52}, OC(O)NR^{c52}R^{d52}, NR^{c52}R^{d52}, NR^{c52}C(O)R^{b52}, NR^{c52}C(O)OR^{a52}, NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}, NR^{c52}S(O)₂R^{b52}, NR^{c52}S(O)₂NR^{c52}R^{d52}, S(O)₂R^{b52}, и S(O)₂NR^{c52}R^{d52}, причем указанные C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₇ циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, фенил-C₁₋₄ алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил и 5-6-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5C};

каждый R^{a52}, R^{c52} и R^{d52} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, причем указанные C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₇ циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, фенил-C₁₋₄ алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил и 5-6-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5C};

каждый R^{b52} независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5C}; и

каждый R^{5C} независимо выбран из H, галогена, CN, OH, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкокси, amino, C₁₋₃ алкиламино и ди(C₁₋₃ алкил)амино.

В некоторых вариантах осуществления:

каждый R^{5A} независимо выбран из H, галогена, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила, 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, OR^{a51}, SR^{a51}, NHOR^{a51}, C(O)R^{b51}, C(O)NR^{c51}R^{d51}, C(O)OR^{a51}, OC(O)R^{b51}, OC(O)NR^{c51}R^{d51}, NR^{c51}R^{d51}, NR^{c51}C(O)R^{b51}, NR^{c51}C(O)OR^{a51}, NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}, NR^{c51}S(O)₂R^{b51}, NR^{c51}S(O)₂NR^{c51}R^{d51}, S(O)₂R^{b51}, и S(O)₂NR^{c51}R^{d51}, причем указанные C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₇ циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, фенил-C₁₋₄ алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил и 5-6-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{5B};

каждый R^{a51}, R^{c51}, и R^{d51} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, причем указанные C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₇

циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, фенил-C₁₋₄ алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил и 5-6-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{5B};

каждый R^{b51} независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, которые каждый необязательно замещены 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{5B}; и

каждый R^{5B} независимо выбран из H, галогена, CN, OH, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкокси, amino, C₁₋₃ алкиламино и ди(C₁₋₃ алкил)амино.

В некоторых вариантах осуществления:

Каждый R^{5A} независимо выбран из H, галогена, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₄ циклоалкила, OR^{a51}, и NR^{c51}R^{d51}, причем, указанные C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил и C₃₋₄ циклоалкил каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{5B};

каждый R^{a51}, R^{c51}, и R^{d51} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

и

каждый R^{5B} независимо выбран из H, галогена, CN, OH, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкокси, amino, C₁₋₃ алкиламино и ди(C₁₋₃ алкил)амино.

В некоторых вариантах осуществления:

каждый R^{5A} независимо выбран из H, галогена, CN, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, и NR^{c51}R^{d51}; и

каждый R^{c51} и R^{d51} независимо, выбран из H и C₁₋₃ алкила.

В некоторых вариантах осуществления, каждый R^{5A} независимо выбран из CH₃ и NH₂.

В некоторых вариантах осуществления R², R³, и R⁴ определяются как в Группе (a).

В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H, галоген, CN, C₁₋₃ алкил или C₁₋₃ галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H, F, Cl, Br, CN, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ или CH₂CHF₂.

В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H, F, Cl, Br, CN или CH₃.

В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H, галоген, CN, C₁₋₃ алкил или C₁₋₃ галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления R³ представляет собой H, Cl, Br, CN или CH₃.

В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой H, галоген, CN, C₁₋₄

алкил, C_{1-4} галогеналкил, циано- C_{1-4} алкил, HO- C_{1-4} алкил или C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил или HO- C_{1-4} алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H, Cl, метил или изобутил, причем, указанные метил или изобутил каждый необязательно замещены 1 OH группой.

В некоторых вариантах осуществления, R^4 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила; причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила и 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила и C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил и C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из H, метила, 2,2-дифторэтила, 2,2,2-трифторэтила, изобутила, циклопропилметила, фенила, пиридинила и тетрагидропирана; причем, указанные метил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, изобутил, циклопропилметил, фенил, пиридинил и тетрагидропиран каждый необязательно замещены 1 или 2 заместителями R^{4A} , независимо выбранными из F, Cl, CN, OH, CH_3 , CF_3 , CH_3NHCH_2 , $CH_3C(O)NH$, NH_2 и $CNCH_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, 4-9-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-9-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил,

фенил, 4-9-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-9-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещены 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, 4-9-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-9-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, фенил, 4-9-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-9-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещены 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, тетрагидропиранила, пиридила, пиразолила, изобензофуран-1(3H)-она и циклопропилметила, где указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, фенил, тетрагидропиранил, пиридил, пиразолил, изобензофуран-1(3H)-он и циклопропилметил каждый необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

В некоторых вариантах осуществления:

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a41} , SR^{a41} , $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, и $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно, замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного

гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{4B} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a42} , SR^{a42} , $NHOR^{a42}$, $C(O)R^{b42}$, $C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(O)OR^{a42}$, $OC(O)R^{b42}$, $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)_2R^{b42}$, и $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{b42} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ; и

каждый R^{4C} независимо выбран из H, галогена, CN, OH, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино.

В некоторых вариантах осуществления:

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a41} , SR^{a41} , $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, и $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} , и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, которые каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ; и

каждый R^{4B} независимо выбран из H, галогена, CN, OH, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино.

В некоторых вариантах осуществления:

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a41} , SR^{a41} , $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, и $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4} циклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, причем, указанные C_{1-6} алкил и C_{1-6} галогеналкил необязательно замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, которые каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ; и

каждый R^{4B} независимо выбран из H, галогена, CN, OH, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино.

В некоторых вариантах осуществления каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a41} и $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4} циклоалкил, каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и

каждый R^{4B} независимо выбран из H, галогена, CN, OH, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино.

В некоторых вариантах осуществления:

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a41} , SR^{a41} , $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, и $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, которые, каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{4B} независимо выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a42} , SR^{a42} , $NHOR^{a42}$, $C(O)R^{b42}$, $C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(O)OR^{a42}$, $OC(O)R^{b42}$, $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)_2R^{b42}$, и $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{a42} , R^{c42} , и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7}

циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{b42} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, которые каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C} ; и

каждый R^{4C} независимо выбран из H, D, галогена, CN, OH, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино.

В некоторых вариантах осуществления:

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a41} , $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$ и $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил, и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, и C_{1-6} алкила, причем, указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила, который необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{4B} независимо выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-6} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, OR^{a42} , $NR^{c42}R^{d42}$ и $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, причем указанные C_{1-6} алкил и 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила и C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил и C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{b42} независимо выбран из C_{1-6} алкила, который необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C} ; и

каждый R^{4C} независимо выбран из D, CN, OH и C_{1-3} алкила.

В некоторых вариантах осуществления (Вариант осуществления А):

n равен 0, 1 или 2;

кольцевой фрагмент **A** представляет собой азетидиновое кольцо, пирролидиновое кольцо, пиперидиновое кольцо или азепановое кольцо;

R^1 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-3} алкил или C_{1-3} галогеналкил;

R^2 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, циано- C_{1-4} алкил, HO- C_{1-4} алкил или C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкил;

R^3 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-3} алкил или C_{1-3} галогеналкил;

R^4 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила; причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a41} , SR^{a41} , $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, и $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4} циклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, причем, указанные C_{1-6} алкил и C_{1-6} галогеналкил необязательно замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила, которые каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{4B} независимо выбран из H, галогена, CN, OH, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино;

R^Z представляет собой R^5 ;

R^5 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила; причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

Каждый R^{5A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a51} , и $NR^{c51}R^{d51}$, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4} циклоалкил каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{5B} ;

каждый R^{a51} , R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{5B} независимо выбран из H, галогена, CN, OH, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино;

каждый R^6 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-3} алкил или C_{1-3} галогеналкил; и

R^7 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления (Вариант осуществления В):

n равно 0;

кольцевой фрагмент А представляет собой пиперидиновое кольцо;

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, циано- C_{1-4} алкил, HO- C_{1-4} алкил или C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкил;

R^3 представляет собой H, CN, галоген, CH_3 , или CF_3 ;

R^4 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила и 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила и C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} алкила, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-6-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил и C_{3-6} циклоалкил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, OR^{a41} , $NR^{c41}R^{d41}$ и $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, причем указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1 заместителем R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-3} алкила;

каждый R^{4B} независимо выбран из H, CN, amino, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино;

R^Z представляет собой R^5 ;

R^5 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил или 5-6-членный гетероарил, причем, указанный 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 заместителем R^{5A} ;

каждый R^{5A} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый R^6 представляет собой H; и

R^7 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления (Вариант осуществления С):

n равно 0 или 1;

кольцевой фрагмент А представляет собой пиперидиновое кольцо;

R^1 представляет собой галоген, CN, C_{1-3} алкил или C_{1-3} галогеналкил;

R^2 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или HO- C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-3} алкил или C_{1-3} галогеналкил;

R^4 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, 4-9-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-9-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, фенил, 4-9-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-9-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно

замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a41} , SR^{a41} , $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, и $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, которые каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{4B} независимо выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a42} , SR^{a42} , $NHOR^{a42}$, $C(O)R^{b42}$, $C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(O)OR^{a42}$, $OC(O)R^{b42}$, $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)_2R^{b42}$, и $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a42} , R^{c42} , и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7}

циклоалкил-С₁₋₄ алкил, фенил-С₁₋₄ алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил-С₁₋₄ алкил и 5-6-членный гетероарил-С₁₋₄ алкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C};

каждый R^{b42} независимо выбран из С₁₋₆ алкила, С₁₋₆ галогеналкила, С₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, С₃₋₇ циклоалкил-С₁₋₄ алкила, фенил-С₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-С₁₋₄ алкила и 5-6-членного гетероарил-С₁₋₄ алкила, которые каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C};

каждый R^{4C} независимо выбран из Н, D, галогена, CN, OH, С₁₋₃ алкила, С₁₋₃ галогеналкила, С₁₋₃ алкокси, С₁₋₃ галогеналкокси, амино, С₁₋₃ алкиламино и ди(С₁₋₃ алкил)амино;

R^Z представляет собой NR⁵R^{5Z} или R⁵;

R^{5Z} представляет собой Н или метил;

R⁵ выбран из С₁₋₆ алкила, С₁₋₆ галогеналкила, С₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, С₃₋₇ циклоалкил-С₁₋₄ алкила, фенил-С₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-С₁₋₄ алкила и 5-6-членного гетероарил-С₁₋₄ алкила; причем указанные С₁₋₆ алкил, С₁₋₆ галогеналкил, С₃₋₇ циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, С₃₋₇ циклоалкил-С₁₋₄ алкил, фенил-С₁₋₄ алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил-С₁₋₄ алкил и 5-6-членный гетероарил-С₁₋₄ алкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{5A};

каждый R^{5A} независимо выбран из Н, галогена, CN, С₁₋₃ алкила, С₁₋₃ галогеналкила, и NR^{c51}R^{d51};

каждый R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из Н и С₁₋₃ алкила;

каждый R⁶ независимо представляет собой Н, галоген, С₁₋₃ алкил или С₁₋₃ галогеналкил; и

R⁷ представляет собой Н.

В некоторых вариантах осуществления (Вариант осуществления D):

n равно 0 или 1;

кольцевой фрагмент А представляет собой пиперидиновое кольцо;

R¹ представляет собой галоген, CN, С₁₋₃ алкил или С₁₋₃ галогеналкил;

R² представляет собой Н, галоген, С₁₋₆ алкил, С₁₋₆ галогеналкил или HO-С₁₋₆ алкил;

R³ представляет собой Н, галоген, CN, С₁₋₃ алкил или С₁₋₃ галогеналкил;

R⁴ выбран из Н, С₁₋₆ алкила, С₁₋₆ галогеналкила, фенила, 4-9-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, С₃₋₇ циклоалкил-С₁₋₄ алкила, фенил-С₁₋₄ алкила, 4-9-членного гетероциклоалкил-С₁₋₄ алкила и 5-6-членного гетероарил-С₁₋₄ алкила, причем указанные С₁₋₆ алкил, С₁₋₆ галогеналкил, фенил, 4-9-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, С₃₋₇ циклоалкил-С₁₋₄ алкил, фенил-С₁₋₄ алкил, 4-9-членный гетероциклоалкил-С₁₋₄ алкил и 5-6-членный гетероарил-С₁₋₄ алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{4A} независимо выбран из Н, галогена, CN, С₁₋₆ алкила, С₁₋₆ галогеналкила,

4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a41} , $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$ и $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил, и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, и C_{1-6} алкила, причем, указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила, который необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{4B} независимо выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-6} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, OR^{a42} , $NR^{c42}R^{d42}$ и $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, причем указанные C_{1-6} алкил и 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила и C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил и C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{b42} независимо выбран из C_{1-6} алкила, который необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{4C} независимо выбран из D, CN, OH и C_{1-3} алкила;

R^Z представляет собой NR^5R^{5Z} или R^5 ;

R^{5Z} представляет собой H или метил;

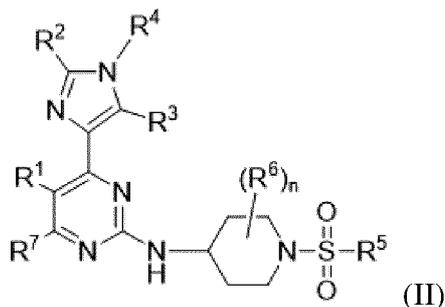
R^5 выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

каждый R^{5A} независимо выбран из CH_3 и NH_2 ;

каждый R^6 выбран из H, галогена или C_{1-3} ; и

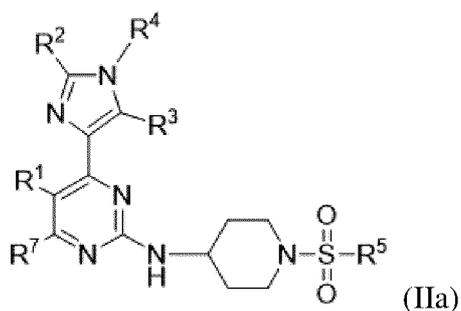
R^7 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (II):



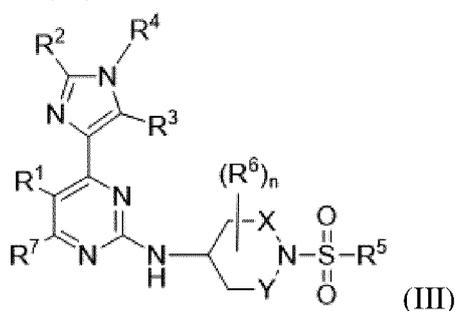
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (IIa):



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (III):

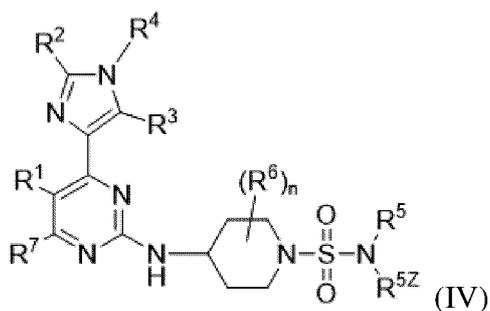


или его фармацевтически приемлемую соль, где:

X представляет собой связь, CH₂ или CH₂CH₂; и

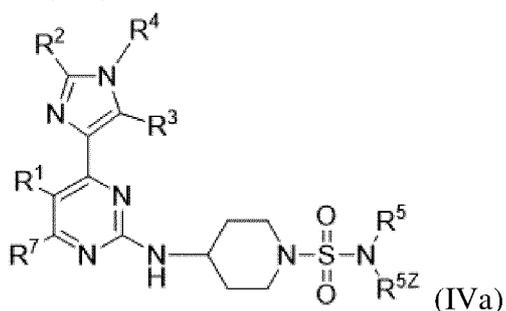
Y представляет собой связь или CH₂.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (IV):



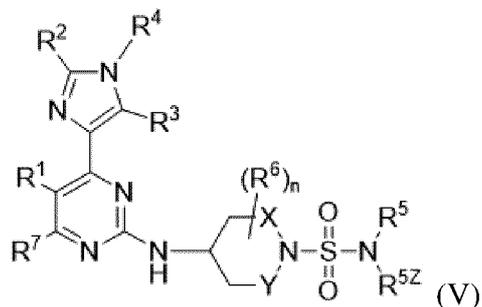
или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (IVa):



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (V):



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

X представляет собой связь, CH_2 или CH_2CH_2 ; и

Y представляет собой связь или CH_2 .

Формулы (I), (II), (IIa), (III), (IV), (IVa) и (V) можно комбинировать с любым из предыдущих вариантов осуществления, более предпочтительно с вариантом осуществления A или вариантом осуществления B, или наиболее предпочтительно с вариантом осуществления C или вариантом осуществления D.

В некоторых вариантах осуществления 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов водорода, присоединенных к атомам углерода заместителей «алкила», «алкенила», «алкинила», «арила», «фенила», «циклоалкила», «гетероциклоалкила» или «гетероарила», или связывающих групп «-C₁₋₄ алкил-» и «алкилен», как описано в данном документе, необязательно заменены атомами дейтерия.

Кроме того, следует понимать, что определенные признаки данного изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предоставлены в комбинации в одном варианте осуществления. Напротив, различные признаки данного изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

В различных местах в данном описании описаны двухвалентные связывающие заместители. Если не указано иное, в частности, предполагается, что каждый двухвалентный связывающий заместитель включает как прямую, так и обратную формы связывающего заместителя. Например, $-\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')$ _n- включает как $-\text{NR}(\text{CR}'\text{R}'')$ _n-, так и $(\text{CR}'\text{R}'')$ _nNR-. Если структура явно требует наличия связывающей группы, переменные Маркуша, перечисленные для этой группы, считаются связывающими группами.

Термин «n-членный», где n представляет собой целое число, обычно описывает количество образующих кольцо атомов в фрагменте, где количество образующих кольцо атомов равно n. Например, пиперидинил является примером 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пиразолил является примером 5-членного гетероарильного кольца, пиридил является примером 6-членного гетероарильного кольца и 1,2,3,4-тетрагидронафталин является примером 10-членной циклоалкильной группы.

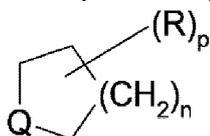
Используемая в данном документе фраза «необязательно замещенный» означает незамещенный или замещенный. Заместители выбирают независимо, и замещение может находиться в любом химически доступном положении. В контексте данного документа термин «замещенный» означает, что атом водорода удален и заменен заместителем. Один двухвалентный заместитель, *например*, оксо, может заменить два атома водорода. Следует понимать, что замещение в данном атоме ограничено валентностью, то есть нормальная валентность указанного атома не превышает, и что замещение приводит к стабильному соединению.

В контексте данного документа термин «независимо выбран из» означает, что каждое появление переменной или заместителя независимо выбирается в каждом случае из применимого списка.

В контексте данного документа фраза «каждая ‘переменная’ независимо выбрана из» означает по существу то же самое, что «в каждом случае ‘переменная’ выбрана из.»

Когда любая переменная (*например*, R^G) встречается более одного раза в любом компоненте или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Так, например, если показано, что группа замещена 1, 2, 3 или 4 R^G , то указанная группа может необязательно быть замещена до четырех групп R^G и R^G в каждом случае выбран независимо от определения R^G .

В некоторых вариантах осуществления, когда необязательно многократный заместитель указан в форме:



тогда следует понимать, что заместитель R может встречаться в кольце p число раз, и R в каждом случае может быть различным фрагментом. Следует понимать, что каждая группа R может замещать любой атом водорода, присоединенный к кольцевому атому, включая один или оба атома водорода $(CH_2)_n$. Кроме того, в приведенном выше примере, если переменная Q будет определена как включающая водороды, например, когда Q обозначается как CH_2 , NH и т. д., любой плавающий заместитель, такой как R в приведенном выше примере, может заменить водород переменной Q , а также водород в любом другом неперемещенном компоненте кольца.

В определениях термин « C_{n-m} » указывает диапазон, который включает конечные точки, где n и m являются целыми числами и указывают количество атомов углерода. Примеры включают C_{1-3} , C_{1-4} , C_{1-6} и т.п.

В контексте данного документа термин « C_{n-m} алкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенному углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной, имеющей от n до m атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, химические группы, такие как метил (Me), этил (Et), *n*-пропил (*n*- Pr), изопропил (*i*- Pr), *n*-бутил, *трет*-

бутил, изобутил, *втор*-бутил; высшие гомологи, такие как 2-метил-1-бутил, *n*-пентил, 3-пентил, *n*-гексил, 1,2,2-триметилпропил и т.п. В некоторых вариантах осуществления, алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} алкенил» относится к алкильной группе, имеющей одну или более двойных углерод-углеродных связей и имеющей от *n* до *m* атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этенил, *n*-пропенил, изопропенил, *n*-бутенил, *втор*-бутенил и т.п. В некоторых вариантах осуществления алкенильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} алкинил» относится к алкильной группе, имеющей одну или более тройных углерод-углеродных связей и имеющей от *n* до *m* атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления, алкинильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода. В контексте данного документа термин «C_{n-m} алкокси», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -O-алкил, в которой алкильная группа имеет от *n* до *m* атомов углерода. Примеры алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси (например, *n*-пропокси и изопропокси), бутокси (например, *n*-бутокси и *трет*-бутокси) и т.п. В некоторых вариантах осуществления, алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «амино» относится к группе формулы -NH₂.

В контексте данного документа, термин «арил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к ароматической углеводородной группе, которая может быть моноциклической или полициклической (*например*, имеющей 2 конденсированных кольца). Термин «C_{n-m} арил» относится к арильной группе, имеющей от *n* до *m* атомов углерода в кольце. Арильные группы включают, *например*, фенил, нафтил, антраценил, фенантренил, инданил, инденил и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления, арильная группа содержит 6 до 14 или от 6 до 10 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, арильная группа представляет собой фенил или нафтил. В некоторых вариантах осуществления, арил представляет собой фенил.

В контексте данного документа термин «галоген» относится к F, Cl, Br или I. В некоторых вариантах осуществления, галоген представляет собой F, Cl или Br. В некоторых вариантах осуществления, галоген представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления, галоген представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления, галоген представляет собой Cl.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} галогеналкокси» относится к группе

формулы -О-галогеналкил, имеющей от n до m атомов углерода. Примеры галогеналкоксигрупп включают OCF_3 и OCHF_2 . В некоторых вариантах осуществления, фторирована только галогеналкоксигруппа. В некоторых вариантах осуществления, алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин « C_{n-m} галогеналкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к алкильной группе, имеющей от одного атома галогена до $2s+1$ атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или разными, где « s » представляет собой количество атомов углерода в алкильной группе, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления фторирована только галогеналкильная группа. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа галогеналкила содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода. Примеры галогеналкильных групп включают CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CH_2F , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 и т.п.

В контексте данного документа термин « C_{n-m} фторалкил» относится к алкильной группе, содержащей от одного атома фтора до $2s+1$ атомов фтора, где « s » представляет собой число атомов углерода в алкильной группе, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, алкильная группа фторалкила содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода. Примеры фторалкильных групп включают CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CH_2F , и т.п.

В контексте данного документа термин «тио» относится к группе формулы $-\text{SH}$.

В контексте данного документа термин « C_{n-m} алкиламино» относится к группе формулы $-\text{NH}(\text{алкил})$, в которой алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, алкильная группа алкиламино содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин « C_{n-m} алкоксикарбонил» относится к группе формулы $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{алкил}$, в которой алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа алкоксикарбонила содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин « C_{n-m} алкилкарбонил» относится к группе формулы $-\text{C}(\text{O})-\text{алкил}$, в которой алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, алкильная группа алкилкарбонила содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин « C_{n-m} алкилкарбониламино» относится к группе формулы $-\text{NHC}(\text{O})-\text{алкил}$, в которой алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, алкильная группа алкилкарбониламино содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин « C_{n-m} алкоксикарбониламино» относится к группе формулы $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{n-m} \text{ алкил})$, в которой алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа алкоксикарбониламино содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} алкилсульфониламино» относится к группе формулы -NHS(O)₂-алкил, в которой алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, алкильная группа алкилсульфониламино содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «аминосульфони́л» относится к группе формулы -S(O)₂NH₂.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} алкиламиносульфони́л» относится к группе формулы -S(O)₂NH(алкил), в которой алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, алкильная группа алкиламиносульфони́ла содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «ди(C_{n-m} алкил)аминосульфони́л» относится к группе формулы -S(O)₂N(алкил)₂, в которой каждая алкильная группа независимо содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная группа независимо содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «аминосульфониламино» относится к группе формулы -NHS(O)₂NH₂.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} алкиламиносульфониламино» относится к группе формулы -NHS(O)₂NH(алкил), в которой алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, алкильная группа алкиламиносульфониламино содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «ди(C_{n-m} алкил)аминосульфониламино» относится к группе формулы -NHS(O)₂N(алкил)₂, где каждая алкильная группа независимо содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, каждая алкильная группа диалкиламиносульфониламино независимо содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «аминокарбониламино», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -NHC(O)NH₂.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} алкиламинокарбониламино» относится к группе формулы -NHC(O)NH(алкил), где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, алкильная группа алкиламинокарбониламино содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «ди(C_{n-m} алкил)аминокарбониламино» относится к группе формулы -NHC(O)N(алкил)₂, где каждая алкильная группа независимо содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная группа диалкиламинокарбониламино независимо содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} алкилкарбамил» относится к группе формулы -C(O)-NH(алкил), где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В

некоторых вариантах осуществления, алкильная группа алкилкарбамила содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} алкилтио» относится к группе формулы -S-алкил, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, алкильная группа алкилтио содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} алкилсульфинил» относится к группе формулы -S(O)-алкил, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, алкильная группа алкилсульфинила содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} алкилсульфонил» относится к группе формулы -S(O)₂-алкил, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, алкильная группа алкилсульфонила содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «циано-C_{n-m} алкил» относится к группе формулы -(C_{n-m} алкилен)-CN, где группа алкилена содержит от n до m атомов углерода. В контексте данного документа термин «циано-C₁₋₆ алкил» относится к группе формулы -(C₁₋₆ алкилен)-CN. В контексте данного документа термин «циано-C₁₋₃ алкил» относится к группе формулы -(C₁₋₃ алкилен)-CN.

В контексте данного документа термин «НО-C_{n-m} алкил» относится к группе формулы -(C_{n-m} алкилен)-ОН, где группа алкилена имеет от n до m атомов углерода. В контексте данного документа термин «НО-C₁₋₃ алкил» относится к группе формулы -(C₁₋₃ алкилен)-ОН.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} алкокси-C_{o-p} алкил» относится к группе формулы -(C_{n-m} алкилен)-O(C_{o-p} алкил), где группа алкилена содержит от n до m атомов углерода. В контексте данного документа термин «C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкил» относится к группе формулы -(C₁₋₆ алкилен)-O(C₁₋₆ алкил). В контексте данного документа термин «C₁₋₃ алкокси-C₁₋₃ алкил» относится к группе формулы -(C₁₋₃ алкилен)-O(C₁₋₃ алкил).

В контексте данного документа термин «карбоксо» относится к группе формулы -C(O)ОН.

В контексте данного документа термин «ди(C_{n-m}-алкил)амино» относится к группе формулы -N(алкил)₂, где каждая из двух алкильных групп независимо содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, алкильная группа диалкиламино независимо содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «ди(C_{n-m}-алкил)карбамил» относится к группе формулы -C(O)N(алкил)₂, где каждая из двух алкильных групп независимо содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная группа диалкилкарбамила независимо содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа термин «C_{n-m} алкилкарбонилокси» означает группу формулы -OC(O)-алкил, где алкильная группа имеет от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, алкильная группа алкилкарбонилокси содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа «аминокарбонилокси» представляет собой группу формулы -OC(O)-NH₂.

В контексте данного документа «C_{n-m} алкиламинокарбонилокси» представляет собой группу формулы -OC(O)-NH-алкил, в которой алкильная группа содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, алкильная группа алкиламинокарбонилокси содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа «ди(C_{n-m}алкил)аминокарбонилокси» представляет собой группу формулы -OC(O)-N(алкил)₂, где каждая алкильная группа независимо содержит от n до m атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления каждая алкильная группа диалкиламинокарбонилокси независимо содержит от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте данного документа «C_{n-m} алкоксикарбониламино» относится к группе формулы -NHC(O)-O-алкил, где алкильная группа содержит от n до m атомов углерода.

В контексте данного документа термин «карбамил» относится к группе формулы -C(O)NH₂.

В контексте данного документа термин «карбонил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, относится к -C(O)- группе.

В контексте данного документа «циклоалкил» относится к неароматическим циклическим углеводородам, включая циклизованные алкильные и алкенильные группы. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) группы, спироциклы и мостиковые кольца (*например*, мостиковые бициклоалкильные группы). Образующие кольцо атомы углерода циклоалкильной группы могут быть необязательно замещены оксо или сульфидо (*например*, C(O) или C(S)). В определение циклоалкила также включены фрагменты, которые имеют одно или более ароматических колец, конденсированных (*т.е.* имеющих общую связь) с циклоалкильным кольцом, *например*, бензо- или тиенильные производные циклопентана, циклогексана и т.п. Циклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой кольцообразующий атом, включая кольцообразующий атом конденсированного ароматического кольца. Циклоалкильные группы могут иметь 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 атомов углерода, образующих кольцо (*т.е.* C₃₋₁₄). В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C₃₋₁₄ циклоалкил, где 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо атома углерода указанного C₃₋₁₄ циклоалкила могут быть необязательно замещены одним или несколькими оксо- или сульфидо. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой C₃₋₁₀ моноциклический или бициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил

представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил представляет собой C_{4-7} моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил представляет собой C_{4-14} спироцикл или мостиковый циклоалкил (*например*, мостиковую бициклоалкильную группу). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, кубан, адамантан, бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.1.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, спиро[3.3]гептанил и т.п. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

В контексте данного документа термин «гетероарил» относится к моноциклическому или полициклическому (*например*, имеющему 2, 3 или 4 конденсированных кольца) ароматическому гетероциклу, имеющему по меньшей мере один гетероатомный член кольца, выбранный из N, O, S и V. В некоторых вариантах осуществления, гетероарильное кольцо имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V. В некоторых вариантах осуществления любой образующий кольцо N в гетероарильной части может быть N-оксидом. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 5-14-членный моноциклический или бициклический гетероарил, имеющий 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 5-10-членный моноциклический или бициклический гетероарил, содержащий 1, 2, 3 или 4 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 5-6 моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O, S и V. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 5-6 моноциклический гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатомных члена кольца, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит от 3 до 14, от 3 до 10, от 4 до 14, от 4 до 10, от 3 до 7 или от 5 до 6 образующих кольцо атомов. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит от 5 до 14, от 5 до 10 или от 5 до 6 образующих кольцо атомов. В некоторых вариантах осуществления, гетероарильная группа содержит от 1 до 4 образующих кольцо гетероатомов, от 1 до 3 образующих кольцо гетероатомов, от 1 до 2 образующих кольцо гетероатомов или 1 образующий кольцо гетероатом. В случае если гетероарильная группа содержит более одного гетероатомного члена кольца, то гетероатомы могут быть одинаковыми или разными. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пирролил, пиразолил, азолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, имидазолил, фурил, тиенил, триазолил (*например*, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,3,4-триазолил), тетразолил, тиадиазолил (*например*, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил), хинолинил, изохинолинил, индолил, бензотиенил, бензофуранил,

бензизоксазолил, имидазо[1,2-b]тиазолил, пуринил, триазинил, тиено[3,2-b]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, 1,5-нафтиридинил, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридинил, оксадиазолил (*например*, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил), 1,2-дигидро-1,2-азоборинил, и тому подобное. В некоторых вариантах осуществления гетероарил независимо выбран из имидазолила, пиразолила, триазолила, тетразолила, тиadiaзолила, оксазолила, оксадиазолила, изоксазолила, изотиазолила, фурила, тиенила, пиримидинила, пиридила, пиразинила, пиридазинила, хиноксалинила и хинолинила. В некоторых вариантах осуществления гетероарил независимо выбран из имидазолила, пиразолила, триазолила, тетразолила, пиримидинила, пиридила, хиноксалинила и хинолинила.

В контексте данного документа термин «гетероциклоалкил» относится к моноциклическим или полициклическим гетероциклам, содержащим по меньшей мере одно неароматическое кольцо (насыщенное или частично ненасыщенное кольцо), причем один или более образующих кольцо атомов углерода гетероциклоалкила заменены гетероатомом, выбранным из N, O, S и B, и в которых образующие кольцо атомы углерода и гетероатомы гетероциклоалкильной группы могут быть необязательно замещены одним или более оксо или сульфидо (*например*, C(O), S(O), C(S) или S(O)₂ и т.д.). Гетероциклоалкильные группы включают моноциклические и полициклические (*например*, имеющие 2 конденсированных кольца) системы. В гетероциклоалкил входят моноциклические и полициклические 4-14, 4-12, 3-10-, 4-10-, 3-7-, 4-7- и 5-6-членные гетероциклоалкильные группы. Гетероциклоалкильные группы могут также включать спироциклы и мостиковые кольца (*например*, 5-14-членное мостиковое бигетероциклоалкильное кольцо, в котором один или более образующих кольцо атомов углерода заменены гетероатомом, независимо выбранным из N, O, S и B). Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через кольцообразующий атом углерода или кольцообразующий гетероатом. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных связей. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 двойных связей.

В определение гетероциклоалкила также включены фрагменты, которые имеют одно или более ароматических колец, конденсированных (*m.e.* имеющих общую связь) с неароматическим гетероциклическим кольцом, *например*, бензо- или тиенильные производные пиперидина, морфолина, азепина и т.д. Гетероциклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой образующий кольцо атом, включая образующий кольцо атом конденсированного ароматического кольца. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 3 до 14 образующих кольцо атомов, от 4 до 14 образующих кольцо атомов, от 3 до 10 образующих кольцо атомов, от 4 до 10 образующих кольцо атомов, от 3 до 7 образующих кольцо атомов, от 4 до 7 образующих кольцо атомов, от 4 до 6 образующих кольцо атомов или от 5 до 6 образующих кольцо атомов. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкильная группа содержит от 1 до 4 гетероатомов,

от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом.

В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 4-14-членный моноциклический, бициклический или трициклический гетероциклоалкил, содержащий 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо атома углерода или гетероатома могут быть необязательно замещены одним или несколькими оксо или сульфидо. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 4-10-членный моноциклический, бициклический или трициклический гетероциклоалкил, содержащий 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо атома углерода или гетероатома могут быть необязательно замещены одним или несколькими оксо или сульфидо. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и где 1, 2 или 3 образующих кольцо атома углерода или гетероатома могут быть необязательно замещены одним или более оксо или сульфидо. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил представляет собой моноциклический 4-6-членный гетероциклоалкил, имеющий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O, S и B, и имеющий один или более окисленных членов кольца.

Пример гетероциклоалкильных групп включает пирролидин-2-он, 1,3-изоксазолидин-2-он, пиранил, тетрагидропиран, оксетанил, азетидинил, морфолино, тиоморфолино, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пиперидинил, пирролидинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил, азепанил, оксо-азетидинил, оксо-имидазолидинил, оксопирролидинил, оксо-оксазолидинил, бензазапен, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, азабицикло[3.1.0]гексанил, диазабицикло[3.1.0]гексанил, оксабицикло[2.1.1]гексанил, азабицикло[2.2.1]гептанил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, азабицикло[3.1.1]гептанил, диазабицикло[3.1.1]гептанил, азабицикло[3.2.1]октанил, диазабицикло[3.2.1]октанил, оксабицикло[2.2.2]октанил, азабицикло[2.2.2]октанил, азаадамантил, диазаадамантил, оксаадамантил, азаспиро[3.3]гептанил, диазаспиро[3.3]гептанил, оксаазаспиро[3.3]гептанил, азаспиро[3.4]октанил, диазаспиро[3.4]октанил, оксаазаспиро[3.4]октанил, азаспиро[2.5]октанил, диазаспиро[2.5]октанил, азаспиро[4.4]нонанил, диазаспиро[4.4]нонанил, оксаазаспиро[4.4]нонанил, азаспиро[4.5]деканил, диазаспиро[4.5]деканил, диазаспиро[4.4]нонанил, оксадиазаспиро[4.4]нонанил и т.п. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил независимо выбран из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, морфолино, пиперазинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, имидазолидинила, изобензофуран-1(3H)-она, оксо-азетидинила, оксо-имидазолидинила, оксопирролидинила, оксо-оксазолидинила, оксопиперидинила, азабицикло[2.2.2]октанила, азабицикло[2.2.1]гептанила, азаспиро[3.3]гептанила, диазаспиро[3.4]нонанила,

гексагидропирроло[1,2-а]пиразинила, оксаазабицикло[2.2.1]гептанила,
 оксаазабицикло[3.1.1]гептанила, оксаазабицикло[3.2.1]октанила и
 оксаазабицикло[2.2.2]октанила.

В контексте данного документа термин «C_{o-p} циклоалкил-C_{n-m} алкил-» относится к группе формулы циклоалкил-алкилен-, в которой циклоалкил имеет от о до р атомов углерода, а алкиленовая связывающая группа имеет от n до m атомов углерода.

В контексте данного документа термин «C_{o-p} арил-C_{n-m} алкил-» относится к группе формулы арил-алкилен-, в которой арил имеет от о до р атомов углерода, а алкиленовая связывающая группа имеет от n до m атомов углерода.

В контексте данного документа термин «гетероарил-C_{n-m} алкил-» относится к группе формулы гетероарил-алкилен-, в которой алкиленовая связывающая группа имеет от n до m атомов углерода.

В контексте данного документа термин «гетероциклоалкил-C_{n-m} алкил-» относится к группе формулы гетероциклоалкил-алкилен-, в которой алкиленовая связывающая группа имеет от n до m атомов углерода.

В контексте данного документа термин «алкилен» относится к двухвалентной алкильной связывающей группе с прямой или разветвленной цепью. Примеры «алкиленовых групп» включают метилен, этан-1,1-диил, этан-1,2-диил, пропан-1,3-дилил, пропан-1,2-диил, пропан-1,1-диил и т.п.

В контексте данного документа термин «алкенилен» относится к двухвалентной прямой или разветвленной алкенильной связывающей группе. Примеры «алкениленовых групп» включают этен-1,1-диил, этен-1,2-диил, пропен-1,3-диил, 2-бутен-1,4-диил, 3-пентен-1,5-диил, 3-гексен-1,6-диил, 3-гексен-1,5-диил и тому подобное.

В контексте данного документа термин «алкинилен» относится к двухвалентной алкинильной связывающей группе с прямой или разветвленной цепью. Примеры «алкиниленовых групп» включают пропин-1,3-диил, 2-бутин-1,4-диил, 3-пентин-1,5-диил, 3-гексин-1,6-диил, 3-гексин-1,5-диил и тому подобное.

В контексте данного документа термин «алкильная связывающая группа» представляет собой двухвалентную алкильную группу с прямой или разветвленной цепью («алкиленовая группа»). Например, «C_{o-p} циклоалкил-C_{n-m} алкил-», «C_{o-p} арил-C_{n-m} алкил-», «фенил-C_{n-m} алкил-», «гетероарил-C_{n-m} алкил-» и «гетероциклоалкил-C_{n-m} алкил-» содержат алкильные связывающие группы. Примеры «алкильных связывающих групп» или «алкиленовых групп» включают метилен, этан-1,1-диил, этан-1,2-диил, пропан-1,3-дилил, пропан-1,2-диил, пропан-1,1-диил и тому подобные.

В контексте данного документа термин «оксо» относится к атому кислорода (*m.e.*,=O) в качестве двухвалентного заместителя, образующего карбонильную группу, когда он присоединен к углероду (*например*, C=O или C(O)), или присоединен к гетероатому азота или серы с образованием нитрозо, сульфинильной или сульфониальной группы.

В контексте данного документа термин «независимо выбран из» означает, что

каждое появление переменной или заместителя независимо выбирается в каждом случае из применимого списка.

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

Описанные в данном документе соединения могут быть асимметричными (*например*, иметь один или несколько стереоцентров). Все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, предназначены, если не указано иное. Соединения по данному изобретению, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов известны в данной области техники, такие как разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи C=N и т.п. также могут присутствовать в соединениях, описанных в данном документе, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в данном изобретении. *Цис*- и *транс*-геометрические изомеры соединений по данному изобретению описаны и могут быть выделены как смесь изомеров или как отдельные изомерные формы. В некоторых вариантах осуществления соединение имеет (R)-конфигурацию. В некоторых вариантах осуществления соединение имеет (S)-конфигурацию. Формулы (*например*, формула (I), (II) и т. д.), предложенные в данном документе, включают стереоизомеры соединений.

Разделение рацемических смесей соединений может быть проведено любым из многочисленных методов, известных в данной области техники. Примерный метод включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной расщепляющей кислоты, которая является оптически активной, солеобразующей органической кислотой. Подходящими разделяющими агентами для методов фракционной перекристаллизации являются, например, оптически активные кислоты, такие как D и L формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных камфорсульфоновых кислот, таких как β -камфорсульфоновая кислота. Другие разделяющие агенты, подходящие для методов фракционной кристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы α -метилбензиламина (*например*, формы S и R или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицин, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и тому подобное.

Разделение рацемических смесей также может быть проведено элюированием на колонке, заполненной оптически активным разделяющим агентом (*например*, динитробензоилфенилглицином). Подходящий состав элюирующего растворителя может определить специалист в данной области техники.

Предлагаемые в данном документе соединения также включают таутомерные формы. Таутомерные формы возникают в результате перестановки одинарной связи с соседней двойной связью вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые являются состояниями изомерного протонирования, имеющими ту же эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают пары кетон-енол, пары амид-имидная кислота, пары лактам-лактим, пары енамин-имин и кольцевые формы, где протон может занимать два или более положений гетероциклической системы, например, 1Н- и 3Н-имидазол, 1Н-, 2Н- и 4Н-1,2,4-триазол, 1Н- и 2Н-изоиндол, 2-гидроксипиридин и 2-пиридон и 1Н- и 2Н-пиразол. Таутомерные формы могут быть в равновесии или стерически заблокированы в одну форму посредством соответствующего замещения.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть обнаружены вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (*например*, гидраты и сольваты), или могут быть выделены.

В некоторых вариантах осуществления, получение соединений может включать добавление кислот или оснований для воздействия, например, на катализ желаемой реакции или образование солевых форм, таких как кислотно-аддитивные соли.

В некоторых вариантах осуществления соединения, представленные в данном документе, или их соли по существу выделены. Под «по существу выделены» подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или в значительной степени отделено от окружающей среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединениями, представленными в данном документе. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% по массе соединений, представленных в данном документе, или их солей. Способы выделения соединений и их солей широко используются в данной области техники.

Термин «соединение», в контексте данного документа, включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур. Подразумевается, что соединения, идентифицированные в данном документе по названию или структуре как одна конкретная таутомерная форма, включают другие таутомерные формы, если не указано иное.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Данная заявка также включает в себя фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе. В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную составляющую, с помощью обычных химических методов. Обычно такие соли могут быть получены приведением в контакт свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (ACN). Списки подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждая из которых полностью включена в данный документ посредством ссылки.

Синтез

Как будет понятно специалистам в данной области техники, соединения, представленные в данном документе, включая их соли и стереоизомеры, могут быть получены с использованием известных методов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных способов синтеза, таких как способы, представленные на схемах ниже.

Реакции получения соединений, описанные в данном документе, могут быть проведены в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители могут практически не вступать в реакцию с исходными материалами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых проводят реакции, *например*, температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данная реакция может быть проведена в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции квалифицированный специалист может выбрать подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

Выражения «температура окружающей среды», или «комнатная температура», или «КТ», как использовано в данном описании, понятны в данной области техники и обычно

относятся к температуре, *например*, температуре реакции, которая представляет собой близкую к температуре комнаты, в которой проводят реакцию, например, температуре от около 20 °С до около 30 °С.

Получение соединений по данному изобретению может включать введение защитной группы и снятие защитной группы с различных химических групп. Необходимость введения защитной группы и снятия защитной группы, а также выбор подходящих защитных групп может быть легко определен специалистом в данной области техники. Химия защитных групп описана, например, в, Kocienski, Protecting Groups, (Thieme, 2007); Robertson, Protecting Group Chemistry, (Oxford University Press, 2000); Smith et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Ed. (Wiley, 2007); Petrusson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," J. Chem. Educ., 1997, 74(11), 1297; и Wuts et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., (Wiley, 2006).

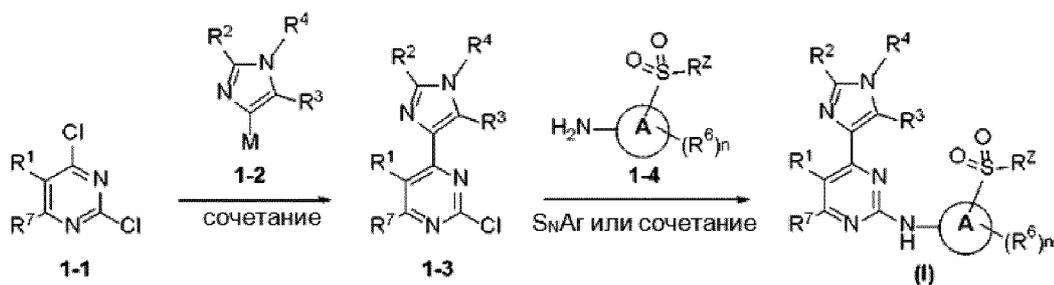
Реакции можно контролировать любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (*например*, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (*например*, УФ-видимая), масс-спектрометрия или хроматографические способы, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), жидкостная хроматография/масс-спектрометрия (ЖХМС) или тонкослойная хроматография (ТСХ). Соединения могут быть очищены специалистами в данной области различными способами, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и нормально-фазовую хроматографию на силикагеле.

Приведенные ниже схемы представляют собой общее руководство для получения соединений по данному изобретению. Специалист в данной области техники поймет, что соединения, показанные на схемах, можно модифицировать или оптимизировать с использованием общих знаний в области органической химии для получения различных соединений по данному изобретению.

Соединения Формулы (I) можно получить по общей процедуре синтеза, проиллюстрированной на **Схеме 1**. На **Схеме 1** замещенные 2,4-дихлорпиримидины формулы **1-1** приводят в контакт с соответствующим образом замещенными соединениями формулы **1-2** ($M = \text{например}$, соответствующим образом функционализированные соединения бора, *т.е.* пинаколовые эфиры бороновой кислоты, или соответствующим образом функционализированные соединения олова, *т.е.*, трибутилстаннаны) с помощью подходящей перекрестной реакции Сузуки или Штилле (*например*, в присутствии палладиевого катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ или $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и основание, такое как карбонат натрия) в подходящем растворителе (*например*, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 1,4-диоксан/ H_2O , ДМФ) для получения соединений формулы **1-3**. Соответствующим образом замещенные соединения формулы **1-3** затем можно превратить в соединения формулы (I) с помощью ряда способов, *например*, путем

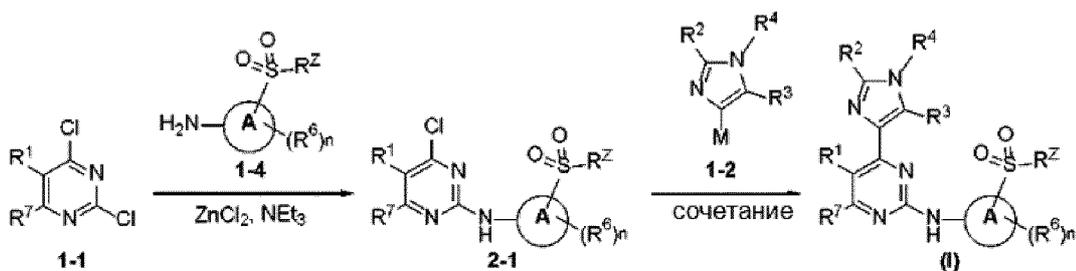
нуклеофильного ароматического замещения соответствующим аминовым нуклеофилом в подходящем растворителе (*например*, ДМСО, ДМФ, 1,4-диоксан) с подходящим основанием или без него (*например*, триэтиламин, N, N-диизопропилэтиламин или Cs₂CO₃) или кислотной добавкой (*например*, кислотой Льюиса, такой как ZnCl₂, или кислотой Бренстеда, такой как *n*-толуолсульфокислота), или с помощью подходящего кросс-сочетания C-N, включая аминирование по Бухвальду-Хартвигу (*например*, в присутствии палладиевого прекатализатора, такого как RuPhos Pd G3 и основания, такого как Cs₂CO₃) в подходящем растворителе (*например*, 1,4-диоксан).

Схема 1



Как показано на **Схеме 2**, последовательность реакций может быть изменена для более поздних стадий замещения в положениях R², R³ и R⁴. На **Схеме 2** соединения формулы **2-1** получают путем приведения в контакт соответствующим образом замещенных соединений формулы **1-1** с аминами формулы **1-4** в присутствии хлорида цинка (II) и триэтиламина в подходящем растворителе (*например*, смеси *трет*-бутанола и 1,2-дихлорэтана). Кросс-сочетание Сузуки (*например*, в присутствии палладиевого катализатора, такого как Pd(dppf)Cl₂ или Pd(PPh₃)₂Cl₂ и основания, такого как карбонат натрия) или кросс-сочетание Штилле (*например*, в присутствии палладиевого катализатора, такого как Pd(PPh₃)₄) соответствующим образом замещенных соединений формулы **2-1** с соединениями формулы **1-2** (M=*например*, соответствующим образом функционализированные соединения бора, *т.е.*, пинаколовые эфиры бороновой кислоты или соответствующим образом функционализированные соединения олова, *т.е.*, трибутилстаннаны) дает соединения формулы (I).

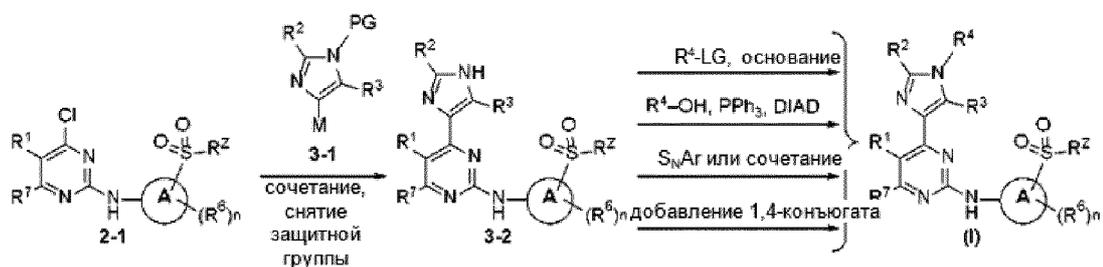
Схема 2



Соединения формулы (I) с различными заместителями в положении R⁴ могут быть получены с использованием способов, проиллюстрированных на **Схеме 3**. На **Схеме 3**, кросс-сочетанием 4-хлорпиримидинов формулы **2-1** по Сузуки или Штилле с

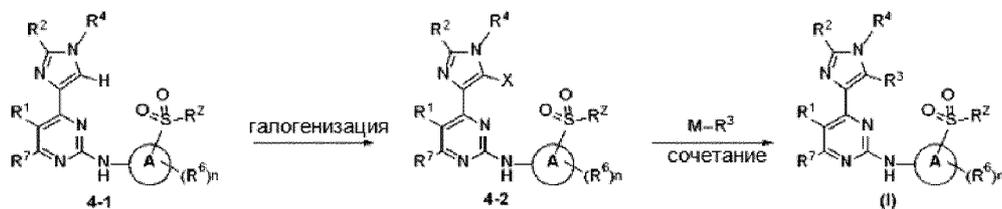
соответствующим образом замещенными имидазолами формулы **3-1** (M =например, соответствующим образом функционализированные соединения бора, *т.е.*, pinaколовые эфиры бороновой кислоты или соответствующим образом функционализированные соединения олова, *т.е.*, трибутилстаннаны), где PG представляет собой защитную группу (*например*, Boc, SEM или Tr), с последующим удалением защитной группы получают соединения формулы **3-2**. При определенных условиях защитная группа может быть удалена во время сочетания Сузуки или Штилле с прямым получением 1H-имидазолов формулы **3-2**. Альтернативно, снятие защиты с различных защитных групп может быть осуществлено в стандартных условиях. Соединения формулы **3-2** затем можно превратить в соединения формулы **(I)** различными способами. Функционализация имидазольного азота в соответствующим образом замещенных соединениях формулы **3-2** может быть достигнута посредством реакции с R^4 -LG, где LG представляет собой уходящую группу (*например*, галогенид, мезилат или трифлат), в щелочных условиях в подходящем растворителе (*например*, ДМФ, ТГФ). В свою очередь, реакция соответствующим образом замещенных соединений формулы **3-2** со спиртами формулы R^4 -ОН в условиях Мицунобу дает соединения формулы **(I)**. В случаях, когда R^4 представляет собой арил, соответствующим образом замещенное соединение формулы **3-2** можно превратить в N-арилимидазолы формулы **(I)** различными способами, включая нуклеофильное ароматическое замещение соответствующим арилгалогенидом в основных условиях (*например*, N, N-диизопропилэтиламино, гидридом натрия или CS_2CO_3) в подходящем растворителе (*например*, ДМСО, ДМФ, ТГФ) или с помощью соответствующего сочетания с участием меди, *например*, реакции Ульмана с арилгалогенидами (*например*, в присутствии медного катализатора, такого, как йодид меди(I), лиганда, такого, как *транс*-N, N'-диметилциклогексан-1,2-диамин, фенантролин или оксим 2-гидроксибензальдегида и основания, такого, как CS_2CO_3) в подходящем растворителе (*например*, ДМСО, ДМФ, CH_3CN), или сочетания Чана-Лама с арилбороновыми кислотами (*например*, в присутствии медного катализатора, такого как ацетат меди (II) и пиридин) в подходящем растворителе (*например*, CH_2Cl_2). Множество функциональных групп в положении R^4 формулы **(I)** также можно ввести с помощью реакции нуклеофильного сопряженного присоединения с различными акцепторами типа Михаэля (*например*, акрилатами, акрилонитрилами или нитроалкенами) с или без основной реакционной добавкой (*например*, 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена, триэтиламина) в подходящем растворителе (*например*, CH_3CN , CH_2Cl_2).

Схема 3



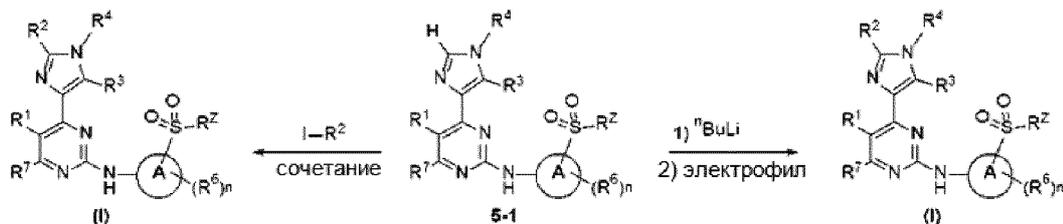
Как показано на **Схеме 4**, замещенные имидазолы формулы **4-1** можно обработать галогенирующим агентом (*например*, N-хлорсукцинимидом, N-бромсукцинимидом) в подходящем растворителе (*например*, CH_3CN , ДМФ, ДХМ) с получением соединений формулы **4-2** ($X=\text{например}$, хлор, бром). Подходящие реакции перекрестного сочетания с галогенированными имидазолами формулы **4-2** могут давать соединения формулы **I**.

Схема 4



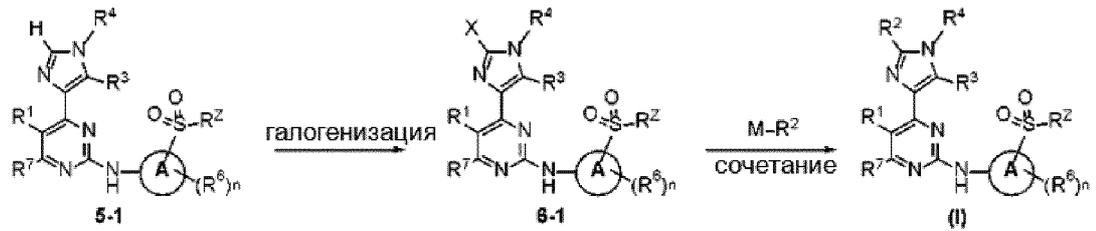
Замещенные имидазолы формулы **5-1** можно непосредственно функционализировать в положении R^2 , как показано на **Схеме 5**. Этого можно достичь путем палладиевой активации C-H имидазолов формулы **5-1** арилиодидами в присутствии соответствующего катализатора (*например*, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$) в подходящем растворителе (*например*, ДМФ) с получением соединений формулы **I**. В качестве альтернативы имидазолы формулы **5-1** можно последовательно обработать избытком литиевого реагента (*например*, н-бутиллития) и различными электрофилами (*например*, алкилгалогенидами, эпоксидами, карбонилсодержащими соединениями, акцепторами типа Михаэля) в подходящем растворителе (*например*, ТГФ, толуола) для получения функционализированных R^2 имидазолов формулы **I**.

Схема 5



Как показано на **Схеме 6**, замещенные имидазолы формулы **5-1** можно галогенировать галогенирующим агентом (*например*, N-хлорсукцинимидом, N-бромсукцинимидом) в подходящем растворителе (*например*, CH_3CN , ДМФ, ДХМ) с получением соединений формулы **6-1** ($X=\text{например}$, хлор, бром). Галогенированные имидазолы формулы **6-1** могут затем подвергаться реакции кросс-сочетания с получением соединений формулы **I**.

Схема 6



Способы применения

Соединения по настоящему изобретению могут ингибировать CDK2 и, следовательно, полезны для лечения заболеваний, при которых основная патология полностью или частично опосредована CDK2. Такие заболевания включают рак и другие заболевания с нарушением пролиферации. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложено лечение субъекта или пациента *in vivo* с использованием соединения формулы (I) или его соли таким образом, что рост раковых опухолей ингибируется. Соединение формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, или соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его соль можно использовать для ингибирования роста раковых опухолей с абберациями, которые активируют активность киназы CDK2. К ним относятся, но не ограничиваются ими, заболевания (*например*, рак), характеризующиеся амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1, такие как рак яичников, карциносаркома матки и рак молочной железы, и инактивация p27, такая как рак молочной железы и меланомы. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления способов у пациента ранее было определено наличие амплификации гена циклина E1 (CCNE1) и/или уровня экспрессии CCNE1 в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1. В альтернативном варианте, соединение формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, или соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его соль, можно использовать в сочетании с другими агентами или стандартными методами лечения рака, как описано ниже. В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ ингибирования роста опухолевых клеток *in vitro*. Способ включает приведение в контакт опухолевых клеток *in vitro* с соединением формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, или с соединением, указанным в любом из пунктов формулы изобретения и описанным в данном документе, или его солью. В другом варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ ингибирования роста опухолевых клеток с амплификацией и сверхэкспрессией CCNE1 у субъекта или пациента. Способ включает введение субъекту или пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или любой из формул, как описано в данном документе, или соединения, указанного в любом из пунктов формулы изобретения и описанного в данном документе, или его соли или стереоизомера.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ

ингибирования CDK2, включающий приведение в контакт CDK2 с соединением формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединением, указанным в любом из пунктов формулы изобретения и описанным в данном документе, или его солью. В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ ингибирования CDK2 у пациента, включающий введение пациенту соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединения, указанного в любом из пунктов формулы изобретения и описанного в данном документе, или его соли.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлен способ лечения рака. Способ включает введение пациенту (нуждающемуся в этом), терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединения, указанного в любом из пунктов формулы изобретения и описанного в данном документе, или его соли. В другом варианте осуществления, рак характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак яичников или рак молочной железы, характеризующееся амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1.

В некоторых вариантах осуществления в данном документе представлен способ лечения заболевания или нарушения, связанного с CDK2, у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединения, указанного в любом из пунктов формулы изобретения и описанного в данном документе, или его соли. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, связанное с CDK2, связано с амплификации гена циклина E1 (CCNE1) и/или сверхэкспрессией CCNE1.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, связанное с CDK2, представляет собой N-мус-амплифицированные клетки нейробластомы (см. Molenaar, et al., Proc Natl Acad Sci USA 106(31): 12968-12973) рак легкого с мутацией K-Ras (см. Hu, S., et al., Mol Cancer Ther, 2015. 14(11): 2576-85, и рак с мутацией FBW7 и сверхэкспрессией CCNE1 (см. Takada, et al., Cancer Res, 2017. 77(18): 4881-4893).

В некоторых вариантах осуществления, заболевание или расстройство, связанное с CDK2, представляет собой плоскоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого, аденокарциному поджелудочной железы, инвазивную карциному молочной железы, карциносаркому матки, серозную цистаденокарциному яичника, аденокарциному желудка, карциному пищевода, уротелиальную карциному мочевого пузыря, мезотелиому или саркому.

В некоторых вариантах осуществления, заболевание или расстройство, связанное с CDK2, представляет собой аденокарциному легкого, инвазивную карциному молочной железы, карциносаркому матки, серозную цистаденокарциному яичников или аденокарциному желудка.

В некоторых вариантах осуществления, заболевание или расстройство, связанное с CDK2, представляет собой аденокарциному, карциному или цистаденокарциному.

В некоторых вариантах осуществления, заболевание или расстройство, связанное с

CDK2, представляет собой рак матки, рак яичников, рак желудка, рак пищевода, рак легких, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы или рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления, заболевание или расстройство, связанное с CDK2, представляет собой рак.

В некоторых вариантах осуществления, рак характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1. В некоторых вариантах осуществления, рак представляет собой рак яичников или рак молочной железы, характеризующееся амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1.

В некоторых вариантах осуществления, рак молочной железы представляет собой устойчивое к химиотерапии или радиотерапии рак молочной железы, эндокринно-устойчивое рак молочной железы, устойчивое к трастузумабу рак молочной железы или рак молочной железы, демонстрирующее первичную или приобретенную устойчивость к ингибированию CDK4/6. В некоторых вариантах осуществления, рак молочной железы представляет собой метастатическое рак молочной железы или заболевание молочной железы на поздней стадии.

Примеры видов рака, которые поддаются лечению с использованием соединений по настоящему изобретению, включают, но без ограничения, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожная или интраокулярная злокачественная меланома, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак заднепроходной области, рак желудка, рак яичка, рак матки, карцинома фаллопиевых труб, карцинома эндометрия, рак эндометрия, карцинома шейки матки, карцинома влагалища, карцинома вульвы, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркома мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, хронические или острые лейкозы, включая острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, солидные опухоли детского возраста, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почки или уретры, карциному почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухолевый ангиогенез, опухоль оси позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, виды рака, вызванные окружающей средой, включая виды рака, вызванные асбестом, и комбинации указанных видов рака. Соединения по настоящему изобретению также применимы для лечения метастатического рака.

В некоторых вариантах осуществления, рак, поддающееся лечению способами настоящего описания, включает меланому (*например*, метастатическая злокачественная меланома, меланома, устойчивая к ингибированию BRAF и HSP90), рак почек (*например*, светлоклеточная карцинома), рак простаты (*например*, гормонорезистентная аденокарцинома простаты), рак молочной железы, рак толстой кишки, рак легких (*например*, немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого),

плоскоклеточный рак головы и шеи, уротелиальный рак (*например*, мочевого пузыря) и рак с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI ^{высокий}). Кроме того, данное описание включает рефрактерные или рецидивирующие злокачественные новообразования, рост которых может быть подавлен с помощью соединений по данному изобретению.

В некоторых вариантах осуществления виды рака, которые поддаются лечению с использованием соединений по настоящему изобретению, включают, но без ограничения, солидные опухоли (*например*, рак простаты, рак толстой кишки, рак пищевода, рак эндометрия, рак яичников, рак матки, рак почек, рак печени, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак молочной железы, рак легких, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, глиобластома, саркома, рак мочевого пузыря и т. д.), гематологические виды рака (*например*, лимфома, лейкоз, такой как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоцитарный лейкоз (CML), ДБВКЛ, мантийноклеточная лимфома, неходжкинская лимфома (включая фолликулярную лимфому, включая рецидивирующую или резистентную NHL и рецидивирующую фолликулярную), лимфому Ходжкина или множественную миелому) и комбинации указанных видов рака.

В некоторых вариантах осуществления, онкологические заболевания, которые поддаются лечению с использованием соединений по настоящему раскрытию, включают, но не ограничиваются ими, холангиокарциному, рак желчных протоков, тройное отрицательное рак молочной железы, рабдомиосаркому, мелкоклеточный рак легких, лейомиосаркому, гепатоцеллюлярную карциному, саркому Юинга, рак мозга, опухоль головного мозга, астроцитому, нейробластому, нейрофиброму, базальноклеточную карциному, хондросаркому, эпителиоидную саркому, рак глаза, рак маточных труб, рак желудочно-кишечного тракта, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, лейкемию волосатых клеток, рак кишечника, рак островковых клеток, рак ротовой полости, рак горла, рак гортани, рак губы, мезотелиому, рак шеи, рак полости носа, рак глаза, меланому глаза, рак таза, рак прямой кишки, почечно-клеточную карциному, рак слюнной железы, рак синуса, рак позвоночника, рак языка, канальцевую карциному, рак уретры и рак мочеочника.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению можно использовать для лечения серповидно-клеточного заболевания и серповидно-клеточной анемии.

В некоторых вариантах осуществления заболевания и признаки, которые поддаются лечению с использованием соединений по настоящему изобретению, включают, но без ограничения, гематологические виды рака, саркомы, виды рака легких, рака желудочно-кишечного тракта, рака мочеполовых путей, рака печени, рака костей, рака нервной системы, гинекологические виды рака и виды рака кожи.

Примеры гематологических видов рака включают лимфомы и лейкозы, такие как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML), острый

промиелоцитарный лейкоз (APL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоцитарный лейкоз (CML), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому, неходжкинскую лимфому (включая рецидивирующую или резистентную NHL и рецидивирующую фолликулярную), лимфому Ходжкина, миелопролиферативные заболевания (*например*, первичный миелофиброз (PMF), истинную полицитемию (PV) и эссенциальный тромбоцитоз (ET)), синдром миелодисплазии (MDS), Т-клеточную острую лимфобластную лимфому (T-ALL) и множественную миелому (MM).

Примеры сарком включают хондросаркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, ангиосаркому, фибросаркому, липосаркому, миксому, рабдомиому, рабдосаркому, фиброму, липому, гарматому и тератому.

Примеры онкологических заболеваний легких включают немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), мелкоклеточный рак легкого (ММРЛ), бронхогенную карциному, плоскоклеточный рак, недифференцированный мелкоклеточный рак легкого, недифференцированный крупноклеточный рак легкого, аденокарциному, альвеолярную (бронхиолярную) карциному, аденому бронхов, хондроматозную гамартому и мезотелиому.

Примеры онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта включают рак пищевода (плоскоклеточный рак, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудка (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочной железы (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, вилома), тонкого кишечника (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстого кишечника (аденокарцинома, канальцевая аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома) и колоректальное рак.

Примеры онкологических заболеваний мочеполовых путей включают рак почки (аденокарцинома, опухоль Вильма [нефробластома]), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточный рак, переходно-клеточный рак, аденокарцинома), простаты (аденокарцинома, саркома) и яичка (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициально-клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома).

Примеры онкологических заболеваний печени включают гепатому (гепатоцеллюлярную карциному), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому и гемангиому.

Примеры онкологических заболеваний костей включают, например, остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулум-клеточную саркому), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную хордому, остеохронфрому (костно-хрящевой экзостоз), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофиброму, остеоидную остеому и гигантоклеточные

опухоли.

Примеры онкологических заболеваний нервной системы включают онкологические заболевания черепа (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остит), мозговых оболочек (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головного мозга (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимома, герминома (пинеалома), глиобластома, мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли) и спинного мозга (нейрофиброма, менингиома, глиома, саркома), а также нейробластома и болезнь Лермитта-Дюкло.

Примеры гинекологических онкологических заболеваний включают онкологические заболевания матки (карцинома эндометрия), шейки матки (карцинома шейки матки, предопухолевая дисплазия шейки матки), яичников (рак яичников (серозная цистаденокарцинома, муцинозная цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома), гранулезоклеточная опухоль, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), вульвы (плоскоклеточная карцинома, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалища (светлоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома) и фаллопиевых труб (карцинома).

Примеры рака кожи включают меланому, базальноклеточную карциному, карциному из клеток Меркеля, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, диспластические невусы родинок, липому, ангиому, дерматофиброму и келоиды. В некоторых вариантах осуществления, заболевания и показания, которые поддаются лечению с использованием соединений настоящего раскрытия, включают, но не ограничиваются ими, серповидно-клеточное заболевание (*например*, серповидно-клеточную анемию), тройное отрицательное рак молочной железы (TNBC), миелодиспластические синдромы, рак яичек, рак желчных протоков, рак пищевода и уротелиальную карциному.

Считается, что соединения формулы (I) или любые их варианты осуществления могут обладать удовлетворительным фармакологическим профилем и многообещающими биофармацевтическими свойствами, такими как токсикологический профиль, метаболизм и фармакокинетические свойства, растворимость и проницаемость. Следует понимать, что определение соответствующих биофармацевтических свойств находится в пределах компетенции специалиста в данной области, *например*, определение цитотоксичности в клетках или ингибирование определенных мишеней или каналов для определения потенциальной токсичности.

Термины «индивидуум, пациент» и «субъект» используются взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов и наиболее предпочтительно к людям.

Фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический

или медицинский отклик в ткани, системе, животном, индивиде или человеке, необходимый исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту.

При использовании в данном документе, термин «лечение» относится к одному или большему количеству из (1) ингибирования заболевания; например, ингибирования заболевания, патологического состояния или расстройства у индивида, который ощущает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, патологического состояния или расстройства (т.е. прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и (2) ослабления заболевания; например, ослабления заболевания, патологического состояния или расстройства у индивида, который ощущает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, патологического состояния или расстройства (т.е. обратное развитие патологии и/или симптоматики), такого как уменьшение тяжести заболевания.

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

Комбинированные терапии

I. Лечение онкологического заболевания

На рост и выживание раковых клеток может влиять дисфункция нескольких сигнальных путей. Таким образом, для лечения таких состояний полезно комбинировать различные ингибиторы ферментов/белков/рецепторов, демонстрирующие разные предпочтения в отношении мишеней, активность которых они модулируют. Нацеливание на более чем один сигнальный путь (или более чем на одну биологическую молекулу, участвующую в данном сигнальном пути) может снизить вероятность возникновения лекарственной устойчивости в популяции клеток и/или снизить токсичность лечения.

Один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как, например, химиотерапевтические, противовоспалительные агенты, стероиды, иммунодепрессанты, иммуноонкологические агенты, ингибиторы метаболических ферментов, ингибиторы хемокиновых рецепторов и ингибиторы фосфатазы, а также таргетные терапии, такие как Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF, FAK и ингибиторы киназы CDK4/6, такие как, например, описанные в WO 2006/056399 могут использоваться в комбинации с соединениями по настоящему изобретению для лечения заболеваний, нарушений или состояний, связанных с CDK2. Другие агенты, такие как терапевтические антитела, можно использовать в комбинации с соединениями по настоящему изобретению для лечения заболеваний, нарушений или состояний, связанных с CDK2. Один или более дополнительных фармацевтических агентов можно вводить пациенту одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор CDK2 вводят или используют в

комбинации с ингибитором BCL2 или ингибитором CDK4/6.

Соединения, как раскрыто в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или более другими терапевтическими ингибиторами ферментов/белков/рецепторов для лечения заболеваний, таких как рак, и других заболеваний или нарушений, описанных в данном документе. Примеры заболеваний и показаний, поддающихся лечению с помощью комбинированной терапии, включают описанные в данном документе. Примеры онкологических заболеваний включают солидные опухоли и несолитные опухоли, такие как жидкие опухоли и онкологические заболевания и крови. Примеры инфекций включают вирусные инфекции, бактериальные инфекции, грибковые инфекции или паразитарные инфекции. Например, соединения настоящего изобретения могут быть объединены с одним или несколькими ингибиторами следующих киназ для лечения рака: Akt1, Akt2, Akt3, BCL2, CDK4/6, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, киназа фосфорилазы, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IDH2, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, PI3K (альфа, бета, гамма, дельта, множественный или селективный), CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, PARP, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, киназы TAM (Axl, Mer, Tyro3), FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. В некоторых вариантах осуществления, соединения настоящего раскрытия можно комбинировать с одним или более из следующих ингибиторов для лечения онкологического заболевания или инфекций. Неограничивающие примеры ингибиторов, которые можно комбинировать с соединениями настоящего изобретения для лечения онкологического заболевания и инфекций, включают ингибитор FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 или FGFR4, *например*, пемигатиниб (INCB54828) или INCB62079), ингибитор EGFR (также известный как ErbB-1 или HER-1; *например*, эрлотиниб, gefитиниб, вандетаниб, орсимертиниб, цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб), ингибитор VEGFR или блокатор пути (*например*, бевацизумаб, пазопаниб, сунитиниб, сорафенибениб, акситиниб, регорафениб, понатиниб, кабозантиниб, вандетаниб, рамуцирумаб, ленватиниб, зив-афлиберцепт), ингибитор PARP (*например*, олапариб, рупапариб, велипариб или нирапариб), ингибитор JAK (JAK1 и/или JAK2, *например*, руксолитиниб или *барицитиниб*; *ингибитор JAK1, например, итацитиниб (INCB39110), INCB052793 или INCB054707*), ингибитор IDO (*например*, эпикадостат, NLG919 или BMS-986205, MK7162), ингибитор LSD1 (*например*, GSK29979552, INCB59872 и INCB60003), ингибитор TDO, ингибитор PI3K-дельта (*например*, парсаклизиб (INCB50465) или INCB50797), ингибитор PI3K-гамма, такой как селективный ингибитор PI3K-гамма, ингибитор Pim (*например*, INCB53914), ингибитор CSF1R, рецептора тирозинкиназы TAM (Tyro-3, Axl и Mer; *например*, INCB081776), антагонист аденозинового рецептора (*например*, антагонист рецептора A2a/A2b), ингибитор HPK1, ингибитор хемокинового рецептора (*например*, CCR2 или ингибитор CCR5), ингибитор фосфатазы SHP1/2, ингибитор гистондеацетилазы (HDAC) такой как ингибитор HDAC8, ингибитор ангиогенеза, ингибитор рецептора интерлейкина,

ингибиторы бромо и экстратерминальных членов семейства белков (например, ингибиторы бромодомена или ингибиторы ВЕТ, такие как INCB54329 и INCB57643), ингибиторы с-MET (например, капматиниб); антитело к CD19 (например, тафаситамаб); ингибитор ALK2 (например, INCB00928); или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, соединение или соль, описанные в данном документе, вводят с ингибитором PI3K δ . В некоторых вариантах осуществления, соединение или соль, описанные в данном документе, вводят с ингибитором JAK. В некоторых вариантах осуществления, соединение или соль, описанные в данном документе, вводят с ингибитором JAK1 или JAK2 (например, барицитинибом или руксолитинибом). В некоторых вариантах осуществления, соединение или соль, описанные в данном документе, вводят с ингибитором JAK1. В некоторых вариантах осуществления, соединение или соль, описанные в данном документе, вводят с ингибитором JAK1, который является селективным по сравнению с JAK2.

Примеры антител для использования в комбинированной терапии включают, но не ограничиваются ими, трастузумаб (*например*, анти-HER2), ранибизумаб (*например*, анти-VEGF-A), бевацизумаб (AVASTINTM, *например*, анти-VEGF), панитумумаб (*например*, анти-EGFR), цетуксимаб (*например*, анти-EGFR), ритуксан (*например*, анти-CD20) и антитела, направленные на с-MET.

Один или более из следующих агентов могут использоваться в комбинации с соединениями по настоящему изобретению и представлены в виде неограничивающего списка: цитостатический агент, цисплатин, доксорубин, таксотер, таксол, этопозид, иринотекан, камптозар, топотекан, паклитаксел, доцетаксел, эпотилоны, тамоксифен, 5-фторурацил, метотрексат, темозоломид, циклофосфамид, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSATM (гефитиниб), TARCEVATM, антитела к EGFR, интрон, ара-С, адриамицин, цитоксан, гемцитабин, урациловый иприт, хлорметин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилентиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин фосфат, оксалиплатин, лейковирин, ЭЛОКСАТИНTM (оксалиплатин), пентостатин, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин, митрамицин, дезоксиформин, митомицин-С, L-аспарагиназа, тенипозид 17-альфа-этинилэстрадиол, диэтилстильбестрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, дромостанолон пропионат, тестолактон, мегестолацетат, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлоротрианизен, гидроксипрогестерон, аминоксантидин, эстрамустин, медроксипрогестеронацетат, леупролид, флутамид, торемифен, госерелин, карбоплатин, гидроксимочевина, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, навельбен, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин, дроломоксафин, гексузаметилмеламин, авастин, ГЕРЦЕПТИНTM (трастузумаб), БЕКСАРTM (тозитумомаб), ВЕЛКАДTM (бортезомиб), ЗЕВАЛИНTM (ибритумомаб тиуксетан), ТРИЗЕНОКСTM (триоксид мышьяка), КСЕЛОДАTM (капецитабин),

винорелбин, порфимер, ЭРБИТУКСTM (цетуксимаб), тиотепа, альтретамин, мелфалан, трастузумаб, лерозол, фульвестрант, эксеметастан, ифосфомид, ритуксимаб, С225 (цетуксимаб), кампас (алемтузумаб), клофарабин, кладрибин, афидиколон, ритуксан, сунитиниб, дазатиниб, тезацитабин, Sml1, флударабин, пентостатин, триапин, дидокс, тримидокс, амидокс, 3-AP и MDL-101731.

Соединения по настоящему изобретению могут дополнительно использоваться в комбинации с другими способами лечения онкологического заболевания, например химиотерапией, лучевой терапией, направленной на опухоль терапией, адьювантной терапией, иммунотерапией или хирургическим вмешательством. Примеры иммунотерапии включают лечение цитокинами (например, интерферонами, GM-CSF, G-CSF, IL-2), иммунотерапию CRS-207, противораковую вакцину, моноклональное антитело, биспецифическое или мультиспецифическое антитело, конъюгат антитело-лекарственное средство, перенос адоптивных Т-клеток, агонисты рецептора Toll, агонисты RIG-I, онколитическую виротерапию и иммуномодулирующие малые молекулы, включая талидомид или ингибитор JAK1/2, ингибитор PI3Kδ и т.п. Соединения можно вводить в комбинации с одним или более противораковыми лекарственными средствами, такими как химиотерапевтическое средство. Примеры химиотерапевтических средств включают любое из: абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, альтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназу, азациитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиниб, блеомицин, бортезомиб, бусульфан внутривенно, бусульфан перорально, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, хлорафабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанилцитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фульвестрант, gefитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, озогамин, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниб мезилат, интерферон альфа 2a, иринотекан, лапатиниб дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролида ацетат, левамизол, ломустин, меклорэтамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролона фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксель, памидронат, панитумомаб, пегаспаргас, пегфилграстим, пеметрексед динатрий, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказу, ритуксимаб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниб малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотэпа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урациловый иприт, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориностат и золедронат.

Дополнительные примеры химиотерапевтических средств включают ингибиторы протеасом (например, бортезомиб), талидомид, ревлимид и агенты, повреждающие ДНК,

такие как мелфалан, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, этопозид, кармустин и тому подобное.

Примеры стероидов включают кортикостероиды, такие как дексаметазон или преднизон.

Примеры ингибиторов Bcr-Abl включают мезилат иматиниба (GLEEVEC™), нилотиниб, дазатиниб, босутиниб и понатиниб и фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов Bcr-Abl включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, и их аналоги, раскрытые в патентах США № 5521184, WO 04/005281 и США № 60/578491.

Примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают мидостаурин, лестуртиниб, линифаниб, сунитиниб, сунитиниб, малеат, сорафениб, хизартиниб, креноланиб, пакритиниб, тандутиниб, PLX3397 и ASP2215 и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 03/037347, WO 03/099771 и WO 04/046120.

Примеры подходящих ингибиторов RAF включают дабрафениб, сорафениб и вемурафениб, а также их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов RAF включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 00/09495 и WO 05/028444.

Пример подходящих ингибиторов FAK включает в себя VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520 и GSK2256098, и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов FAK включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 и WO 01/014402.

Примеры подходящих ингибиторов CDK4/6 включают палбоциклиб, рибоциклиб, трилациклиб, лероциклиб и абемациклиб и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов CDK4/6 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 09/085185, WO 12/129344, WO 11/101409, WO 03/062236, WO 10/075074 и WO 12/061156.

В некоторых вариантах осуществления, соединения по настоящему описанию можно использовать в комбинации с одним или более другими ингибиторами киназ, включая иматиниб, в частности, для лечения пациентов, резистентных к иматинибу или другим ингибиторам киназ.

В некоторых вариантах осуществления, соединения по настоящему описанию можно использовать в комбинации с химиотерапевтическим средством при лечении онкологического заболевания и они могут улучшить ответ на лечение по сравнению с ответом на один химиотерапевтический агент без усиления его токсических эффектов. В некоторых вариантах осуществления, соединения по настоящему описанию можно использовать в комбинации с химиотерапевтическим средством, предусмотренным в настоящем документе. Например, дополнительные фармацевтические агенты,

используемые при лечении множественной миеломы, могут включать, без ограничения, мелфалан, мелфалан плюс преднизон [MP], доксорубин, дексаметазон и велкейд (бортезомиб). Другие дополнительные агенты, используемые при лечении множественной миеломы, включают ингибиторы киназ Vcr-Abl, Flt-3, RAF и FAK. В некоторых вариантах осуществления, агент представляет собой алкилирующий агент, ингибитор протеасом, кортикостероид или иммуномодулирующее средство. Примеры алкилирующего агента включают циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления, кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления, иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM). Аддитивные или синергические эффекты являются желательными результатами комбинирования ингибитора CDK2 по настоящему изобретению с дополнительным агентом.

Агенты можно комбинировать с настоящим соединением в единой или непрерывной лекарственной форме, или агенты можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных дозированных форм.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более другими ингибиторами или одним или более терапевтическими средствами для лечения инфекций. Примеры инфекций включают вирусные инфекции, бактериальные инфекции, грибковые инфекции или паразитарные инфекции.

В некоторых вариантах осуществления, кортикостероид, такой как дексаметазон, вводят пациенту в комбинации с соединениями по раскрытию, причем дексаметазон вводят периодически, а не непрерывно.

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его соли могут быть объединены с другим иммуногенным агентом, таким как раковые клетки, очищенные опухолевые антигены (включая рекомбинантные белки, пептиды и молекулы углеводов), клетки и клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины. Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые можно использовать, включают пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназа, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина GM-CSF.

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его соли можно применять в комбинации с протоколом вакцинации для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления, опухолевые клетки трансдуцируются для экспрессии GM-CSF. В некоторых вариантах осуществления, противоопухолевые вакцины включают белки вирусов, вызывающих рак человека, таких как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус саркомы герпеса Капоши (KHSV). В некоторых вариантах осуществления, соединения настоящего

раскрытия можно использовать в комбинации с опухолеспецифическим антигеном, таким как белки теплового шока, выделенные из самой опухолевой ткани. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его соли можно комбинировать с иммунизацией дендритных клеток для активации сильных противоопухолевых ответов.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с биспецифическими макроциклическими пептидами, которые нацеливают эффекторные клетки, экспрессирующие Fe-альфа- или Fe-гамма-рецептор на опухолевые клетки. Соединения по настоящему изобретению также можно комбинировать с макроциклическими пептидами, которые активируют иммунный ответ хозяина.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления комбинации соединений по настоящему изобретению с другими терапевтическими агентами можно вводить пациенту до, во время и/или после трансплантации костного мозга или трансплантации стволовых клеток. Соединения по данному описанию можно применять в сочетании с трансплантатом костного мозга для лечения разнообразных опухолей гематопоэтической природы.

Соединения формулы (I) или любой из формул, описанных в данном документе, соединение, указанное в любом из пунктов формулы изобретения и описанное в данном документе, или его соли можно использовать в комбинации с вакцинами для поднятия иммунного ответа на патогены, токсины и аутоантигены. Примеры патогенов, для которых этот терапевтический подход может быть особенно полезен, включают патогены, против которых в настоящее время нет эффективной вакцины, или патогены, для которых обычные вакцины менее чем полностью эффективны. К ним относятся, помимо прочего, ВИЧ, гепатит (A, B и C), грипп, герпес, лямблии, малярия, лейшмания, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa*.

Вирусы, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами настоящего раскрытия, включают, но не ограничиваются ими, вирус папилломы человека, вирусы гриппа, гепатита A, B, C или D, аденовирус, поксвирус, вирусы простого герпеса, цитомегаловирус человека, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, вирус Эбола, вирус кори, вирус герпеса (*например*, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и CMV, вирус Эпштейна-Барра), флавивирусы, эховирус, риновирус, вирус Коксаки, корновирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус эпидемического паротита, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус осповакцины, вирус HTLV, вирус денге, вирус папилломы, вирус моллюска, полиовирус, вирус бешенства, вирус JC и вирус арбовирусного энцефалита.

Патогенные бактерии, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами согласно настоящему описанию, включают, но не ограничиваются ими, хламидии, риккетсиозные бактерии, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и конококки, клебсиеллу, протей, серратию, псевдомонады, легионеллу,

дифтерию, холеру, столбняк, ботулизм, сибирскую язву, чуму, лептоспироз и бактерии болезни Лайма.

Патогенные грибы, вызывающие инфекции, которые можно лечить способами согласно настоящему описанию, включают, но не ограничиваются ими, *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, и т.п.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, etc.), Genus *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporotrich schenkii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

Патогенные паразиты, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению с помощью способов согласно настоящему описанию, включают, но не ограничиваются ими, *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* и *Nippostrongylus brasiliensis*.

Когда пациенту вводят более одного фармацевтического агента, их можно вводить одновременно, по отдельности, последовательно или в комбинации (*например*, для более чем двух агентов).

Способы безопасного и эффективного введения большинства этих химиотерапевтических агентов известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их применение описано в стандартной литературе. Например, введение многих химиотерапевтических агентов описано в «Physicians' Desk Reference» (PDR, e.g., 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ), описание которого включено в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

II. Лечения воздействующие на иммунные контрольные точки

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек для лечения заболеваний, таких как рак или инфекции. Примеры ингибиторов иммунных контрольных точек включают ингибиторы против молекул иммунных контрольных точек, таких как CBL-B, CD20, CD28, CD40, CD70, CD122, CD96, CD73, CD47, CDK2, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, HPK1, CD137 (также известная как 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, TLR (TLR7/8), TIGIT, CD112R, VISTA, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления, молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу стимулирующую контрольную точку, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137. В некоторых вариантах осуществления, молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу ингибирующую контрольную точку, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT и VISTA. В некоторых вариантах осуществления, соединения, представленные в настоящем документе, можно использовать в комбинации с одним или более агентами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGFR бета.

В некоторых вариантах осуществления, соединения, представленные в настоящем документе, можно использовать в комбинации с одним или более агонистами молекул иммунных контрольных точек, например, OX40, CD27, GITR и CD137 (также известная как 4-1BB).

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

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1 или PD-L1, например, моноклональное антитело к PD-1 или к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 или к PD-L1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, тислелизумаб, спартализумаб (PDR001), цетрелимаб (JNJ-63723283), торипалимаб (JS001), камрелизумаб (SHR-1210), синтилимаб (IBI308), AB122 (GLS-010), AMP-224, AMP-514/MEDI-0680, BMS936559, JTX-4014, BGB-108, SHR-1210, MEDI4736, FAZ053, BCD-100, KN035, CS1001, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10, SHR-1316, CBT-502 (TQB2450), A167 (KL-A167), STI-A101 (ZKAB001), CK-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20, TSR-042 или LY3300054. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1 представляет собой ингибитор, раскрытый в патентах США № 7,488,802, 7,943,743, 8,008,449, 8,168 757, 8 217, 149, WO 03042402, WO 2008156712, WO 2010089411, WO 2010036959, WO 2011066342, WO 2011159877, WO 2011082400, или WO 2011161699, которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления, антитело представляет собой антитело к PD-1, например, моноклональное антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, спартализумаб, камрелизумаб, цетрелимаб, торипалимаб, синтилимаб, AB122, AMP-224, JTX-4014, BGB-108, BCD-100, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10 или TSR-042. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, спартализумаб, камрелизумаб, цетрелимаб, торипалимаб или синтилимаб. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой цемиплимаб. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой спартализумаб. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой камрелизумаб. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой цетрелимаб. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой торипалимаб. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой синтилимаб. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой AB122. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой AMP-224. В некоторых вариантах осуществления,

антитело к PD-1 представляет собой JTX-4014. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой BGB-108. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой BCD-100. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой BAT1306. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой LZM009. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой AK105. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой HLX10. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-1 представляет собой TSR-042. В некоторых вариантах осуществления, моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело анти-PD-1 представляет собой MGA012. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой SHR-1210. Другие противораковые средства включают терапевтические антитела, такие как 4-1BB (например, урелумаб, утомилумаб). В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например, моноклональное антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления, моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, тислелизумаб, BMS-935559, MEDI4736, атезолизумаб (MPDL3280A; также известное как RG7446), авелумаб (MSB0010718C), FAZ053, KN035, CS1001, SHR-1316, CBT-502, A167, STI-A101, CK-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20 или LY3300054. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб или тислелизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой авелумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 представляет собой дурвалумаб. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой тислелизумаб. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой BMS-935559. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой MEDI4736. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой FAZ053. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой KN035. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой CS1001. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой SHR-1316. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой CBT-502. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой A167. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой STI-A101. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой CK-301. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой BGB-A333. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой MSB-2311. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой HLX20. В некоторых вариантах осуществления, антитело к PD-L1 представляет собой LY3300054.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной

контрольной точки представляет собой малую молекулу, которая связывается с PD-L1 или ее фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой малую молекулу, которая связывается и интернализует PD-L1 или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой соединение, выбранное из соединений, указанных в US 2018/0179201, US 2018/0179197, US 2018/0179179, US 2018/0179202, US 2018/0177784, US 2018/0177870, US № 16/369654 (подана 29 марта 2019 г.) и US № 62/688164, или ее фармацевтически приемлемую соль, каждая из которых включена в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор KIR, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и TGFR бета.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор представляет собой MCLA-145.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например, антитело к CTLA-4, В некоторых вариантах осуществления, антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелиумаб, AGEN1884 или CP-675,206.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3, например, антитело к LAG3. В некоторых вариантах осуществления, антитело к LAG3 представляет собой BMS-986016, LAG525, INCAGN2385 или эфтилагимод альфа (IMP321).

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD73. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор CD73 представляет собой олеклумаб.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIGIT. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор TIGIT представляет собой OMP-31M32.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор VISTA. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор VISTA представляет собой JNJ-61610588 или CA-170.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор B7-H3. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор B7-H3 представляет собой эноблитузумаб, MGD009 или 8H9.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор KIR. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор KIR представляет собой лирилуумаб или IPH4102.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор A2aR. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор A2aR представляет собой CPI-444.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TGF-бета. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор TGF-бета представляет собой трабедерсен, галузертиниб или M7824.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PI3K-гамма. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PI3K-гамма представляет собой IPI-549.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD47. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор CD47 представляет собой Hu5F9-G4 или TTI-621.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD73. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD73 представляет собой MEDI9447.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD70. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор CD70 представляет собой кусатузумаб или BMS-936561.

В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула ингибитора иммунной контрольной точки является ингибитором TIM3, например, антитело к TIM3. В некоторых вариантах осуществления, антитело к TIM3 представляет собой INCAGN2390, MBG453 или TSR-022.

В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула ингибитора иммунной контрольной точки является ингибитором CD20, например, антитело к CD20. В некоторых вариантах осуществления, антитело к CD20 представляет собой обинутузумаб или ритуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления, агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, CD27, CD28, GITR, ICOS, CD40, TLR7/8 и CD137 (также известная как 4-1BB).

В некоторых вариантах осуществления, агонист CD137 представляет собой урелумаб. В некоторых вариантах осуществления, агонист CD137 представляет собой утомилумаб.

В некоторых вариантах осуществления, агонист молекулы иммунной контрольной точки является ингибитором GITR. В некоторых вариантах осуществления агонист GITR представляет собой TRX518, МК-4166, INCAGN1876, МК-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, MEDI1873 или MEDI6469. В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, например, антитело-агонист OX40 или слитый белок OX40L. В некоторых вариантах осуществления, антитело к OX40 представляет собой INCAGN01949, MEDI0562 (таволимаб), MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, BMS-986178 или 9B12. В некоторых вариантах осуществления, слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

В некоторых вариантах осуществления, агонист молекулы иммунной контрольной

точки является агонистом CD40. В некоторых вариантах осуществления, агонист CD40 представляет собой CP-870893, ADC-1013, CDX-1140, SEA-CD40, RO7009789, JNJ-64457107, APX-005M или Chi Lob 7/4.

В некоторых вариантах осуществления, агонист молекулы иммунной контрольной точки является агонистом ICOS. В некоторых вариантах осуществления, агонист ICOS представляет собой GSK-3359609, JTX-2011 или MEDI-570.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист CD28. В некоторых вариантах осуществления, агонист CD28 представляет собой терализумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист CD27. В некоторых вариантах осуществления, агонист CD27 представляет собой варлилумаб.

В некоторых вариантах осуществления, агонист молекулы иммунной контрольной точки является агонистом TLR7/8. В некоторых вариантах осуществления, агонист TLR7/8 представляет собой MEDI9197.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с биспецифическими антителами. В некоторых вариантах осуществления, один из доменов биспецифического антитела нацелен на рецептор PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 или TGF β . В некоторых вариантах осуществления, биспецифическое антитело связывается с PD-1 и PD-L1. В некоторых вариантах осуществления, биспецифическое антитело, которое связывается с PD-1 и PD-L1, представляет собой MCLA-136. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело связывается с PD-L1 и CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело, которое связывается с PD-L1 и CTLA-4, представляет собой AK104.

В некоторых вариантах осуществления, соединения согласно настоящему описанию можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами метаболических ферментов. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор метаболического фермента представляет собой ингибитор IDO1, TDO или аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают эпакадостат, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 и LY338196.

Как предусмотрено в данном документе, дополнительные соединения, ингибиторы, агенты и т.д. могут быть объединены с настоящим соединением в единой или непрерывной лекарственной форме, или их можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных дозированных форм.

Фармацевтические составы и лекарственные формы

Когда соединения по данному описанию используются как фармацевтические препараты, их можно вводить в форме фармацевтических композиций. Эти композиции можно получить при помощи способов, хорошо известных в области фармации, и можно вводить различными способами в зависимости от того, желательно местное или системное

лечение, и от области, подвергаемой лечению. Введение может быть местным (включая трансдермальное, эпидермальное, офтальмологическое и через слизистые оболочки, включая интраназальное, вагинальное и ректальное введение), легочным (*например*, путем ингаляции или вдувания порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеально или интраназально), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутривнутрибрюшинное внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или внутривнутричерепное, *например*, внутривнутриоболочечное или внутривнутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может осуществляться в виде единичной болюсной дозы или, *например*, непрерывно с помощью перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать в себя трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, крема, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Необходимыми или желательными могут быть традиционные принятые фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и тому подобное.

Данное изобретение также включает в себя фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение по данному описанию или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей (вспомогательных веществ). В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция пригодна для местного применения. Для приготовления композиций по настоящему изобретению активный ингредиент, как правило, смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или включают в носитель в форме, *например*, капсулы, саше, бумажного пакета или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который служит несущей средой, носителем или средой для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут находиться в форме таблеток, драже, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, настоев, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (твердых или в жидкой среде), мазей, содержащих, *например*, до 10% масс. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиторий, стерильных инъекционных растворов или стерильных упакованных порошков.

Для получения состава активное соединение можно размалывать, чтобы обеспечить подходящий размер частиц, до объединения с другими ингредиентами. Если активное соединение практически нерастворимо, его можно размалывать до получения частиц, размером менее 200 меш. Если активное соединение по существу растворимо в воде, размер частиц можно регулировать размалыванием, чтобы обеспечить по существу однородное распределение в составе, *например*, около 40 меш.

Соединения по настоящему изобретению можно размалывать, используя известные способы помола, такие как мокрый помол, для получения частиц с размером, подходящим для формирования таблеток и составов другого типа. Мелкоизмельченные (в форме наночастиц) препараты соединений по данному описанию можно получать с

использованием способов, известных в данной области техники, например, см., международную заявку WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих эксципиентов включают в себя лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно содержать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоат; подсластители; и ароматизаторы. Композиции по настоящему изобретению могут быть составлены так, что будут обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием способов, известных в данной области техники.

Композиции могут быть составлены в виде единичной лекарственной формы, причем каждая доза содержит от около 5 до около 1000 мг (1 г), или более, например, от около 100 до около 500 мг активного ингредиента. Термин «единичные лекарственные формы» относится к физически дискретным единичным объектам, пригодным в качестве разовых дозировок для людей и других млекопитающих, причем каждый единичный объект содержит заранее заданное количество активного вещества, рассчитанное так, чтобы оно производило желаемый терапевтический эффект, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат от около 5 до около 50 мг активного ингредиента. Средний специалист в данной области техники поймет, что он включает композиции, содержащие от около 5 до около 10, от около 10 до около 15, от около 15 до около 20, от около 20 до около 25, от около 25 до около 30, от около 30 до около 35, от около 35 до около 40, от около 40 до около 45 или от около 45 до около 50 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат от около 50 до около 500 мг активного ингредиента. Средний специалист в данной области техники поймет, что он включает композиции, содержащие от около 50 до около 100, от около 100 до около 150, от около 150 до около 200, от около 200 до около 250, от около 250 до около 300, от около 350 до около 400 или от около 450 до около 500 мг активного ингредиента.

В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат от около 500 до около 1000 мг активного ингредиента. Средний специалист в данной области техники поймет, что это включает композиции, содержащие от около 500 до около 550, от около 550 до около 600, от около 600 до около 650, от около 650 до около 700, от около 700 до около 750, от около 750 до около 800, от около 800 до около 850, от около 850 до около 900, от около 900 до около 950 или от около 950 до около 1000 мг активного ингредиента.

Подобные дозировки могут быть использованы для соединений, описанных здесь, в способах и применениях по настоящему изобретению.

Активное соединение может быть эффективно в широком интервале дозировок, и его, как правило, вводят в фармацевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что фактически вводимое количество соединения обычно определяется врачом в зависимости от соответствующих обстоятельств, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, фактически вводимое соединение, возраст, вес и реакцию отдельного пациента, тяжесть симптомов пациента и тому подобное.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, главный активный компонент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом чтобы получить твердую предварительную композицию, содержащую гомогенную смесь соединения по настоящему изобретению. Когда указывают, что эти предварительные композиции гомогенные, понимают, что активный ингредиент, как правило, диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию легко можно разделить на равно эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, драже и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем разделяют на единичные лекарственные формы, представленных выше типов, содержащие от, например, около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента по настоящему изобретению.

Таблетки или драже по настоящему изобретению могут быть покрыты или модифицированы другим способом для получения лекарственной формы, обладающей преимуществом пролонгированного действия. Например, таблетка или драже может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем последний находится в форме оболочки для первого. Два компонента могут разделяться энтеросолюбильным слоем, который препятствует разложению в желудке и позволяет внутреннему компоненту в неизменном виде попасть в двенадцатиперстную кишку или высвободиться отсрочено. Для таких кишечнорастворимых слоев или покрытий можно использовать различные материалы, такие материалы содержат ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые могут быть включены соединения и композиции по настоящему изобретению, для перорального введения или путем инъекции включают в себя водные растворы, пригодным образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, сезамовое масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также настои и подобные фармацевтические среды.

Композиции для ингаляции или инсuffляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные выше. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции вводят в дыхательные пути через рот

или нос для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять, используя инертные газы. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из устройства для распыления, или устройство для распыления можно присоединить к маске для лица, кислородной палатке или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции можно вводить перорально или через нос, используя устройства, которые доставляют препарат соответствующим образом.

Составы для местного применения могут содержать один или большее количество традиционных носителей. В некоторых вариантах осуществления изобретения мази могут содержать воду и один или большее количество гидрофобных носителей, выбранных из, например, жидкого парафина, алкилового эфира полиоксиэтилена, пропиленгликоля, белого вазелина и тому подобного. Композиции-носители кремов могут быть на основе воды в комбинации с глицерином и одним или несколькими другими компонентами, *например*, глицеринмоностеаратом, PEG-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели можно приготовить, используя изопропиловый спирт и воду предпочтительно в сочетании с другими компонентами, например глицерином, гидроксипропилцеллюлозой и тому подобным. В некоторых вариантах осуществления изобретения составы для местного применения содержат по меньшей мере около 0,1, по меньшей мере около 0,25, по меньшей мере около 0,5, по меньшей мере около 1, по меньшей мере около 2 или по меньшей мере около 5% масс. соединения по настоящему изобретению. Составы для местного применения могут быть упакованы в подходящие тюбики, например, вместимостью 100 г, которые необязательно могут содержать инструкцию по лечению выбранного симптома, например, псориаза или другого патологического состояния кожи.

Количество соединения или композиции, вводимое пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводят, цели введения, как например профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и тому подобного. Для терапевтических целей композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного ослабления симптомов заболевания или его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от патологического состояния, которое лечат, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и тому подобное.

Композиции, вводимые пациенту, могут находиться в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или могут быть стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для применения как есть или лиофилизированы, причем лиофилизированный состав объединяют со стерильным водным носителем перед введением. Значение pH составов соединений обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно, от 5 до 9 и, наиболее предпочтительно, от 7 до 8. Понятно, что

использование некоторых из вышеупомянутых эксципиентов, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая доза соединения по настоящему изобретению может варьироваться в соответствии с, например, конкретным применением, для которого осуществляется лечение, способом введения соединения, состоянием здоровья и патологическим состоянием пациента и заключением лечащего врача. Доля или концентрация соединения по данному описанию в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, в том числе дозировки, химических характеристик (например, гидрофобности) и способа введения. Например, соединения по настоящему изобретению могут находиться в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10% масс./об. соединения, для парентерального введения. Некоторые типичные дозы находятся в интервалах от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в сутки. В некоторых вариантах осуществления изобретения доза находится в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-ответ, полученных из *in vitro* тест-систем или на моделях животных.

Композиции по настоящему изобретению могут дополнительно включать один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как химиотерапевтическое, стероидное, противовоспалительное соединение или иммунодепрессант, примеры которых перечислены в данном документе.

Меченые соединения и способы анализа

Другой аспект настоящего изобретения относится к меченым соединениям по данному изобретению (радиоактивно меченым, флуоресцентно меченым и т. д.), которые были бы полезны не только в методах визуализации, но также в анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для локализации и количественного определения CDK2 в образцах тканей, включая человеческие, и для идентификации активаторов CDK2 путем ингибирования связывания меченого соединения. Замещение одного или более атомов соединений по настоящему изобретению также может быть полезно при создании дифференцированного ADME (адсорбция, распределение, метаболизм и экскреция). Соответственно, настоящее изобретение включает анализы CDK2, которые содержат такие меченые или замещенные соединения.

Настоящее изобретение дополнительно включает изотопно меченые соединения по настоящему изобретению. «Изотопно-» или «радио-меченое» соединение представляет собой соединение по данному описанию, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе (т. е. встречающихся в

природе). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по данному изобретению включают, без ограничения, ^2H (также обозначенный как D для дейтерия), ^3H (также обозначенный как T для тритиума), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Например, один или более атомов водорода в соединении по данному изобретению могут быть заменены атомами дейтерия (например, один или более атомов водорода в C_{1-6} алкильной группе формулы (I) может быть необязательно замещен атомами дейтерия, так $-\text{CD}_3$, замещает $-\text{CH}_3$). В некоторых вариантах осуществления алкильные группы раскрытых формул (например, формулы (I)) могут быть пердейтерированы.

Один или более составляющих атомов представленных в данном документе соединений могут быть заменены или замещены изотопами атомов в природном или неприродном количестве. В некоторых вариантах осуществления соединение включает по меньшей мере один атом дейтерия. Например, один или более атомов водорода в представленном в данном документе соединении могут быть заменены или замещены дейтерием (*например*, один или более атомов водорода C_{1-6} алкильной группы могут быть заменены атомами дейтерия, например $-\text{CD}_3$, полученной при замещении $-\text{CH}_3$). В некоторых вариантах осуществления соединение включает два или более атома дейтерия. В некоторых вариантах осуществления, соединение включает 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 или 1-6 атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления, все атомы водорода в соединении могут быть заменены или замещены атомами дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов водорода, присоединенных к атомам углерода алкильного, алкенильного, алкинильного, арильного, фенильного, циклоалкильного, гетероциклоалкильного или гетероарильного заместителей или связывающих групп $-\text{C}_{1-4}$ алкил-, алкилен, алкенилен как описано в данном документе, необязательно заменены атомами дейтерия.

Синтетические методы включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas, New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Меченые изотопами соединения могут быть использованы в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты по метаболизму и/или анализы.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным временем полужизни *in vivo* или сниженными требованиями к дозировке, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. (см., *например*, A. Kerekes et. al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et. al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312). В частности, замена в одном или более участках метаболизма может дать одно или более терапевтических преимуществ.

Радионуклид, который включен в настоящие радиоактивно меченые соединения, будет зависеть от конкретного применения этого радиоактивно меченого соединения. Например, для *in vitro* мечения CDK2 и конкурентного анализа подходящими могут быть соединения, содержащие ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , или ^{35}S . Для целей радиовизуализации подходящими могут быть ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br .

Понятно, что «радиоизотопно-меченое» или «меченое» соединение представляет собой соединение, которое содержит по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах осуществления изобретения радионуклид выбран из группы, включающей ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br .

Настоящее изобретение может дополнительно включать синтетические способы введения радиоизотопов в соединения по настоящему изобретению. Синтетические способы включения радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области техники, и обычный специалист в данной области техники легко распознает способы, применимые для соединений по настоящему изобретению.

Меченое соединение по настоящему изобретению может применяться в скрининговом анализе для идентификации/оценки соединений. Например, недавно синтезированное или идентифицированное соединение (*m. e.*, тестируемое соединение), которое является меченым, можно оценить на предмет его способности связывать и активировать CDK2, отслеживая изменение его концентрации при контакте с CDK2 путем отслеживания мечения. Например, тестируемое соединение (меченое) может быть оценено на предмет его способности снижать связывание другого соединения, которое, как известно, ингибирует CDK2 (*m. e.* стандартного соединения). Соответственно, способность тестируемого соединения конкурировать со стандартным соединением за связывание CDK2 напрямую коррелирует с его аффинностью связывания. И наоборот, в некоторых других скрининговых исследованиях мечено стандартное соединение, а исследуемое соединение не мечено. Соответственно, за концентрацией меченого стандартного соединения наблюдают для того, чтобы оценить конкуритрование между стандартным соединением и исследуемым соединением и таким образом определить относительную связывающую способность исследуемого соединения.

Наборы

Настоящее описание также включает фармацевтические наборы, пригодные, например, для лечения или профилактики связанных с CDK2 заболеваний или нарушений (таких как, *например*, рак, воспалительное заболевание, сердечно-сосудистое заболевание или нейродегенеративное заболевание), которые включают один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения по данному описанию. Такие наборы могут дополнительно содержать, если это желательно, один или более разнообразных компонентов традиционно принятых фармацевтических наборов, таких как, например, контейнеры с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и т. д., что будет легко понятно специалистам в данной области техники.

Инструкции, либо в виде вкладышей, либо в виде ярлыков с указанием количества вводимых компонентов, руководств по введению и/или руководств по смешиванию компонентов, также могут быть включены в набор.

Биомаркеры и фармакодинамические маркеры

В описании представлены прогностические маркеры (например, биомаркеры и фармакодинамические маркеры, например, число копий гена, последовательность гена, уровни экспрессии или уровни фосфорилирования) для идентификации обследуемых субъектов, имеющих, подозреваемых в наличии или подверженных риску развития заболевания или расстройства, связанного с CDK2, для которых введение ингибитора CDK2 («ингибитор CDK2», как используется в данном документе, относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли), вероятно, будет эффективным. В описании также представлены фармакодинамические маркеры (например, уровни фосфорилирования) для идентификации субъектов-людей, имеющих, подозреваемых в наличии или подвержены риску развития заболевания или расстройства, связанного с CDK2, которые отвечают на лечение ингибитором CDK2.

Способы основаны по меньшей мере частично на открытии того, что функциональный статус ингибитора циклинзависимой киназы 2A («CDKN2A»; также обозначаемый как «p16») является биомаркером для прогнозирования чувствительности к терапии, нацеленной на CDK2, в G1/S-специфичных циклин-E1- («CCNE1-») амплифицированных клетках, подходящих для применения при стратификации пациентов. Кроме того, данное изобретение основано по меньшей мере частично на открытии того факта, что в CCNE1-амплифицированных линиях клеток, уровень фосфорилирования белка, ассоциированного с ретинобластомой человека («Rb»), по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 3, представляет собой фармакодинамический маркер активности CDK2 и подходит для использования при измерении ферментативной активности CDK2 в клеточном анализе или в доклинических и клинических применениях, таких как, например, мониторинг развития или реакции на лечение ингибитором CDK2.

CCNE1 и p16

CCNE1 и p16 были идентифицированы в примерах как гены, в комбинации, полезные для прогнозирования ответа (например, улучшения течения заболевания, о чем свидетельствует ремиссия/разрешение заболевания) субъекта, страдающего заболеванием или расстройством, связанным с CDK2, на лечение ингибитором CDK2.

p16 (также известный как ингибитор циклин-зависимой киназы 2A, ингибитор циклин-зависимой киназы 4 A, супрессор множественных опухолей 1 и p16-INK4a) действует как негативный регулятор пролиферации нормальных клеток, взаимодействуя с CDK4 и CDK6. p16 кодируется *геном ингибитора циклин-зависимой киназы 2A* («CDKN2A») (номер доступа в GenBank NM_000077). Цитогенное расположение гена CDKN2A - 9p21.3, которое представляет собой короткое (p) плечо хромосомы 9 в положении 21.3. Молекулярное расположение *гена CDKN2A* составляет пары оснований

от 21,967,752 до 21,995,043 на хромосоме 9 (Homo sapiens Annotation Release 109, GRCh38.p12). Считается, что генетические и эпигенетические аномалии в гене, кодирующем p16, приводят к уходу от старения и появления рака (Okamoto et al., 1994, PNAS 91(23):11045-9). Неограничивающие примеры генетических аномалий в гене, кодирующем p16, описаны в Таблице 1 ниже. Аминокислотная последовательность p16 человека представлена ниже (номер доступа в GenBank NP_000068 /номер доступа UniProtKB P42771):

1 MEPAAGSSME PSADWLATAA ARGRVEEVRA LLEAGALPNA PNSYGRRIQ
VMMMGSARVA

61 ELLLLHGAEP NCADPATLTR PVHDAAREGF LDTLVVLHRA
GARLDVRDAW GRLPVDLAEE

121 LGHRDVARYL RAAAGGTRGS NHARIDAAEG PSDIPD (**SEQ ID NO:1**).

CCNE1 представляет собой фактор клеточного цикла, необходимый для контроля клеточного цикла при переходе G1/S (Ohtsubo et al., 1995, Mol. Cell. Biol. 15:2612-2624). CCNE1 действует как регуляторная субъединица CDK2, взаимодействуя с CDK2 с образованием холоферментного комплекса серин/треонинкиназа. Субъединица CCNE1 этого холоферментного комплекса обеспечивает субстратную специфичность комплекса (Honda et al., 2005, EMBO 24:452-463). CCNE1 кодируется геном *циклина E1* («CCNE1») (номер доступа в GenBank NM_001238). Аминокислотная последовательность CCNE1 человека представлена ниже (номер доступа в GenBank NP_001229/номер доступа UniProtKB P24864):

1 mprerrerd kerdtmkedg gaefrsarsrk rkanvtvflq dpdeemakid rtardqcgsg
61 pwdnnavcad pcsliptpd edddrvypns tckpriiaps rgsplpvlsw anreevwkim
121 lnkektylrd qhfleqhp ll qpkmrailld wlmevcevyk lhretfy laq dffdrymatq
181 envvktllql igisslfiaa kleeiypk hlqfayvt dga csgdeiltme lmimkalkwr
241 lspltivswl nvymqvayln dlhevllp qy pqqifiqiae lldlcldvd clefpygila
301 asalyhfsss elmqkvsgyq wcdiencvkw mypfamvire tgssklkhfr gvadedahni
361 qthrdsl d ll dkarakkaml seqnrasplp sgltpqsg kkqssgpema (**SEQ ID NO:2**).

Примеры демонстрируют, что нокдаун CDK2 ингибирует пролиферацию CCNE1-амплифицированных линий клеток, но не CCNE1-неамплифицированных линий клеток. Напротив, примеры показывают, что ингибирование CDK4/6 ингибирует пролиферацию CCNE1-неамплифицированных линий клеток, но не CCNE1-амплифицированных линий клеток. Примеры дополнительно демонстрируют, что присутствие нормального (например, немутантного или не удаленного) гена p16 необходимо для наблюдаемого ингибирования пролиферации клеток в CCNE1-амплифицированных линиях клеток, обработанных ингибитором CDK2. Соответственно, CCNE1 и p16 вместе представляют собой комбинированный биомаркер: клетки, которые реагируют на лечение ингибитором CDK2, демонстрируют амплификацию гена CCNE1 и/или уровень экспрессии CCNE1, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1, и имеют нуклеотидную последовательность (например, ген или мРНК), которая кодирует белок p16 (например,

белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1) и/или в которой присутствует белок p16, в то время как контрольные клетки, которые не отвечают на лечение ингибитором CDK2 не имеют амплификации гена CCNE1 и/или уровня экспрессии CCNE1, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1, и имеют тенденцию к наличию мутированного или удаленного гена, который кодирует белок p16 и/или отсутствию экспрессии белка p16.

Таким образом, в данном документе предложен способ лечения субъекта-человека, имеющего, подозреваемого в наличии или подверженного риску развития заболевания или расстройства, связанного с CDK2, включающий введение субъекту-человеку ингибитора CDK2, при этом субъект-человек ранее был определен как: (i) (a) имеющий нуклеотидную последовательность, кодирующую белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, (b) имеющий ген CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, и/или (c) экспрессирующий белок p16, и (ii) (a) имеющий амплификацию гена CCNE1 и/или (b) имеющий уровень экспрессии CCNE1 в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1. В некоторых вариантах осуществления, способы прогнозирования, описанные в данном документе, позволяют прогнозировать, что субъект будет отвечать на лечение ингибитором CDK2 с по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или 100% точностью. Например, в некоторых вариантах осуществления, если описанные в данном документе способы прогнозирования применяются к 10 субъектам, имеющим, подозреваемым или подверженным риску развития заболевания или расстройства, связанного с CDK2, и прогнозируется, что 8 из этих 10 субъектов ответят на лечение ингибитором CDK2 на основе способа прогнозирования, описанного в данном документе, и 7 из этих 8 субъектов действительно отвечают на лечение ингибитором CDK2, тогда способ прогнозирования имеет точность 87,5% (7 разделенное на 8). Считается, что субъект отвечает на лечение ингибитором CDK2, если субъект показывает какое-либо улучшение выраженности заболевания, о чем свидетельствует, например, уменьшение или облегчение симптомов, ремиссия/разрешение заболевания и т.д.

В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет заболевание или расстройство, связанное с CDK2. В некоторых вариантах осуществления, субъект-человек был ранее определен как: (i) (a) имеющий нуклеотидную последовательность, кодирующую белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и/или (b) имеющий ген CDKN2A, лишенный одной или больше инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот и (ii) имеющий амплификацию гена CCNE1 в биологическом образце, полученном от субъекта-человека. В некоторых вариантах осуществления, ген CDKN2A кодирует белок, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1. В конкретных вариантах осуществления, ген CDKN2A кодирует белок, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1.

В конкретных вариантах осуществления, одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот в гене CDKN2A описаны в таблице 1. В конкретных вариантах осуществления, одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот в гене CDKN2A описаны в Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574, 1999; Liggett and Sidransky, Biology of Neoplasia, Journal of Oncology, 16(3):1197-1206, 1998, and Cairns et al., Nature Genetics, 11:210-212, 1995, каждая из которых включена в настоящее описание в качестве ссылки во всей своей полноте.

Таблица 1. Замены, делеции и модификации гена CDKN2A

Описание	Ссылка(и)
Переход С в Т, превращающий кодон 232 гена CDKN2A из кодона аргинина в стоп-кодон	Номер доступа в RefSNP rs121913388; Kamb et al., Science 264: 436-440, 1994
Делеция зародышевой линии из 19 пар оснований в нуклеотиде 225, вызывающая сдвиг рамки считывания, по прогнозам, сильно усечет белок p16	Номер доступа в RefSNP rs587776716; Gruis et al., Nature Genet. 10: 351-353, 1995
Делеция 6 пар нуклеотидов в нуклеотидах 363-368 гена CDKN2A	Номер доступа в ClinVar RCV000010017.2; Liu et al., Oncogene 11: 405-412, 1995
Мутация в хромосоме 9:21971058 предсказывает замену глицина, соответствующего положению 101 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на триптофан.	Номер доступа в RefSNP rs104894094; Ciotti et al., Am. J. Hum. Genet. 67: 311-319, 2000
Мутация зародышевой линии, представляющая собой дубликацию 3 пар оснований в рамке считывания на нуклеотиде 332 в экзоне 2 гена CDKN2A	Номер доступа в ClinVar RCV000010020.3; Borg et al., Cancer Res. 56: 2497-2500, 1996
Предсказанная мутация для замены метионина, соответствующего положению 53 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на изолейцин	Номер доступа в RefSNP rs104894095; Harland et al., Hum. Molec. Genet. 6: 2061-2067, 1997
Прогнозируемая мутация для замены аргинина, соответствующего положению 24 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на пролин.	Номер доступа в RefSNP rs104894097; Monzon et al., New Eng. J. Med. 338: 879-887, 1998

Описание	Ссылка(и)
Повтор из 24 пар оснований вставлен в хромосому 9 между 21974795 и 21974796 (прямая цепь)	Номер доступа в RefSNP rs587780668; Pollock et al., Hum. Mutat. 11: 424-431, 1998)
Трансверсия из G в T по нуклеотиду -34 гена CDKN2A	Номер доступа в ClinVar RCV000010024.5; Liu et al., Nature Genet. 21: 128-132, 1999
Делеция p14(ARF)-специфического экзона 1-бета CDKN2A	Номер доступа в ClinVar RCV000010026.2; Randerson-Moor et al., Hum. Molec. Genet. 10: 55-62, 2001
Предсказанная мутация для замены валина, соответствующего положению 126 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, изолейцином.	Номер доступа в RefSNP rs104894098; Goldstein et al., Brit. J. Cancer 85: 527-530, 2001
Переход (IVS2-105 A-G) в интроне 2 гена CDKN2A, создающий ложный донорский сайт сплайсинга GT 105 оснований 5-прайм экзона 3, что приводит к aberrantному сплайсингу мРНК	Номер доступа в ClinVar RCV000010028.3; Harland et al., Hum. Molec. Genet. 10: 2679-2686, 2001
Прогнозируемая мутация приведет к замене глицина, соответствующего положению 122 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на аргинин.	Номер доступа в RefSNP rs113798404; Hewitt et al., Hum. Molec. Genet. 11: 1273-1279, 2002
Ожидается, что мутация приведет к замене валина, соответствующего положению 59 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на аргинин.	Номер доступа в RefSNP rs113798404; Yakobson et al., Melanoma Res. 11: 569-570, 2001
Тандемная трансверсия зародышевой линии 339G-C и переход 340C-T в гене CDKN2A, приводящий к замене пролина, соответствующего положению 114 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на серин.	Номер доступа в RefSNP rs113798404 и rs104894104; Kannengiesser et al., Genes Chromosomes Cancer 46: 751-760, 2007
Предполагается, что мутация приведет к замене	Номер доступа в RefSNP

Описание	Ссылка(и)
серина, соответствующего положению 56 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на изолейцин.	rs104894109; Kannengiesser et al., Genes Chromosomes Cancer 46: 751-760, 2007
Прогнозируемая мутация приведет к замене глицина, соответствующего положению 89 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на аспарагиновую кислоту.	Номер доступа в RefSNP rs137854599; Goldstein et al., J. Med. Genet. 45: 284-289, 2008
Гетерозиготный переход от А к G в экзоне 1В гена CDKN2A, влияющий на сплайсинг изоформы p14(ARF)	Номер доступа в ClinVar RCV000022943.3; Binni et al., Clin. Genet. 77: 581-586, 2010
Гетерозиготная дупликация 5 п.н. (19_23dup) в гене CDKN2A, приводящая к сдвигу рамки считывания и преждевременному завершению	Номер доступа в ClinVar RCV000030680.6; Harinck, F., Kluijt et al., J. Med. Genet. 49: 362-365, 2012
Предполагается, что мутация приведет к замене аспарагиновой кислоты, соответствующей положению 84 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на валин.	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Предполагается, что мутация приведет к замене аспарагиновой кислоты, соответствующей положению 84 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на глицин.	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Предполагается, что мутация приведет к замене аргинина, соответствующего положению 87 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на пролин.	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Предполагается, что мутация приведет к замене пролина, соответствующего положению 48 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на лейцин.	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Предполагается, что мутация приведет к замене аспарагиновой кислоты, соответствующей положению 74 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574

Описание	Ссылка(и)
аспарагин.	
Предполагается, что мутация приведет к замене аргинина, соответствующего положению 87 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на лейцин.	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Предполагается, что мутация приведет к замене аспарагина, соответствующего положению 71 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на серин.	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Предполагается, что мутация приведет к замене аргинина, соответствующего положению 80 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на лейцин.	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574
Прогнозируемая мутация приведет к замене гистидина, соответствующего положению 83 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 1, на тирозин.	Yarbrough et al., Journal of the National Cancer Institute, 91(18):1569-1574

В описании также представлен способ лечения субъекта-человека, страдающего, подозреваемого в наличии или подверженного риску развития заболевания или расстройства, связанного с CDK2, включающий: (i) идентификацию в биологическом образце, полученном от субъекта-человека: (a) нуклеотидной последовательности, кодирующей белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, (b) наличия гена CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен нуклеиновых кислот, и/или (c) присутствия белка p16; (ii) идентификацию в биологическом образце, полученном от субъекта-человека: (a) наличия амплификации гена CCNE1 и/или (b) уровня экспрессии CCNE1 выше контрольного уровня экспрессии CCNE1; и (iii) введение субъекту-человеку ингибитора CDK2. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет заболевание или расстройство, связанное с CDK2. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта подозревают наличие или риск развития заболевания или расстройства, связанного с CDK2. В некоторых вариантах осуществления, способ включает: (i) идентификацию в биологическом образце, полученном от субъекта-человека: (a) нуклеотидной последовательности, кодирующей белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, (b) наличия гена CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, и/или (c) присутствия белка p16; (ii) идентификацию в биологическом образце, полученном от субъекта-человека: (a) наличия амплификации

гена CCNE1; и (iii) введение субъекту-человеку ингибитора CDK2.

В описании также представлен способ прогнозирования реакции субъекта-человека, имеющего, подозреваемого в наличии или подверженного риску развития заболевания или расстройства, связанного с CDK2, на ингибитор CDK2, включающий: (i) определение по биологическому образцу, полученному от субъекта-человека: (a) нуклеотидной последовательности гена CDKN2A, (b) присутствия гена CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, и/или (c) присутствия белка p16; и (ii) определение по биологическому образцу, полученному от субъекта-человека: (a) числа копий гена CCNE1 и/или (b) уровня экспрессии CCNE1, причем (1) (a) наличие гена CDKN2A, кодирующего белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, (b) наличие гена CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, и/или (c) присутствие белка p16, и (2) (a) амплификация гена CCNE1 и/или (b) уровень экспрессии CCNE1, который выше, чем контрольный уровень экспрессии CCNE1, позволяет прогнозировать, что субъект-человек будет реагировать на ингибитор CDK2. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет заболевание или расстройство, связанное с CDK2. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта подозревают наличие или риск развития заболевания или расстройства, связанного с CDK2. В некоторых вариантах осуществления, способ включает: (i) определение по биологическому образцу, полученному от субъекта-человека: (a) нуклеотидной последовательности гена CDKN2A и/или (b) присутствия гена CDKN2A, не содержащего одной или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот; и (ii) определение по биологическому образцу, полученному от субъекта-человека: (a) числа копий гена CCNE1, причем (1) (a) наличие гена CDKN2A, кодирующего белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1 и/или (b) наличие гена CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, и (2) (a) амплификация гена CCNE1, предсказывает, что субъект-человек будет отвечать на лечение ингибитором CDK2.

В конкретных вариантах осуществления, (i) определение (a) нуклеотидной последовательности гена CDKN2A, (b) наличия гена CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, и/или (c) присутствие белка p16 определяется за (например, по меньшей мере 1 день, по меньшей мере 2 дня, по меньшей мере 3 дня, по меньшей мере 4 дня, по меньшей мере 5 дней, по меньшей мере 6 дней, по меньшей мере 7 дней, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели или по меньшей мере 4 недели, или от 6 часов до 16 часов, от 6 часов до 20 часов, или от 6 часов до 24 часов, от 2 дней до 3 дней, от 2 дней до 4 дней, от 2 дней до 5 дней, от 2 дней до 6 дней, от 2 дней до 7 дней, от 1 недели до 2 недель, от 1 недели до 3 недель или от 1 недели до 4 недель до) введения человеку ингибитора CDK2. В конкретных вариантах осуществления, (ii) определение (a) числа копий гена CCNE1 и/или (b) уровня экспрессии CCNE1 в биологическом образце, полученном от субъекта-

субъекта-человека, выполняется за (например, по меньшей мере 1 день, по меньшей мере 2 дня, по меньшей мере 3 дня, по меньшей мере 4 дня, по меньшей мере 5 дня, по меньшей мере 6 дня, по меньшей мере 7 дней, по меньшей мере 2 недели, по меньшей мере 3 недели или по меньшей мере 4 недели, или от 6 часов до 16 часов, от 6 часов до 20 часов, или от 6 часов до 24 часов, от 2 дня до 3 дня, от 2 дня до 4 дня, от 2 дня до 5 дней, от 2 дня до 6 дней, от 2 дней до 7 дней, от 1 недели до 2 недель, от 1 недели до 3 недель или от 1 недели до 4 недель до) введения субъекту-человеку ингибитора CDK2.

Амплификация гена CCNE1 и/или уровень экспрессии CCNE1, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1, в комбинации с присутствием гена CDKN2A, кодирующего белок p16, содержащим аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, наличие гена CDKN2A, в котором отсутствует одна или более замен и/или делеций инактивирующих нуклеиновых кислот, и/или присутствие белка p16 (например, белка p16, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1), является индикативным/прогностическим, что субъект-человек, имеющий, подозреваемый в наличии или подверженный риску развития заболевания или расстройства, связанного с CDK2, будет отвечать на лечение ингибитором CDK2.

В некоторых вариантах осуществления, ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена от 3 до 25. В конкретных вариантах осуществления, ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 3. В конкретных вариантах осуществления, ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 5. В конкретных вариантах осуществления, ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 7. В конкретных вариантах осуществления, ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 10. В конкретных вариантах осуществления, ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 12. В конкретных вариантах осуществления, ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 14. В конкретных вариантах осуществления, ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 21.

В конкретных вариантах осуществления, уровень экспрессии CCNE1 представляет собой уровень мРНК CCNE1. В конкретных вариантах осуществления, уровень экспрессии CCNE1 представляет собой уровень белка CCNE1.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов контрольный уровень экспрессии CCNE1 представляет собой заранее установленное пороговое значение. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов контрольный уровень экспрессии CCNE1 представляет собой уровень экспрессии CCNE1 в образце или образцах, полученных от одного или более субъектов, которые не ответили на лечение ингибитором CDK2.

В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов уровень экспрессии CCNE1 представляет собой уровень экспрессии мРНК CCNE1. В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов уровень экспрессии CCNE1 представляет собой уровень экспрессии белка CCNE1. В некоторых вариантах

осуществления, в которых уровень экспрессии CCNE1 представляет собой уровень экспрессии мРНК CCNE1, уровень экспрессии CCNE1 измеряют путем секвенирования РНК, количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР), гибридизацией *in situ*, массива нуклеиновых кислот или секвенирования РНК. В некоторых вариантах осуществления, в которых уровень экспрессии CCNE1 представляет собой уровень экспрессии белка CCNE1, уровень экспрессии CCNE1 измеряют с помощью вестерн-блоттинга, иммуноферментного анализа или иммуногистохимического окрашивания.

Rb S780

В раскрытии также представлен способ оценки гена CDKN2A и гена CCNE1, включающий определение из биологического образца или биологических образцов, полученных от субъекта-человека, страдающего заболеванием или расстройством, связанным с CDK2, (i) (a) нуклеотидной последовательности гена CDKN2A или (b) наличия гена CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, и (ii) числа копий гена CCNE1.

В раскрытии также представлен способ оценки реакции субъекта-человека, имеющего, подозреваемого в наличии или подверженного риску развития заболевания или расстройства, связанного с CDK2, на ингибитор CDK2, включающий: (a) введение ингибитора CDK2 субъекту-человеку, при этом субъект-человек был ранее определен как имеющий амплификацию гена CCNE1 и/или уровень экспрессии CCNE1, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1; (b) измерения в биологическом образце, полученном от субъекта после введения на стадии (a), уровня фосфорилирования белка ретинобластомы (Rb) по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3, причем пониженный уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3, по сравнению с контрольным уровнем фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3, является показателем того, что субъект-человек реагирует на лечение ингибитором CDK2. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет заболевание или расстройство, связанное с CDK2. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта подозревают наличие или риск развития заболевания или расстройства, связанного с CDK2. В некоторых вариантах осуществления, биологический образец включает образец крови или образец биопсии опухоли.

Фосфорилирование Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 3 (именуемый в настоящем документе как «Ser780» или «S780»), было идентифицировано в примерах как фармакодинамический маркер, полезный для оценки реакции (например, ингибирование посредством CDK2) субъекта-человека, страдающего заболеванием или расстройством, имеющим амплификацию CCNE1, на лечение ингибитором CDK2.

Rb является регулятором клеточного цикла и действует как супрессор опухолей. Rb активируется при фосфорилировании циклином D-CDK4/6 по Ser780 и Ser795 и циклином

E/CDK2 по Ser807 и Ser811. Rb кодируется геном *транскрипционного корепрессора 1* («RB1») RB (номер доступа в GenBank NM_000321). Аминокислотная последовательность Rb человека представлена ниже (номер доступа в GenBank NP_000312/номер доступа UniProtKB P06400) (S780 выделен жирным шрифтом и подчеркнут):

1 MPPKTPRKTA ATAAAAAAEP PAPPPPPPE EDPEQDSGPE DLPLVRLEFE
ETEEDFTAL

61 CQKLKIPDHV RERAWLTWEK VSSVDGVLGG YIQKKKELWG ICIFIAAVDL
DEMSFTFTEL

121 QKNIEISVHK FFNLLKEIDT STKVDNAMSR LLKKYDVLFA LFSKLERTCE
LIYLTQPSSS

181 ISTEINSALV LKVSWITFL AKGEVLQMED DLVISFQLML CVLDYFIKLS
PPMLLKEPYK

241 TAVIPINGSP RTPRRGQNRS ARIAKQLEND TRIIEVLCKE HECNIDEVKN
VYFKNFIPFM

301 NSLGLVTSNG LPEVENLSKR YEEIYLKNKD LDARLFLDHD KTLQTDSIDS
FETQRTPRKS

361 NLDEEVNVIP PHTPVRTVMN TIQQLMMILN SASDQPSENL ISYFNNCTVN
PKESILKRVK

421 DIGYIFKEKF AKAVGQGCVE IGSQRYKLGV RLYYRVMESM LKSEEERLSI
QNFSKLLNDN

481 IFHMSLLACA LEVVMATYSR STSQNLDSGT DLSFPWILNV LNLKAFDFYK
VIESFIKAEG

541 NLTREMIKHL ERCEHRIMES LAWLSDSPLF DLIKQSKDRE GPTDHLESAC
PLNLPLQNNH

601 TAADMYLSPV RSPKKKGSTT RVNSTANAET QATSAFQTQK PLKSTSLSLF
YKKVYRLAYL

661 RLNTLCERLL SEHPELEHII WTLFQHTLQN EYELMRDRHL DQIMMCSMYG
ICKVKNIDLK

721 FKIIVTAYKD LPHAVQETFK RVLIKEEEYD SIIVFYNSVF MQRKTNILQ
YASTRPPTLS

781 PIPHIPRSPY KFPSSPLRIP GGNIYISPLK SPYKISEGLP TPTKMTPRSR
ILVSIKESFG

841 TSEKFQKINQ MVCNSDRVLK RSAEGSNPPK PLKKLRFDIE GSDEADGSKH
LPGESKFQKK

901 LAEMTSTRTR MQKQKMNDMSM DTSNKEEK (**SEQ ID NO:3**).

Как указано выше, в примерах показано, что нокдаун CDK2 ингибирует пролиферацию в CCNE1-амплифицированных линиях клеток, но не в CCNE1-неамплифицированных линиях клеток. Примеры дополнительно демонстрируют, что нокдаун или ингибирование CDK2 блокирует фосфорилирование Rb по S780 в CCNE1-амплифицированных линиях клеток, но не в CCNE1-неамплифицированных линиях

клеток. Соответственно, фосфорилирование Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 3, является фармакодинамическим маркером для оценки ответа на ингибирование CDK2 в раковых CCNE1-амплифицированных линиях клеток, или у пациентов с заболеваниями или расстройствами, имеющими амплификацию CCNE1. Таким образом, в данном документе представлены способы, относящиеся к использованию уровня фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3, у субъекта-человека, имеющего, подозреваемого или подверженного риску развития заболевания или расстройства, ассоциированного с CDK2 в качестве маркера для индикации ответа субъекта-человека на ингибитор CDK2, при этом субъект-человек имеет повышенный уровень экспрессии CCNE1.

Таким образом, в описании раскрыт способ измерения количества белка в образце, включающий: (а) предоставление биологического образца, полученного от субъекта-человека, страдающего заболеванием или расстройством, связанным с CDK2; и (b) измерение уровня фосфорилирования белка Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3 в биологическом образце. В некоторых вариантах осуществления, биологический образец включает образец крови или образец биопсии опухоли. В конкретном варианте осуществления в данном документе представлен способ оценки реакции субъекта-человека, имеющего, подозреваемого в наличии или подверженного риску развития заболевания или расстройства, связанного с CDK2, на ингибитор CDK2, включающий: (а) введение ингибитора CDK2 субъекту-человеку, при этом субъект-человек был ранее определен как имеющий амплификацию гена CCNE1 и/или уровень экспрессии CCNE1, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1; и (b) измерение в биологическом образце, полученном от субъекта-человека после введения на стадии (а), уровня фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, причем пониженный уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, по сравнению с контрольным уровнем фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, является показателем того, что субъект-человек реагирует на лечение ингибитором CDK2. В конкретных вариантах осуществления, субъект-человек страдает заболеванием или расстройством, связанным с CDK2.

Сниженный уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3, по сравнению с контрольным уровнем фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3, в комбинации с амплификацией гена CCNE1 и/или уровень экспрессии CCNE1, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1, свидетельствует о том, что субъект-человек, имеющий, подозреваемый или подверженный риску развития заболевания или расстройства,

связанного с CDK2, отвечает на лечение ингибитором CDK2. Например, у субъекта, имеющего амплификацию гена CCNE1 и/или уровень экспрессии CCNE1, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1, биологический образец, полученный от субъекта после лечения ингибитором CDK2, имеет низкие (например, сниженные по сравнению с контролем) или неопределяемые уровни фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3, что указывает на то, что субъект отвечает на лечение ингибитором CDK2.

Биологический образец, полученный от субъекта после введения субъекту ингибитора CDK2, имеющий пониженный уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3, по сравнению с контрольным уровнем фосфорилирования Rb по серину, соответствующем положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3, в комбинации с: (i) амплификацией гена CCNE1 и/или уровнем экспрессии CCNE1, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1, и (ii) присутствием гена CDKN2A, кодирующего белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, наличия гена CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, и/или присутствие белка p16 (например, белка p16, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1), указывает на то, что субъект-человек, имеющий, подозреваемый или подверженный риску развития заболевания или расстройства, связанного с CDK2, отвечает на лечение ингибитором CDK2. Например, у субъекта-человека, имеющего (i) амплификацию гена CCNE1 и/или уровень экспрессии CCNE1, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1, и (ii) наличие гена CDKN2A, кодирующего белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, наличие гена CDKN2A, в котором отсутствуют одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, и/или присутствие белка p16 (например, белка p16, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1), биологический образец, полученный от субъекта-человека после введения ингибитора CDK2 субъекту, имеющего низкие (например, сниженные по сравнению с контролем) или неопределяемые уровни фосфорилирования Rb по серину, соответствующем положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3, указывает на то, что субъект-человек отвечает на лечение ингибитором CDK2

В некоторых вариантах осуществления, ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена от 3 до 25. В конкретных вариантах осуществления, ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 3. В конкретных вариантах осуществления, ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 5. В конкретных вариантах осуществления, ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 7. В конкретных вариантах осуществления, ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 10. В конкретных вариантах осуществления, ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 12. В конкретных

вариантах осуществления, ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 14. В конкретных вариантах осуществления, ген CCNE1 амплифицирован до числа копий гена по меньшей мере 21. В конкретных вариантах осуществления, уровень экспрессии CCNE1 представляет собой уровень мРНК CCNE1. В конкретных вариантах осуществления, уровень экспрессии CCNE1 представляет собой уровень белка CCNE1.

Контроли

Как описано выше, способы, относящиеся к биомаркерам и фармакодинамическим маркерам, могут включать измерение одного или более маркеров (например, биомаркера или фармакодинамического маркера, например, амплификацию гена CCNE1, уровня экспрессии CCNE1, наличия гена CDKN2A, кодирующего белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1, наличия гена CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, присутствие белка p16 (например, белка p16, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1) и фосфорилирование Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3) в биологическом образце от субъекта-человека, имеющего, подозреваемого или подверженного риску развития заболевания или расстройства, связанного с CDK2. В конкретных вариантах осуществления, субъект-человек страдает заболеванием или расстройством, связанным с CDK2. В конкретных вариантах осуществления, у субъекта-человека подозревают наличие или риск развития заболевания или расстройства, связанного с CDK2. В определенных аспектах уровень (например, амплификация (например, для гена CCNE1), уровень экспрессии (например, для белка CCNE1 или p16) или уровень фосфорилирования (например, для Rb)) одного или более биомаркеров по сравнению с контрольным уровнем одного или более биомаркеров предсказывает/указывает ответ субъекта-человека на лечение, включающее ингибитор CDK2. В некоторых вариантах осуществления, когда (i) ген CCNE1 амплифицирован и/или уровень экспрессии CCNE1 выше контрольного уровня экспрессии CCNE1, и (ii) ген CDKN2A, кодирующий белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, присутствует ген CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, и/или белок p16 (например, белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1), субъект-человек определяется как такой, который вероятно ответит на лечение ингибитором CDK2. В других вариантах осуществления, когда (i) ген CCNE1 амплифицирован и/или уровень экспрессии CCNE1 выше контрольного уровня экспрессии CCNE1, и (ii) в биологическом образце от субъекта-человека после того, как человек был подвергнут после введения ингибитора CDK2 уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 3, ниже контрольного уровня фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3, субъект-человек определен как отвечающий на лечение ингибитором CDK2. В еще одном варианте осуществления, когда (i) ген CCNE1

амплифицирован и/или уровень экспрессии CCNE1 выше контрольного уровня экспрессии CCNE1, (ii) ген CDKN2A, кодирующий белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, присутствует ген CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, и/или белок p16 (например, белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1) присутствует, и (iii) в биологическом образце от субъекта-человека после того, как субъекту-человеку был введен ингибитор CDK2, уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 3, ниже контрольного уровня фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению аминокислоты 780 SEQ ID NO: 3, субъект-человек определен как отвечающий на лечение ингибитором CDK2. В этом контексте термин «контроль» включает образец (из того же типа ткани), полученный от субъекта-человека, который, как известно, не отвечает на лечение ингибитором CDK2. Термин «контроль» также включает образец (из того же типа ткани), полученный в прошлом от субъекта-человека, который, как известно, не реагирует на ингибитор CDK2, и используемый в качестве эталона для будущих сравнений с исследуемыми образцами, взятыми у субъектов-людей, для которых следует прогнозировать терапевтическую чувствительность. «Контрольный» уровень (например, число копий гена, уровень экспрессии или уровень фосфорилирования) для конкретного биомаркера (например, фосфорилирование CCNE1, p16 или Rb) в конкретном типе клеток или ткани может быть предварительно установлен путем анализа уровня биомаркера (например, уровень экспрессии или уровень фосфорилирования) в одном или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35 или 40 или более) субъектов-людей, которые не ответили на лечение ингибитором CDK2. Этот предварительно установленное контрольное значение (которое может быть средним или медианным уровнем (например, числом копий гена, уровнем экспрессии или уровнем фосфорилирования), полученным от нескольких субъектов-людей, которые не ответили на терапию), затем можно использовать для «контрольного» уровня биомаркера (например, фосфорилирование CCNE1, p16 или Rb) при сравнении с исследуемым образцом. В таком сравнении прогнозируется, что субъект-человек ответит на лечение ингибитором CDK2, если ген CCNE1 амплифицирован и/или уровень экспрессии CCNE выше, чем предварительно установленный стандарт, и присутствует ген CDKN2A, кодирующий белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, присутствует ген CDKN2A, в котором отсутствуют одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, и/или присутствует белок p16 (например, белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1). В другом таком сравнении прогнозируется, что субъект-человек ответит на лечение ингибитором CDK2, если (i) ген CCNE1 амплифицирован и/или уровень экспрессии CCNE выше, чем предварительно установленный стандарт, и (ii) после введения субъекту-человеку ингибитора CDK2 уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780

аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 3, ниже, чем предварительно установленный стандарт. В еще одном таком сравнении показано, что субъект-человек отвечает на лечение ингибитором CDK2, если (i) ген CCNE1 амплифицирован и/или уровень экспрессии CCNE выше предварительно установленного стандарта, (ii) присутствует ген CDKN2A, кодирующий белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, присутствует ген CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, и/или белок p16 (например, белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1), и (iii) после введения субъекту-человеку ингибитора CDK2 уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему аминокислотному положению 780 SEQ ID NO: 3, ниже, чем предварительно установленный стандарт.

«Контрольный» уровень для конкретного биомаркера в конкретном типе клеток или ткани может быть альтернативно предварительно установлен путем анализа уровня биомаркера у одного или более субъектов-людей, которые ответили на лечение ингибитором CDK2. Это заранее установленное стандартное значение (которое может быть средним или медианным уровнем (например, уровнем экспрессии или уровнем фосфорилирования), полученным от нескольких человек, ответивших на терапию) может затем использоваться как «контрольный» уровень (например, уровень экспрессии или уровень фосфорилирования) при сравнении с исследуемым образцом. В таком сравнении показано, что субъект-человек отвечает на ингибитор CDK2, если его уровень (например, число копий гена CCNE1, уровень экспрессии CCNE1, уровень экспрессии p16 или уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3) анализируемого биомаркера равен или сопоставим (например, по меньшей мере 85%, но менее 115% от) предварительно установленного стандарта.

В некоторых вариантах осуществления, «контроль» представляет собой предварительно установленное пороговое значение. Пороговое значение обычно представляет собой уровень (например, число копий, уровень экспрессии или уровень фосфорилирования) биомаркера выше или ниже, который считается предиктором реакции субъекта-человека на интересующую терапию. Таким образом, в соответствии со способами и композициями, описанными в данном документе, контрольный уровень (например, число копий гена CCNE1, экспрессия CCNE1, экспрессия p16 или фосфорилирование Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 3) определяется как пороговое значение, выше или ниже которого прогнозируется чувствительность к ингибитору CDK2. Пороговые значения, определенные для использования в описанных в данном документе способах, можно сравнить, например, с опубликованными диапазонами концентраций, но могут быть индивидуализированы в зависимости от используемой методологии и выборки пациентов.

В некоторых вариантах осуществления, уровень экспрессии CCNE1 повышен по

сравнению с уровнем экспрессии CCNE1 в контроле. Например, анализируемый уровень экспрессии CCNE1 может составлять по меньшей мере в 1,5, по меньшей мере в 2, по меньшей мере в 3, по меньшей мере в 4, по меньшей мере в 5, по меньшей мере в 6, по меньшей мере в 7, по меньшей мере в 8, по меньшей мере в 9, по меньшей мере в 10, по меньшей мере в 20, по меньшей мере в 25, по меньшей мере в 50, по меньшей мере в 75 или по меньшей мере в 100 раз выше, или по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 100%, по меньшей мере на 200%, по меньшей мере на 300%, по меньшей мере на 400%, по меньшей мере на 500%, по меньшей мере на 600%, по меньшей мере на 700%, по меньшей мере на 800%, по меньшей мере на 900%, по меньшей мере на 1000%, по меньшей мере на 1500%, по меньшей мере на 2000%, по меньшей мере на 2500%, по меньшей мере на 3000%, по меньшей мере на 3500%, по меньшей мере на 4000%, по меньшей мере на 4500% или по меньшей мере на 5000% выше, чем уровень экспрессии CCNE1 в контроле.

Белок p16 присутствует, если белок может быть обнаружен с помощью любого анализа, известного в данной области техники или описанного в данном документе, такого как, например, вестерн-блоттинг, иммуногистохимия, сортировка клеток с активацией флуоресценции и иммуноферментный анализ. В некоторых вариантах осуществления, белок p16 присутствует на уровне экспрессии, который находится в пределах по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20% или по меньшей мере 30% от уровня экспрессии p16 в здоровом контроле.

В некоторых вариантах осуществления, уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему аминокислотному положению 780 анализируемой SEQ ID NO: 3, снижен по сравнению с уровнем фосфорилирования Rb по серину, соответствующему аминокислотному положению 780 SEQ ID NO: 3 в контроле. Например, уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему аминокислотному положению 780 анализируемой SEQ ID NO: 3, может составлять по меньшей мере в 1,5, по меньшей мере в 2, по меньшей мере в 3, по меньшей мере в 4, по меньшей мере в 5, по меньшей мере в 6, по меньшей мере в 7, по меньшей мере в 8, по меньшей мере в 9, по меньшей мере в 10, по меньшей мере в 20, по меньшей мере в 25, по меньшей мере в 50, по меньшей мере в 75 или по меньшей мере в 100 раз меньше, или по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 90% или на 100% ниже, чем уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3 в контроле.

Биологические образцы

Подходящие биологические образцы для описанных в данном документе способов включают любой образец, который содержит кровь или опухолевые клетки, полученные

или взятые у субъекта-человека, нуждающегося в лечении. Например, биологический образец может содержать опухолевые клетки из биопсии пациента, имеющего солидную опухоль. Биопсия опухоли может быть получена различными способами, известными в данной области техники. Альтернативно, образец крови может быть получен у пациентов, страдающих гематологическим онкологическим заболеванием.

Биологический образец может быть получен от человека, имеющего, подозреваемого в наличии или подверженного риску развития заболевания или расстройства, связанного с CDK2. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с CDK2, представляет собой рак (например, описанные *выше*).

Способы получения и/или хранения образцов, которые сохраняют активность или целостность молекул (например, нуклеиновых кислот или белков) в образце, хорошо известны специалистам в данной области техники. Например, биологический образец может быть дополнительно приведен в контакт с одним или более дополнительными агентами, такими как буферы и/или ингибиторы, включая один или более ингибиторов нуклеаз, протеаз и фосфатаз, которые сохраняют или минимизируют изменения в молекулах в образце.

Оценка биомаркеров и фармакодинамических маркеров

Уровни экспрессии CCNE1 или p16 можно определить как, например, экспрессию РНК целевого гена (т.е. генов, кодирующих CCNE1 или p16). То есть уровень экспрессии (количество) CCNE1 или p16 может быть определен путем обнаружения и/или измерения уровня экспрессии мРНК гена, кодирующего CCNE1. Альтернативно, уровни экспрессии CCNE1 или p16 могут быть определены, например, как экспрессия белка целевого гена (т.е. генов, кодирующих CCNE1 или p16). То есть уровень экспрессии (количество) CCNE1 или p16 может быть определен путем обнаружения и/или измерения уровня экспрессии белка генов, кодирующих CCNE1 или p16.

В некоторых вариантах осуществления, уровень экспрессии CCNE1 или p16 определяется путем измерения уровней РНК. Для обнаружения и/или измерения уровня экспрессии мРНК гена может быть использовано множество подходящих способов. Например, экспрессия мРНК может быть определена с использованием нозерн-блоттинга или дот-блот-анализа, обратной транскриптазы-ПЦР (ОТ-ПЦР; например, количественная ОТ-ПЦР), гибридизации *in situ* (например, количественной гибридизации *in situ*), массива нуклеиновых кислот (например, массивы олигонуклеотидов или генных чипов) и анализа секвенирования РНК. Подробности таких способов описаны ниже и, например, в Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual Second Edition* vol. 1, 2 and 3. Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor, New York, USA, Nov. 1989; Gibson et al. (1999) *Genome Res.*, 6(10):995-1001; и Zhang et al. (2005) *Environ. Sci. Technol.*, 39(8):2777-2785; публикации США № 2004086915; европейском патенте № 0543942; и патенте США № 7101663; Kukurba et al. (2015) *Cold Spring Harbor Protocols.*, 2015 (11): 951-69; описания каждой из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

В одном примере присутствие или количество одной или более дискретных

популяций мРНК в биологическом образце может быть определено путем выделения общей мРНК из биологического образца (см., например, Sambrook et al. (Выше) и патент США № 6812341) и нанесения выделенной мРНК на агарозный гель для разделения мРНК с помощью электрофореза по размеру. Затем разделенные по размеру мРНК переносят (например, путем диффузии) на твердую основу, такую как нитроцеллюлозная мембрана. Присутствие или количество одной или более популяций мРНК в биологическом образце затем может быть определено с использованием одного или более детектируемых меченых полинуклеотидных зондов, комплементарных интересующей последовательности мРНК, которые связываются и, таким образом, делают детектируемыми соответствующие популяции мРНК. Детектируемые метки включают, например, флуоресцентные (например, умбеллиферон, флуоресцеин, флуоресцеинизотиоцианат, родамин, дихлортриазиниламин флуоресцеин, дансилхлорид, аллофикоцианин или фикоэритрин), люминесцентные (например, европий, тербий, наночастицы Qdot™, поставляемые корпорацией Quantum Dot, Пало-Альто, Калифорния), радиологические (например, 125I, 131I, 35S, 32P, 33P или 3H) и ферментативные (пероксидаза хрена, щелочная фосфатаза, бета-галактозидаза или ацетилхолинэстераза) метки.

В некоторых вариантах осуществления, уровень экспрессии CCNE1 или p16 определяется путем измерения уровней белка. Для обнаружения и/или измерения уровня экспрессии белков целевых генов можно использовать множество подходящих способов. Например, экспрессия белка CCNE1 или p16 может быть определена с помощью вестерн-блоттинга, иммуноферментного анализа («ИФА»), сортировки клеток с активированной флуоресценцией или иммуногистохимического анализа (например, с использованием CCNE1-специфических или p16-специфических антител соответственно). Подробности таких способов описаны ниже и, например, в Sambrook et al., выше.

В одном примере присутствие или количество одной или более дискретных белковых популяций (например, CCNE1 или p16) в биологическом образце может быть определено с помощью вестерн-блоттинг анализа, например, путем выделения общего белка из биологического образца (см., например, Sambrook и др. (см. выше)) и нанесения выделенного белка на агарозный гель для разделения белка с помощью электрофореза по размеру. Затем разделенные по размеру белки переносят (например, путем диффузии) на твердую основу, такую как нитроцеллюлозная мембрана. Присутствие или количество одной или более популяций белков в биологическом образце затем может быть определено с использованием одного или более зондов антител, например, первого антитела, специфичного для интересующего белка (например, CCNE1 или p16), и второго антитела, меченного детектируемой меткой, специфичной для первого антитела, которая связывается с соответствующей популяцией белков и, таким образом, делает ее детектируемой. Детектируемые метки, подходящие для использования в анализе вестерн-блоттинга, известны в данной области техники.

Способы обнаружения или измерения экспрессии гена (например, экспрессии

мРНК или белка) могут необязательно выполняться в форматах, которые позволяют быстро подготовить, обработать и проанализировать несколько образцов. Это могут быть, например, аналитические планшеты с несколькими лунками (например, 96 или 386 лунок) или матрицы (например, чипы нуклеиновых кислот или белковые чипы). Исходные растворы для различных реагентов могут быть предоставлены вручную или с помощью роботов, а также последующая подготовка образцов (например, ОТ-ПЦР, маркировка или фиксация клеток), пипетирование, разбавление, смешивание, распределение, промывка, инкубирование (например, гибридизация), считывание образцов, сбор данных (оптические данные) и/или анализ (компьютерный анализ изображений) может выполняться роботами с использованием коммерчески доступного программного обеспечения для анализа, робототехники и средств обнаружения, способных обнаруживать сигнал, генерируемый в результате анализа. Примеры таких детекторов включают, но не ограничиваются ими, спектрофотометры, люминометры, флуориметры и устройства, измеряющие распад радиоизотопа. Типовые высокопроизводительные исследования на клетках (например, определение присутствия или уровня целевого белка в клетке) могут использовать технологию ArrayScan® VTI HCS Reader или KineticScan® HCS Reader (Cellomics Inc., Питтсбург, Пенсильвания).

В некоторых вариантах осуществления, наличие гена CDKN2A, кодирующего белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, и/или наличие гена CDKN2A, в котором отсутствует одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот, определяется путем оценки последовательности ДНК гена CDKN2A (например, геномная ДНК или кДНК) или путем оценки последовательности РНК гена CDKN2A (например, РНК, например, мРНК). Способы выполнения анализов секвенирования нуклеиновых кислот известны в данной области техники и описаны выше. Неограничивающие примеры инактивации замен и/или делеций нуклеиновых кислот, препятствующих кодированию гена CDKN2A белка, содержащего аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1, описаны в таблице 1 выше. В конкретных вариантах осуществления, одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот в гене CDKN2A описаны в Yarbrough et al., *Journal of the National Cancer Institute*, 91(18):1569-1574, 1999; Liggett and Sidransky, *Biology of Neoplasia, Journal of Oncology*, 16(3):1197-1206, 1998, and Cairns et al., *Nature Genetics*, 11:210-212, 1995, каждая из которых включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления, уровень экспрессии гена или присутствие гена, в котором отсутствуют одна или более инактивирующих замен или делеций нуклеиновых кислот, определяют путем оценки вариации числа копий (ВЧК) гена. ВЧК генов (например, гена CCNE1 и/или гена CDKN2A) может быть определена/идентифицирована с помощью множества подходящих способов. Например, ВЧК можно определить с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA), матричной сравнительной

геномной гибридизации (aCGH), массива однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) и технологии секвенирования следующего поколения (NGS).

В одном примере вариация числа копий одного или более дискретных генов в биологическом образце может быть определена с помощью MLPA, например, путем извлечения образцов ДНК из биологического образца (см., например, Sambrook et al. (выше) и патент США № 6812341) и амплификации представляющей интерес последовательности ДНК (например, CCNE1 или CDKN2A) с использованием смеси зондов MLPA. Каждый зонд MLPA состоит из двух олигонуклеотидов, которые скрещиваются с непосредственно соседней последовательностью ДНК-мишени (например, CCNE1 или CDKN2A) для лигирования в один зонд. Лигированные зонды амплифицируются посредством ПЦР с одним флуоресцентно-меченым праймером для ПЦР, что позволяет визуализировать продукты амплификации во время разделения фрагментов с помощью капиллярного электрофореза. Присутствие, отсутствие или амплификацию одного или более представляющих интерес генов в биологическом образце рассчитывают путем измерения флуоресценции, полученной с помощью ПЦР, количественного определения количества продукта ПЦР после нормализации и сравнения его с контрольными образцами ДНК.

Уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3, может быть определен с помощью множества подходящих способов. Например, статус фосфорилирования может быть определен с помощью вестерн-блоттинга, ИФА, сортировки флуоресцентно-активированных клеток или иммуногистохимического анализа. Подробности таких способов описаны ниже и, например, в Sambrook et al., выше.

Как и в случае способов обнаружения или измерения экспрессии гена (выше), способы обнаружения или измерения уровня фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности в SEQ ID NO: 3, могут необязательно выполняться в форматах, позволяющих быстро подготовить, обработать и проанализировать несколько образцов.

Изобретение будет описано более подробно на конкретных примерах. Следующие ниже примеры предлагаются в иллюстративных целях и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Специалисты в данной области техники легко распознают множество не критических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения практически тех же результатов.

ПРИМЕРЫ

Экспериментальные процедуры для соединений по изобретению представлены ниже. Подготовительную очистку некоторых полученных соединений методом ЖХ-МС проводили на системах масс-направленного фракционирования Waters. Базовая настройка оборудования, протоколы и управляющее программное обеспечение для работы этих систем подробно описаны в литературе. См., например, "Two-Pump At - Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); "Optimizing

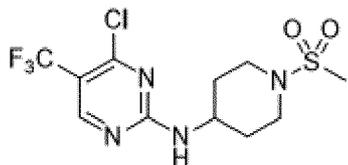
Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification”, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); и "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004). Разделенные соединения обычно подвергали аналитической жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХ-МС) для проверки чистоты в следующих условиях: прибор: Agilent 1100 серии ЖХ/МСД; колонка: Waters Sunfire™ C₁₈, размер частиц 5 мкм, 2,1×5,0 мм; буферы: подвижная фаза А: 0,025% ТФУ в воде и подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент от 2% до 80% В за 3 минуты со скоростью 2,0 мл/мин.

Некоторые из полученных соединений также разделяли в препаративной колонке с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (RP-HPLC) с детектором МС или флэш-хроматографии (силикагель), как указано в примерах. Типичные условия колонки для препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (RP-HPLC) следующие:

pH=2 очистки: Waters Sunfire™ C₁₈ с размером частиц 5 мкм, колонка 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,1% ТФУ (трифторуксусная кислота) в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 30 мл/мин, градиент разделения был оптимизирован для каждого соединения с использованием протокола оптимизации метода, специфичного для соединения, как описано в литературе (см. "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization," K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)). Обычно скорость потока, используемая с колонкой 30×100 мм, составляет 60 мл/мин.

pH=10 очистки: Waters Xbridge C₁₈ с размером частиц 5 мкм, колонка 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,15% NH₄OH в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 30 мл/мин, градиент разделения был оптимизирован для каждого соединения с использованием протокола оптимизации метода, специфичного для соединения, как описано в литературе (см. "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization," K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)). Обычно скорость потока, используемая с колонкой 30×100 мм, составляет 60 мл/мин.

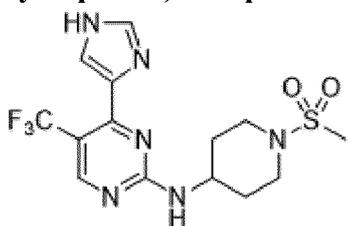
Промежуточное соединение 1. 4-Хлор-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



В колбе с мешалкой смесь 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидина (9,18 г, 42,3 ммоль) в *трет*-бутаноле (81 мл) и 1,2-дихлорэтаноле (81 мл) охлаждали до 0°C на ледяной бане, затем добавляли 1 молярный (М) раствор хлорида цинка (60 мл, 60 ммоль) в диэтиловом эфире, и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Затем к

реакционной смеси добавляли 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин (7,18 г, 40,3 ммоль) с последующим добавлением по каплям раствора триэтиламина (6,74 мл, 48,3 ммоль) в смеси 1,2-дихлорэтан/*трет*-бутанол 1:1 (7 мл). Затем ледяную баню удаляли, и реакцию смесь нагревали до комнатной температуры с последующим нагреванием до 60°C в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали приблизительно до 1/3 объема и разбавляли водой. Образовывался грязно-белый осадок, и смесь суспендировали в течение 2 часов. Затем осадок собирали фильтрованием, промывали водой и сушили на воздухе. Полученный неочищенный продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для C₁₁H₁₅ClF₃N₄O₂S (M+H)⁺: m/z=359,1; определено: 359,0.

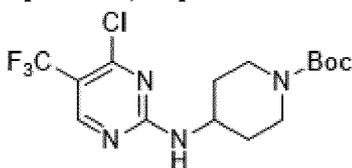
Промежуточное соединение 2. 4-(1H-Имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



В сосуд, содержащий 4-хлор-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 1*, 0,30 г, 0,836 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,048 г, 0,042 ммоль) и 4-(трибутилстаннил)-1-третил-1H-имидазол (0,501 г, 0,836 ммоль) добавляли ДМФ (3,4 мл). Сосуд продували азотом и закрывали новой крышкой, затем реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 18 часов.

После охлаждения до комнатной температуры раствор фильтровали, промывали MeOH (3,4 мл). Добавляли водный раствор HCl (1 М водн., 3,4 мл), и раствор нагревали до 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали MeOH на ротационном испарителе. Добавляли дополнительный водный раствор HCl (1 М, 3,4 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3x) для удаления нежелательных органических побочных продуктов. Водный слой подщелачивали добавлением NaOH до pH 13. Затем экстрагировали с помощью ДХМ (5x). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением желаемого продукта, который использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для C₁₄H₁₈F₃N₆O₂S (M+H)⁺: m/z=391,1; определено: 391,2.

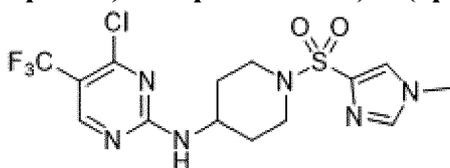
Промежуточное соединение 3. *трет*-Бутил 4-((4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



Смесь 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидина (11,4 г, 52,5 ммоль) в *трет*-

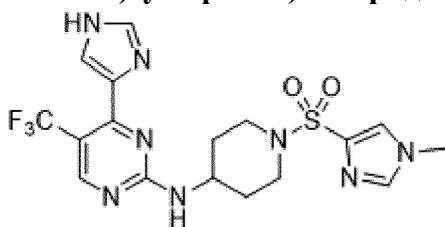
бутаноле (100 мл) и 1,2-дихлорэтана (100 мл) охлаждали до 0 °С на ледяной бане, затем добавляли 1 М раствор хлорида цинка (75 мл, 75 ммоль) в диэтиловом эфире, полученную смесь продували азотом и перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси добавляли *трет*-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (10,0 г, 49,9 ммоль) с последующим добавлением по каплям раствора триэтиламина (8,35 мл, 59,9 ммоль) в смеси 1,2-дихлорэтан/*трет*-бутанол 1:1 (15 мл). Затем ледяную баню удаляли, и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры с последующим нагреванием до 60°С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь затем концентрировали приблизительно до 1/3 объема и разбавляли водой. При перемешивании образовался грязно-белый осадок, и смесь суспендировали в течение 1 часа. Затем осадок собирали фильтрованием, промывали водой и гексанами и сушили на воздухе. Полученный неочищенный продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{11}H_{13}ClF_3N_4O_2$ ($M-C_4H_8+N$)⁺: $m/z=325,1$; определено: 325,0.

Промежуточное соединение 4. 4-Хлор-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

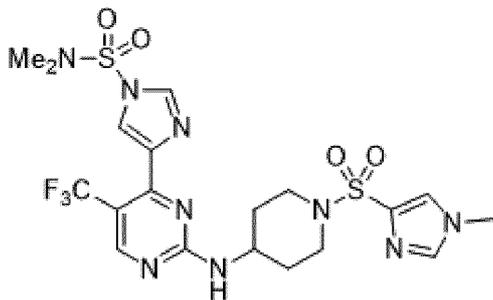


Смесь *трет*-бутил-4-((4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (*промежуточное соединение 3*, 3,00 г, 7,88 ммоль) в ТГФ (39,4 мл) продували азотом и перемешивали при 80°С в течение 10 минут, затем добавляли 4М раствор HCl в 1,4-диоксане (7,88 мл, 31,5 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°С в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь барботировали азотом в течение 5 минут, затем добавляли 1-метил-1H-имидазол-4-сульфонилхлорид (1,71 г, 9,47 ммоль) с последующим добавлением по каплям триэтиламина (6,59 мл, 47,3 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь затем разводили водой и экстрагировали EtOAc и CH₂Cl₂. Затем объединенные органические фазы сушили над MgSO₄ и концентрировали. Полученный неочищенный материал использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{14}H_{17}ClF_3N_6O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=425,1$; определено: 425,1.

Промежуточное соединение 5. 4-(1H-Имидазол-4-ил)-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

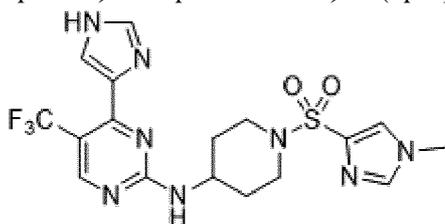


Стадия 1: N, N-Диметил-4-(2-((1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-сульфонамид



В сосуде для микроволновой обработки с мешалкой смесь 4-хлор-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (промежуточное соединение 4, 250 мг, 0,588 ммоль), N, N-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазол-1-сульфонамида (177 мг, 0,588 ммоль), Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (96,0 мг, 0,118 ммоль), карбоната натрия (187 мг, 1,77 ммоль), ацетонитрила (8 мл) и воды (1,6 мл), продували азотом и нагревали при 80°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры раствор фильтровали через слой SiliaMetS Thiol[®] и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (Agela Flash Column Silica-CS (24 г), элюирование градиентом от 0 до 20% CH₂Cl₂/метанол) с получением N, N-диметил-4-(2-((1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-сульфонамида, который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для C₁₉H₂₅F₃N₉O₄S₂ (M+H)⁺: m/z=564,1; определено: 564,2.

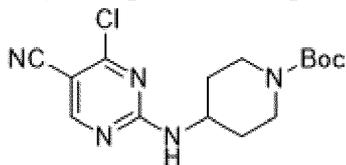
Стадия 2: 4-(1H-Имидазол-4-ил)-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



N, N-диметил-4-(2-((1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-сульфонамид со стадии 1 растворяли в EtOH (10 мл) и 12 М водном растворе HCl (1 мл). Раствор облучали в микроволновом реакторе при 80°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры раствор промывали Et₂O (10 мл). Полученный водный раствор затем подщелачивали 1 М водным раствором NaOH. Раствор экстрагировали CH₂Cl₂ (10 мл x 3) и промывали рассолом (10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (226 мг, 0,470 ммоль, выход 80% за 2 стадии). ЖХ-МС рассчитана для

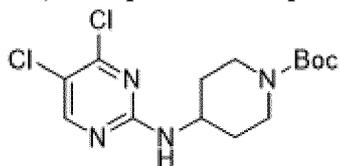
$C_{17}H_{20}F_3N_8O_2S$ (M+H)⁺: m/z=457,1; определено: 457,4.

Промежуточное соединение 6. *трет*-Бутил 4-((4-хлор-5-цианопиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



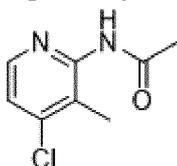
Смесь 2,4-дихлорпиримидин-5-карбонитрила (23,89 г, 137 ммоль) в *трет*-бутаноле (156 мл) и 1,2-дихлорэтане (156 мл) охлаждали до 0 °С на ледяной бане, затем добавляли 1 М раствор хлорида цинка (25,5 г, 187 ммоль) в диэтиловом эфире, полученную смесь продували азотом и перемешивали при 0°С в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси добавляли *трет*-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (25 г, 125 ммоль) с последующим медленным добавлением раствора основания Хюнига (32,7 мл, 187 ммоль) в смеси 1,2-дихлорэтан/*трет*-бутанол 1:1 (15 мл). Затем ледяную баню удаляли, и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры с последующим нагреванием до 60°С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь затем концентрировали приблизительно до 1/3 объема и выливали в быстро перемешиваемую воду. При перемешивании образовался осадок, и смесь суспендировали в течение 1 часа. Затем осадок собирали фильтрованием, промывали водой и гексанами и сушили на воздухе. Полученный неочищенный продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{11}H_{13}ClN_5O_2$ (M-C₄H₈+H)⁺: m/z=282,1; определено: 282,0.

Промежуточное соединение 7. *трет*-Бутил 4-((4,5-дихлорпиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 6*, с использованием 2,4,5-трихлорпиримидина вместо 2,4-дихлорпиримидин-5-карбонитрила в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{10}H_{13}Cl_2N_4O_2$ (M-C₄H₈+H)⁺: m/z=291,0; Определено: 291,0.

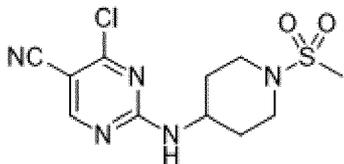
Промежуточное соединение 8: N-(4-Хлор-3-метилпиридин-2-ил)ацетамид



В сосуде с мешалкой смесь 4-хлор-3-метилпиридин-2-амина (62,5 мг, 0,438 ммоль), уксусного ангидрида (0,50 мл, 5,3 ммоль) и триэтиламина (1,0 мл, 7,2 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Полученный раствор

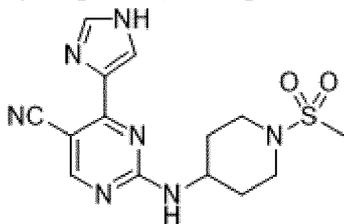
концентрировали. Полученный неочищенный продукт использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_8H_{10}ClN_2O$ ($M+H$)⁺: $m/z=185,0$; определено: 185,2.

Промежуточное соединение 9. 4-Хлор-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил



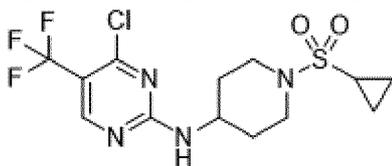
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 4*, с использованием *трет*-бутил-4-((4-хлор-5-цианопиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (*промежуточное соединение 6*) и метансульфонилхлорида вместо *трет*-бутил-4-((4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата и 1-метил-1*H*-имидазол-4-сульфонилхлорида в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{11}H_{15}ClN_5O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=316,1$; определено: 316,0.

Промежуточное соединение 10. 4-(1*H*-Имидазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил



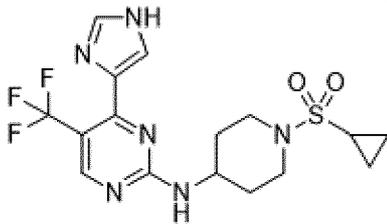
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 2*, с использованием 4-хлор-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (*промежуточное соединение 6*) вместо 4-хлор-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{14}H_{18}N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=348,1$; определено: 348,1.

Промежуточное соединение 11. 4-Хлор-N-(1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

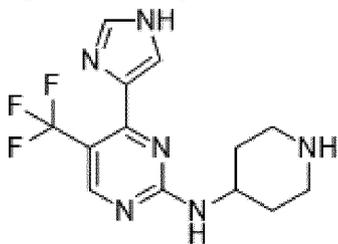


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 4*, с использованием циклопропансульфонилхлорида вместо 1-метил-1*H*-имидазол-4-сульфонилхлорида в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{13}H_{17}ClF_3N_4O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=385,1$; определено: 385,1.

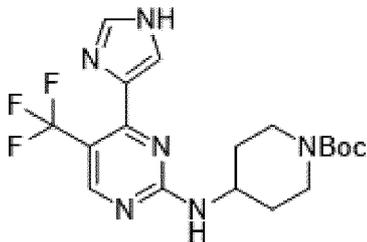
Промежуточное соединение 12. N-(1-(Циклопропилсульфонил)пиперидин-4-

ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 2*, с использованием 4-хлор-N-(1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 11*) вместо 4-хлор-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{16}H_{20}F_3N_6O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=417,1$; определено: 417,2.

Промежуточное соединение 13. 4-(1H-Имидазол-4-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

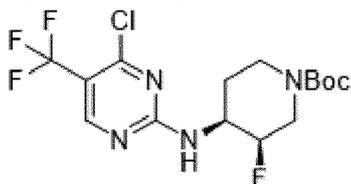
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 5*, с использованием трет-бутил-4-((4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (*промежуточное соединение 3*) вместо 4-хлор-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного соединения на стадии 1. ЖХ-МС рассчитана для $C_{13}H_{16}F_3N_6$ ($M+H$)⁺: $m/z=313,1$; определено: 313,2.

Промежуточное соединение 14. трет-Бутил 4-((4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

В сосуд, содержащий 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 13*, 1,079 г, 3,46 ммоль) и ди-трет-бутил дикарбонат (0,795 мл, 3,46 ммоль) добавляли ДХМ (34,6 мл). Смесь энергично перемешивали до полного растворения (около 10 минут), затем по каплям добавляли триэтиламин (1,441 мл, 10,37 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, после чего ЖХ-МС показала завершение реакции. Неочищенную реакционную смесь концентрировали и очищали

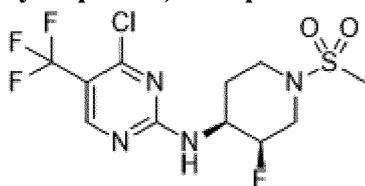
колоночной флэш-хроматографией (Agela Flash Column Silica-CS (24 г), элюирование градиентом от 0 до 20% CH₂Cl₂/метанол) с получением трет-бутил-4-((4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата, который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для C₁₈H₂₄F₃N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=413,2; определено: 413,3.

Промежуточное соединение 15. трет-Бутил-(3R,4S)-4-((4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат



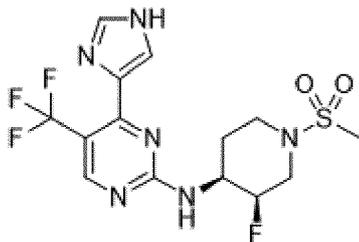
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 3*, с использованием *трет*-бутил-(3R,4S)-4-амино-3-фторпиперидин-1-карбоксилата вместо *трет*-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для C₁₅H₂₀ClF₄N₄O₂ (M+H)⁺: m/z=399,1; определено: 399,2.

Промежуточное соединение 16. 4-Хлор-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 4*, с использованием *трет*-бутил-(3R,4S)-4-((4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (*промежуточное соединение 15*) и метансульфонилхлорида вместо *трет*-бутил 4-((4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата и 1-метил-1H-имидазол-4-сульфонилхлорида в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для C₁₁H₁₄ClF₄N₄O₂S (M+H)⁺: m/z=377,1; определено: 376,9.

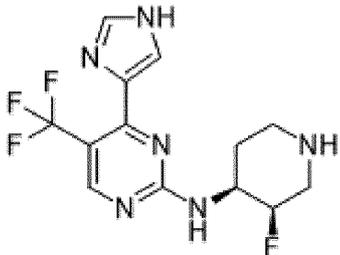
Промежуточное соединение 17. N-((3R,4S)-3-Фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 5*, с использованием 4-хлор-N-((3R,4S)-3-фтор-1-

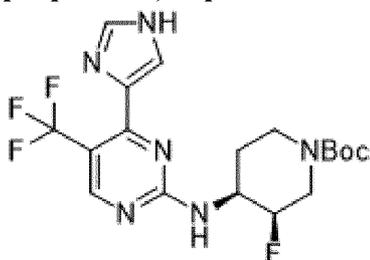
(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин
(промежуточное соединение 16) вместо 4-хлор-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{14}H_{17}F_4N_6O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=409,1$; определено 409,2.

Промежуточное соединение 18. N-((3R,4S)-3-Фторопиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



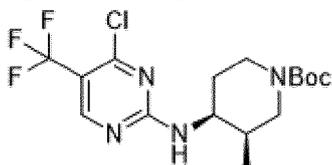
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для промежуточного соединения 5, с использованием *трет*-бутил-(3R,4S)-4-((4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 15) вместо 4-хлор-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{13}H_{15}F_4N_6$ ($M+H$)⁺: $m/z=331,1$; определено 331,0.

Промежуточное соединение 19. *трет*-Бутил-(3R,4S)-4-((4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат



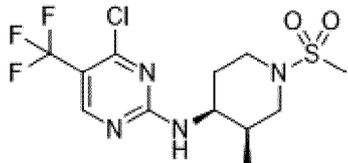
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для промежуточного соединения 4, с использованием N-((3R,4S)-3-фторпиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (промежуточное соединение 18) вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{18}H_{23}F_4N_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=431,2$; определено 431,1.

Промежуточное соединение 20. *трет*-Бутил-(3R,4S)-4-((4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат



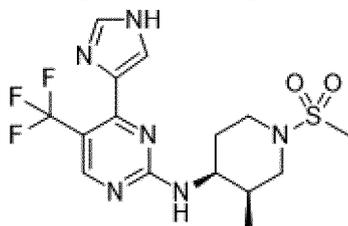
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 3*, с использованием *трет*-бутил-(3R,4S)-4-амино-3-метилпиперидин-1-карбоксилата вместо *трет*-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{16}H_{23}ClF_3N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=395,2; определено 395,2.

Промежуточное соединение 21. 4-Хлор-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



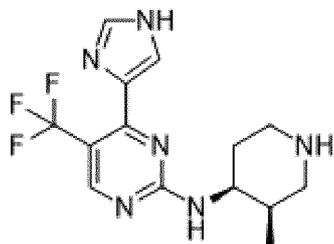
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 4*, с использованием *трет*-бутил-(3R,4S)-4-((4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (*промежуточное соединение 20*) и метансульфонилхлорида вместо *трет*-бутил 4-((4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата и 1-метил-1*H*-имидазол-4-сульфонилхлорида в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{12}H_{17}ClF_3N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z=373,1; определено: 373,1.

Промежуточное соединение 22. 4-(1*H*-Имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



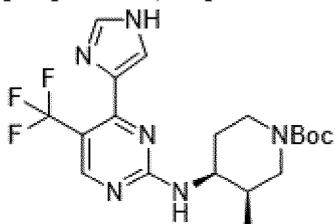
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 5*, с использованием 4-хлор-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 21*) вместо 4-хлор-N-(1-((1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{15}H_{20}F_3N_6O_2S$ (M+H)⁺: m/z=405,1; определено 405,2.

Промежуточное соединение 23. 4-(1*H*-Имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метилпиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



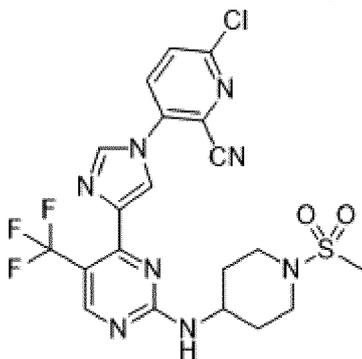
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 5*, с использованием *трет*-бутил-(3R,4S)-4-((4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (*промежуточное соединение 20*) вместо 4-хлор-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для C₁₄H₁₈F₃N₆ (M+H)⁺: m/z=327,2; определено 327,3.

Промежуточное соединение 24. *трет*-Бутил-(3R,4S)-4-((4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 4*, с использованием 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метилпиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 23*) вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для C₁₉H₂₆F₃N₆O₂ (M+H)⁺: m/z=427,2; определено 427,3.

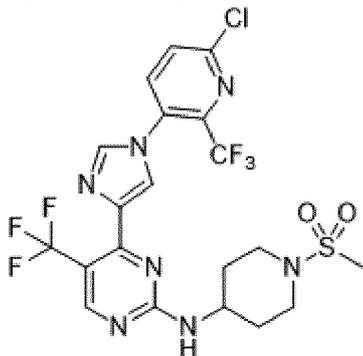
Промежуточное соединение 25. 6-Хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинитрил



В сосуд, содержащий 6-хлор-3-фторпиколинитрил (0,38 г, 2,46 ммоль) и карбонат цезия (2,00 г, 6,15 ммоль), добавляли раствор 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 2*, 0,80 г, 2,05 ммоль) в ацетонитриле (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и промывали ацетонитрилом. Фильтрат концентрировали и затем очищали колоночной флэш-хроматографией (Agela Flash Column Silica-CS (24 г), элюирование градиентом от 0 до 100% этилацетат/гексаны) с получением 6-хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-

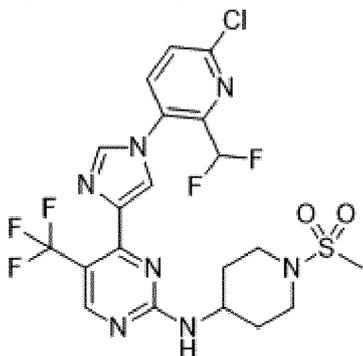
(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрил, который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{20}H_{19}ClF_3N_8O_2S$ (M+H)⁺: m/z=527,1; определено: 527,2.

Промежуточное соединение 26. 4-(1-(6-Хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



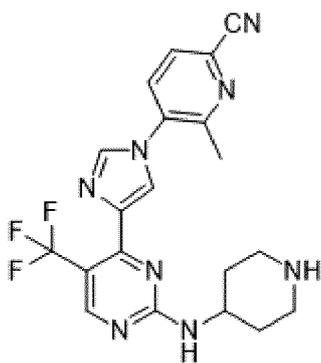
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 25*, с использованием 6-хлор-3-фтор-2-(трифторметил)пиридина вместо 6-хлор-3-фторпиколинонитрила в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{20}H_{19}ClF_6N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=570,1; определено: 570,0.

Промежуточное соединение 27. 4-(1-(6-Хлор-2-(дифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

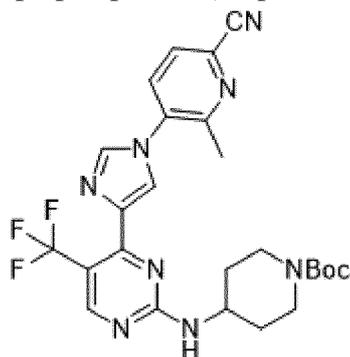


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 25*, с использованием 6-хлор-2-(дифторметил)-3-фторпиридина вместо 6-хлор-3-фторпиколинонитрила в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{20}H_{20}ClF_5N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=552,1; определено: 552,0.

Промежуточное соединение 28. 6-Метил-5-(4-(2-(пиперидин-4-иламино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрил



Стадия 1: трет-Бутил 4-((4-(1-(6-циано-2-метилтиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат

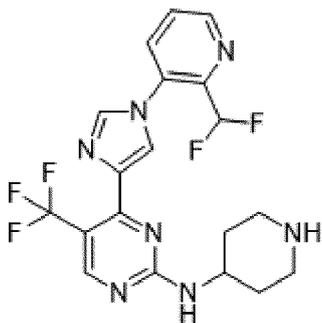


В сосуд, содержащий 5-фтор-6-метилпиколинонитрил (0,051 г, 0,378 ммоль) и карбонат цезия (0,308 г, 0,946 ммоль) добавляли раствор трет-бутил 4-((4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (*промежуточное соединение 14*, 0,130 г, 0,315 ммоль) в ацетонитриле (3,94 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа, затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, промывая избытком ацетонитрила и ДХМ. Фильтрат концентрировали и направляли на стадию 2 без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{28}F_3N_8O_2$ (M+H)⁺: m/z=529,2; определено: 529,3.

Стадия 2: 6-Метил-5-(4-(2-(пиперидин-4-иламино)-5-(трифторметил)тиридин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)тиколинонитрил

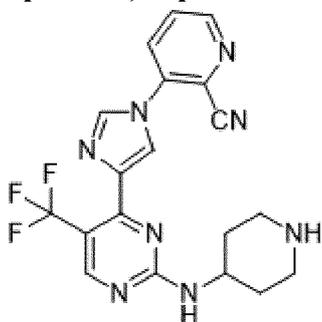
Неочищенный *tert*-бутил 4-((4-(1-(6-циано-2-метилпиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат со *стадии 1* восстанавливали в ДХМ (4 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (0,483 мл, 6,30 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. ЖХМС показал полное превращение в требуемый продукт. Реакционную смесь концентрировали на ротационном испарителе, сушили под высоким вакуумом и направляли на следующую стадию без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{20}H_{20}F_3N_8$ (M+H)⁺: m/z=429,2; определено: 429,2.

Промежуточное соединение 29. 4-(1-(2-(Дифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



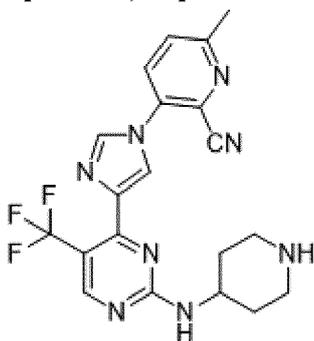
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 28*, с использованием 2-(дифторметил)-3-фторпиридина вместо 5-фтор-6-метилпиколинонитрила в качестве исходного соединения на *стадии 1*. ЖХ-МС рассчитана для $C_{19}H_{19}F_5N_7$ $(M+H)^+$: $m/z=440,2$; определено: 440,0.

Промежуточное соединение 30. 3-(4-(2-(Пиперидин-4-иламино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрил



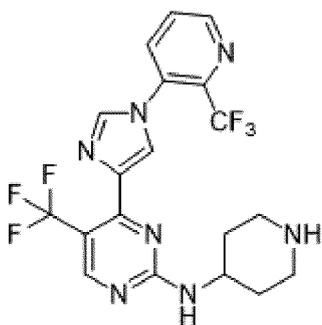
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 28*, с использованием 3-фторпиколинонитрила вместо 5-фтор-6-метилпиколинонитрила в качестве исходного соединения на *стадии 1*. ЖХ-МС рассчитана для $C_{19}H_{18}F_3N_8$ $(M+H)^+$: $m/z=415,2$; определено: 415,1.

Промежуточное соединение 31. 6-Метил-3-(4-(2-(пиперидин-4-иламино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрил



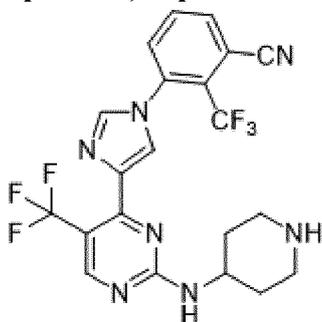
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 28*, с использованием 3-фтор-6-метилпиколинонитрила вместо 5-фтор-6-метилпиколинонитрила в качестве исходного соединения на *стадии 1*. ЖХ-МС рассчитана для $C_{20}H_{20}F_3N_8$ $(M+H)^+$: $m/z=429,2$; определено: 429,2.

Промежуточное соединение 32. N-(Пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)-4-(1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)пиримидин-2-амин



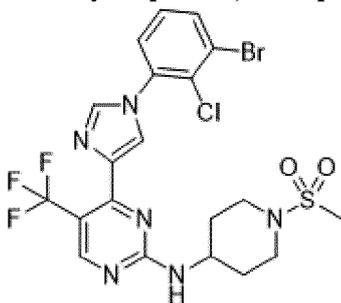
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 28*, с использованием 3-фтор-2-(трифторметил)пиридина вместо 5-фтор-6-метилпиколинонитрила в качестве исходного соединения на *стадии 1*. ЖХ-МС рассчитана для $C_{19}H_{18}F_6N_7$ $(M+H)^+$: $m/z=458,2$; определено: 458,0.

Промежуточное соединение 33. 3-(4-(2-(Пиперидин-4-иламино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



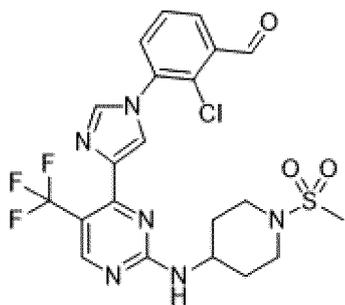
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 28*, с использованием 3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрила вместо 5-фтор-6-метилпиколинонитрила в качестве исходного соединения на *стадии 1*. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{18}F_6N_7$ $(M+H)^+$: $m/z=482,2$; определено: 482,0.

Промежуточное соединение 34. 4-(1-(3-Бром-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

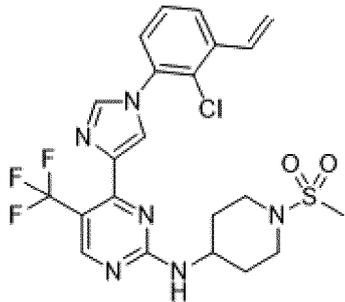


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 1 с использованием 1-бром-2-хлор-3-фторбензола вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{20}H_{20}BrClF_3N_6O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=579,0$; определено: 579,1.

Промежуточное соединение 35. 2-Хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензальдегид



Стадия 1: 4-(1-(2-Хлор-3-винилфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



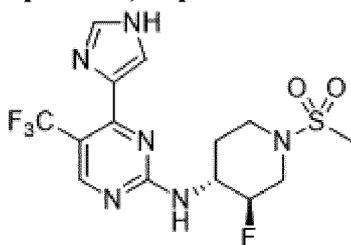
К раствору 4-(1-(3-бром-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (промежуточное соединение 34, 0,411 г, 0,709 ммоль), карбоната калия (0,294 г, 2,127 ммоль) и XPhos Pd G3 (0,030 г, 0,035 ммоль) в диоксане (2,95 мл) и воде (0,591 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (0,364 мл, 2,127 ммоль). Свободное пространство продували азотом и нагревали до 50°C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор очищали колоночной флэш-хроматографией (Agela Flash Column Silica-CS (12 г), элюирование градиентом от 0 до 100% этилацетат/гексаны) с получением 4-(1-(2-хлор-3-винилфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин, который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{22}H_{23}ClF_3N_6O_2S$ (M+H)⁺: m/z=527,1; определено: 527,1.

Стадия 2: 2-хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензальдегид

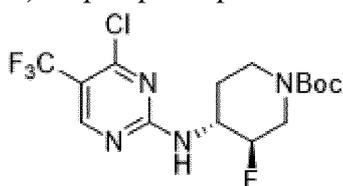
К раствору 4-(1-(2-хлор-3-винилфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (0,192 г, 0,364 ммоль) и метапериодата натрия (0,234 г, 1,093 ммоль) в ТГФ (4,86 мл) и воде (2,429 мл) добавляли раствор тетраоксида осмия (0,223 мл, 0,036 ммоль) (4% в воде). Реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 4 часов. ЖХМС показал полное превращение в требуемый продукт. Реакцию гасили прибавлением воды и экстрагировали в ДХМ (3х). Объединенные органические фазы сушили сульфатом натрия, концентрировали на роторном испарителе и направляли на следующую стадию без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{21}ClF_3N_6O_3S$ (M+H)⁺: m/z=529,1; определено: 529,1.

Промежуточное соединение 36. N-((3R,4R)-3-Фтор-1-

(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

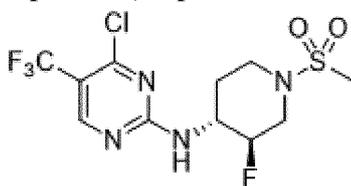


Стадия 1: трет-Бутил-(3R,4R)-4-((4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фторпиперидин-1-карбоксилат



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 3*, с использованием *трет*-бутил (3R,4R)-4-амино-3-фторпиперидин-1-карбоксилата вместо *трет*-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилата в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{11}H_{12}ClF_4N_4O_2$ ($M+H-C_4H_8$)⁺: $m/z=343,1$; определено: 343,0.

Стадия 2: 4-Хлор-N-((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

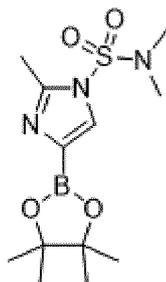


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 4*, с использованием *трет*-бутил-(3R,4R)-4-((4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3-фторпиперидин-1-карбоксилата и метансульфонилхлорида вместо *трет*-бутил 4-((4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (*промежуточное соединение 3*) и 1-метил-1H-имидазол-4-сульфонилхлорида в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{11}H_{14}ClF_4N_4O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=377,0$; определено: 377,1.

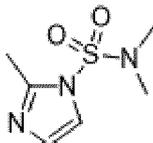
Стадия 3: N-((3R, 4R)-3-Фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 5*, с использованием 4-хлор-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин вместо 4-хлор-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 4*) в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{14}H_{17}F_4N_6O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=409,1$; определено: 409,2.

Промежуточное соединение 37. N, N,2-Триметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазол-1-сульфонамид



Стадия 1: N, N,2-Триметил-1H-имидазол-1-сульфонамид

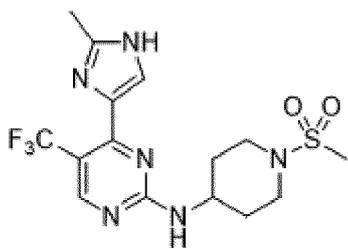


Смесь 2-метил-1H-имидазола (28,6 г, 348 ммоль) и триэтиламина (48 мл, 350 ммоль) растворяли в ДХМ (1,6 л). К раствору по каплям добавляли диметилсульфамойлхлорид (18,7 мл, 174 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 2 часов раствор перемешивали при комнатной температуре еще 24 часа. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, при этом образовывался грязно-белый осадок. Осадок удаляли фильтрованием. Фильтрат перегоняли (0,5 Торр, 110 °С) с получением N, N,2-триметил-1H-имидазол-1-сульфонамида (20 г, 106 ммоль). ЖХ-МС рассчитана для C₆H₁₂N₃O₂S (M+H)⁺: m/z=190,1; определено: 190,1.

Стадия 2: N, N,2-Триметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазол-1-сульфонамид

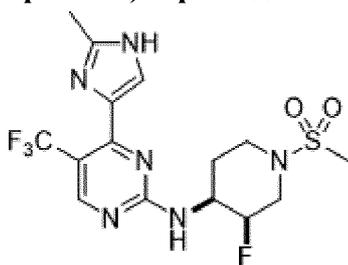
В 100-мл вакуумном сосуде Шленка с мешалкой смесь N, N,2-триметил-1H-имидазол-1-сульфонамида (3,61 г, 19,1 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (9,69 г, 38,2 ммоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (1,6 г, 6,0 ммоль) и (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) димер (2,0 г, 3,0 ммоль) в диэтиловом эфире (25 мл) продували азотом. Смесь несколько раз встряхивали, а затем перемешивали в течение 3 дней на водяной бане (23°C). Полученную твердую смесь в сосуде перемещали в круглодонную колбу емкостью 1 л с помощью гексанов (800 мл). После промывки взвеси в течение 30 минут суспензию темно-красного цвета фильтровали и промывали гексанами (100 мл). Остаток растворяли в EtOAc (400 мл). Раствор темно-красного цвета фильтровали через слой силикагеля (100 г) и дополнительно промывали EtOAc (1600 мл). Раствор упаривали при пониженном давлении. Полученное коричневое твердое вещество подсоединяли к вакуумной линии в течение 24 часов с получением N, N,2-триметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазол-1-сульфонамида (3,0 г, 9,5 ммоль). ЖХ-МС рассчитана для C₁₂H₂₃BN₃O₄S (M+H)⁺: m/z=316,1; определено: 316,1.

Промежуточное соединение 38. 4-(2-Метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



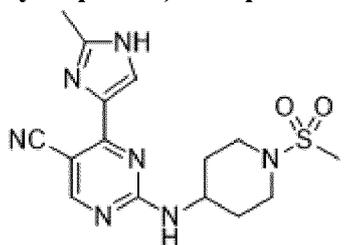
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 5*, с использованием N, N,2-триметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазол-1-сульфонамида (*промежуточное соединение 37*) и 4-хлор-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 1*) вместо N, N-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазол-1-сульфонамида и 4-хлор-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 4*) в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{15}H_{20}F_3N_6O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=405,1$; определено: 405,2.

Промежуточное соединение 39. N-((3R,4S)-3-Фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



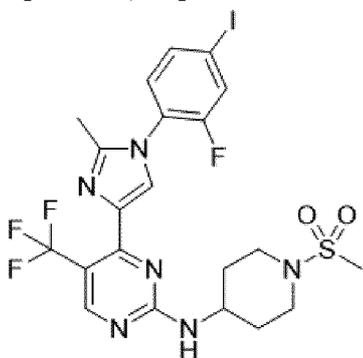
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 5*, с использованием N, N,2-триметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазол-1-сульфонамида (*промежуточное соединение 37*) и 4-хлор-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 16*) вместо N, N-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазол-1-сульфонамида и 4-хлор-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 4*) в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{15}H_{19}F_4N_6O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=423,1$; определено: 423,1.

Промежуточное соединение 40. 4-(2-Метил-1H-имидазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил

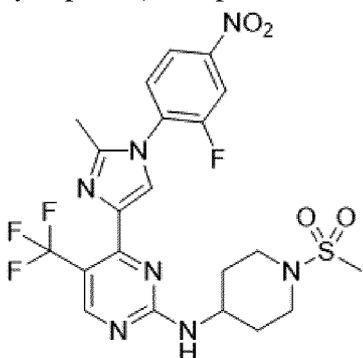


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 5*, с использованием N, N,2-триметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазол-1-сульфонамида (*промежуточное соединение 37*) и 4-хлор-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил (*промежуточное соединение 9*) вместо N, N-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-имидазол-1-сульфонамида и 4-хлор-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 4*) в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для C₁₅H₂₀N₇O₂S (M+H)⁺: m/z=362,1; определено: 362,1.

Промежуточное соединение 41. 4-(1-(2-Фтор-4-йодофенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

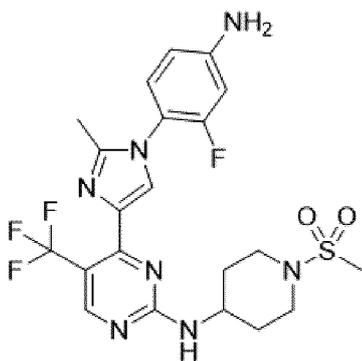


Стадия 1: 4-(1-(2-Фтор-4-нитрофенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



В сосуде с мешалкой смесь 1,2-дифтор-4-нитробензола (203 мг, 1,28 ммоль), 4-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 38*, 431 мг, 1,06 ммоль), карбоната цезия (1041 мг, 3,20 ммоль) и ацетонитрила (7,1 мл) барботировали азотом. Смесь нагревали при 90°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь фильтровали и промывали ацетонитрилом. Фильтрат концентрировали, и остаток использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для C₂₁H₂₂ClF₄N₇O₄S (M+H)⁺: m/z=544,1; определено: 544,1.

Стадия 2: 4-(1-(4-Амино-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

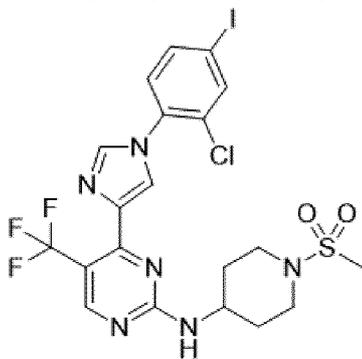


К смеси 4-(1-(2-фтор-4-нитрофенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (1,42 г, 2,61 ммоль) и железа (730 мг, 13,1 ммоль) в воде (2,90 мл) и EtOH (5,8 мл), добавляли хлорид аммония (14,0 мг, 0,26 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через слой целита и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали, и остаток использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{24}F_4N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=514,2; определено: 514,3.

Стадия 3: 4-(1-(2-Фтор-4-йодофенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

К 4-(1-(4-амин-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амину (со *стадии 2*) добавляли HCl (1,0 M водный раствор, 4,0 мл) и нитрит натрия (361 мг, 5,23 ммоль) при 0 °C. После перемешивания в течение 5 минут добавляли йодид калия (867 мг, 5,23 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакцию гасили раствором бикарбоната натрия и раствором Na₂S₂O₃ и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией, элюирование смесью ДХМ/MeOH (0-10%), с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{22}IF_4N_6O_2S$ (M+H)⁺: m/z=625,1; определено: 625,1.

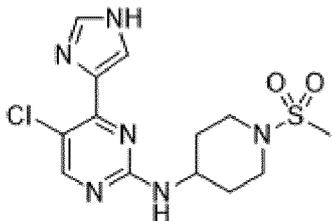
Промежуточное соединение 42. 4-(1-(2-Хлор-4-йодофенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



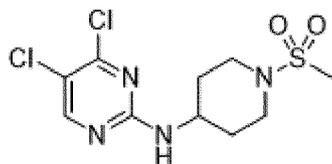
В сосуде с мешалкой смесь 2-хлор-1-фтор-4-йодбензола (199 мг, 0,778 ммоль), 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-

(трифторметил)пиримидин-2-амин (промежуточное соединение 2, 276 мг, 0,707 ммоль), карбоната цезия (691 мг, 2,121 ммоль) и N, N-диметилацетамида (2,4 мл) барботировали азотом. Смесь нагревали при 150°C под микроволновым излучением в течение 80 минут. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь фильтровали и фильтрат разбавляли ДХМ (20 мл). Затем смесь промывали водой пять раз. Органическую фазу концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле. ЖХ-МС рассчитана для $C_{20}H_{20}ClF_3IN_6O_2S$ (M+H)⁺: m/z=627,0; определено 627,0.

Промежуточное соединение 43. 5-Хлор-4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пиримидин-2-амин

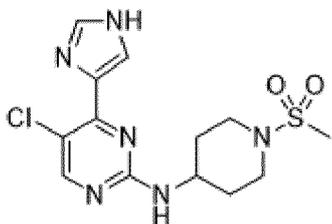


Стадия 1: 4,5-Дихлор-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 4*, с использованием *трет*-бутил-4-((4,5-дихлорпиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (*промежуточное соединение 7*) и метансульфонилхлорида вместо *трет*-бутил-4-((4-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (*промежуточное соединение 3*) и 1-метил-1H-имидазол-4-сульфонилхлорида в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{10}H_{15}Cl_2N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z=325,0; определено: 325,0.

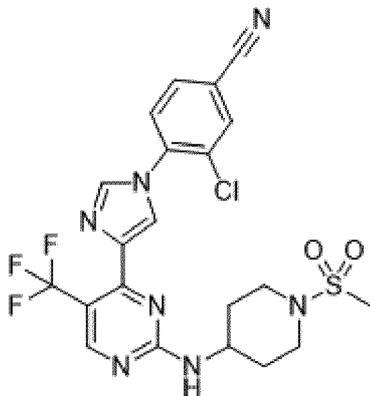
Стадия 2: 5-Хлор-4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для *промежуточного соединения 5*, с использованием 4,5-дихлор-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пиримидин-2-амин (*стадия 1*) вместо 4-хлор-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 4*) в качестве исходного соединения. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,29 (с, 1H), 8,51 (с, 2H), 7,81-7,64 (м, 1H), 4,38-4,14 (м, 1H), 3,64-3,49 (м, 2H), 3,00-2,80 (м, 5H), 2,03-1,88 (м, 2H), 1,69-1,47 (м, 2H). ЖХ-МС рассчитана

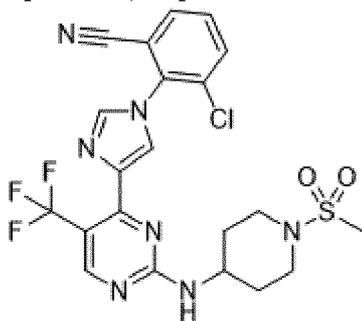
для $C_{13}H_{18}ClN_6O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=357,1$; определено: 357,1.

Пример 1. 3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил



В сосуде с мешалкой смесь 3-хлор-4-фторбензонитрил (35,5 мг, 0,228 ммоль), 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 2*, 50 мг, 0,128 ммоль), карбоната цезия (94 мг, 0,289 ммоль) и ацетонитрила (6 мл) барботировали азотом. Смесь нагревали при 80°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (Agela Flash Column Silica-CS (12 г), элюирование градиентом от 0 до 20% CH_2Cl_2 /метанол). Затем фракции, содержащие целевой продукт, концентрировали, и полученный материал растворяли в ацетонитриле и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (колонок Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением 3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆, 343 К) δ 8,60 (с, 1H), 8,31 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,08 (уш.с, 1H), 8,02 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,69 (м, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,57 (м, 2H), 2,92 (тд, J=12,2, 2,7 Гц, 2H), 2,85 (с, 3H), 1,99 (м, 2H), 1,63 (м, 2H). ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{20}ClF_3N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=526,1$; определено: 526,1.

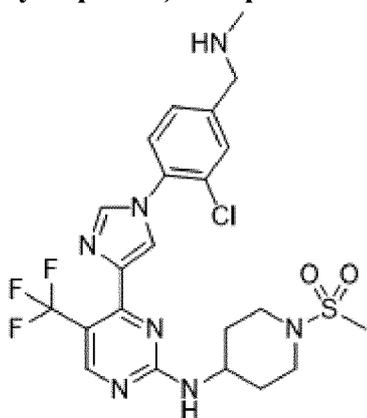
Пример 2. 3-Хлор-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил



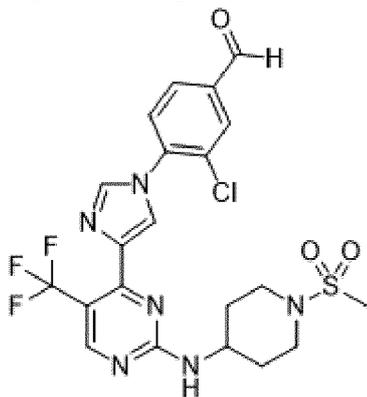
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 1 с использованием 3-хлор-2-фторбензонитрила вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в

качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{20}ClF_3N_7O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=526,1$; определено: 526,1.

Пример 3. 4-(1-(2-Хлор-4-((метиламино)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

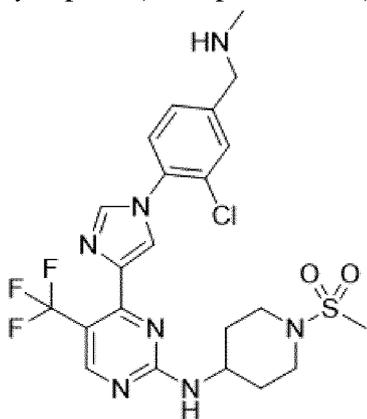


Стадия 1: 3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)бензальдегид



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 1 с использованием 3-хлор-4-фторбензальдегида вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{21}ClF_3N_6O_3S$ $(M+H)^+$: $m/z=529,1$; определено: 529,1.

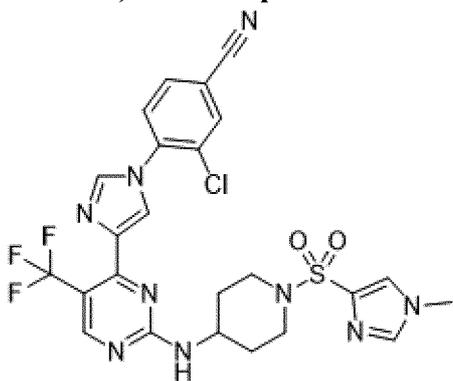
Стадия 2: 4-(1-(2-Хлор-4-((метиламино)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Во флаконе с мешалкой смесь 3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-

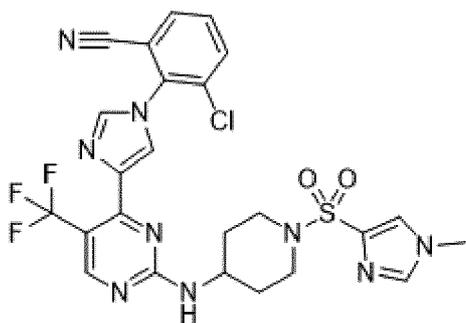
ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-1-ил)бензальдегида со *стадии* 1 (60 мг, 0,113 ммоль), метанамина (170 мкл, 0,340 ммоль), уксусной кислоты (60 мкл, 1,05 ммоль) и ТФУ (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Затем к полученной смеси добавляли NaCNBH_3 (21,4 мг, 0,340 ммоль) с последующим добавлением MeOH (3 мл). После перемешивания раствора в течение 12 часов смесь концентрировали. Полученный материал растворяли в метаноле и очищали препаративной ЖХМС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ^1H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, DMSO-d_6 , ротамеры 1:1) δ 8,96 (уш.с, 2H), 8,65 (с, 0,5H), 8,59 (с, 0,5H), 8,19 (с, 0,5H), 8,10 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,00 (с, 0,5H), 7,94-7,85 (м, 2H), 7,81-7,72 (м, 1H), 7,65-7,59 (м, 1H), 4,24 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,07-3,93 (м, 1H), 3,60-3,45 (м, 2H), 2,93-2,81 (м, 5H), 2,64-2,57 (м, 3H), 2,00-1,91 (м, 2H), 1,64-1,53 (м, 2H). ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=544,2$; определено: 544,1.

Пример 4. 3-Хлор-4-(4-(2-((1-((1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-1-ил)бензонитрил



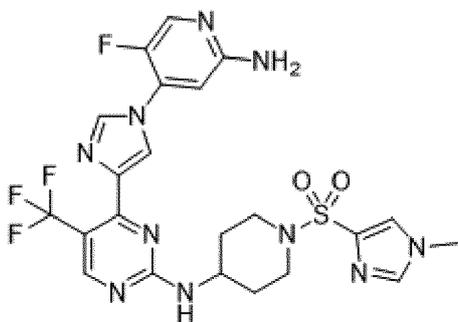
В микроволновом сосуде с мешалкой смесь 4-(1*H*-имидазол-4-ил)-*N*-(1-((1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение* 5, 10 мг, 0,022 ммоль), 3-хлор-4-фторбензонитрила (10 мг, 0,066 ммоль), карбоната цезия (21 мг, 0,066 ммоль) и ДМСО (2 мл) барботировали азотом и облучали в микроволновой печи при 100°C в течение 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляли ацетонитрилом и фильтровали. Затем раствор, содержащий желаемый продукт, очищали с помощью препаративной ЖХМС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением 3-хлор-4-(4-(2-((1-((1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-1-ил)бензонитрила. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_9\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=592,1$; определено: 592,3.

Пример 5. 3-Хлор-2-(4-(2-((1-((1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-1-ил)бензонитрил



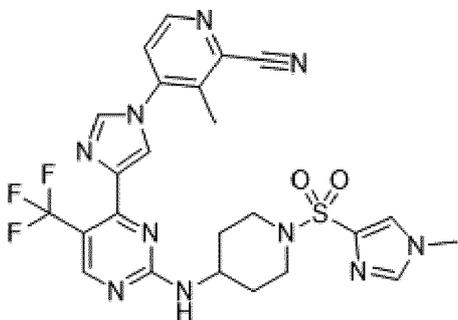
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 4 с использованием 3-хлор-2-фторбензонитрила вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{22}ClF_3N_9O_2S$ (M+H)⁺: m/z=592,1; определено: 592,3.

Пример 6. 4-(1-(2-Амино-5-фторпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



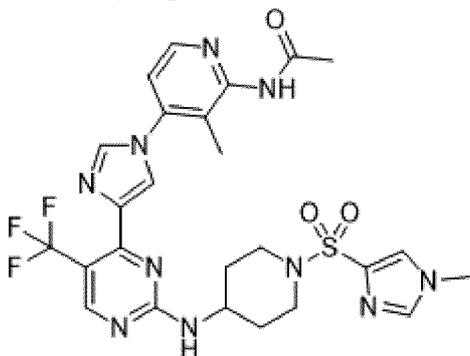
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 4 с использованием 4,5-дифторпиридин-2-амина вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{22}H_{23}F_4N_{10}O_2S$ (M+H)⁺: m/z=567,2; определено: 567,4.

Пример 7. 3-Метил-4-(4-(2-((1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинитрил



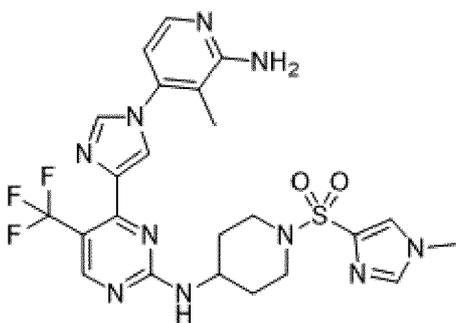
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 4 с использованием 4-хлор-3-метилпиколинитрил вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{24}F_3N_{10}O_2S$ (M+H)⁺: m/z=573,2; определено: 573,4.

Пример 8. N-(3-Метил-4-(4-(2-((1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиримидин-2-ил)ацетамид



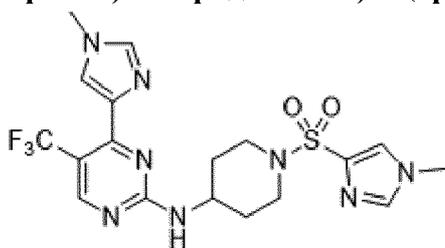
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 4 с использованием N-(4-хлор-3-метилпиримидин-2-ил)ацетамида (*промежуточное соединение 8*) вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{28}F_3N_{10}O_3S$ (M+H)⁺: m/z=605,2; определено: 605,4.

Пример 9. 4-(1-(2-Амино-3-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 4 с использованием N-(4-хлор-3-метилпиримидин-2-ил)ацетамида (*промежуточное соединение 8*) вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{23}H_{26}F_3N_{10}O_2S$ (M+H)⁺: m/z=563,2; определено: 563,4.

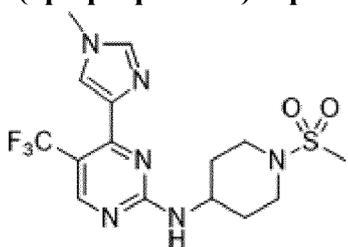
Пример 10. 4-(1-Метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Во флакон, содержащий 4-хлор-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 4*, 0,273 г, 0,643 ммоль), 1-метил-4-(трибутилстаннил)-1H-имидазол (0,276 г,

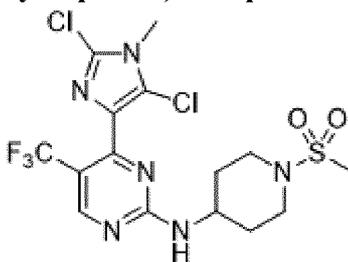
0,707 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,037 г, 0,032 ммоль), добавляли ДМФ (2,57 мл). Сосуд продували азотом и закрывали новой крышкой, затем реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 18 часов. По данным ЖХМС исходный материал был полностью израсходован и превращен в целевой продукт. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит, промывая дополнительным количеством этилацетата. Фильтрат концентрировали, затем очищали колоночной флэш-хроматографией (флэш-колонок Agela Silica-CS (12 г), элюирование градиентом от 0 до 20% CH₂Cl₂/метанол). ЖХ-МС рассчитана для C₁₈H₂₂F₃N₈O₂S (M+H)⁺: m/z=471,2; определено 471,2.

Пример 11. 4-(1-Метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



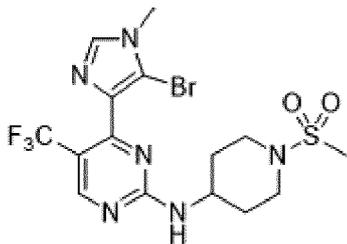
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 10, с использованием 4-хлор-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 1*) вместо 4-хлор-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для C₁₅H₂₀F₃N₆O₂S (M+H)⁺: m/z=405,1; определено 405,3.

Пример 12. 4-(2,5-Дихлор-1-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



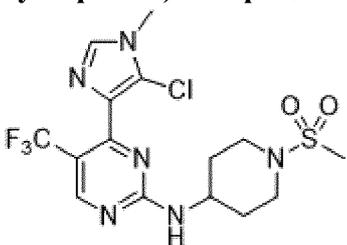
К раствору 4-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин при комнатной температуре (*пример 11*, 0,292 г, 0,722 ммоль) в ДХМ (7,22 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (0,216 г, 1,588 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили бикарбонатом натрия и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, затем очищали колоночной флэш-хроматографией (флэш-колонок Agela Silica-CS (12 г), элюирование градиентом от 0 до 20% CH₂Cl₂/метанол). ЖХ-МС рассчитана для C₁₅H₁₈Cl₂F₃N₆O₂S (M+H)⁺: m/z=473,1; определено: 473,1.

Пример 13. 4-(5-Бром-1-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



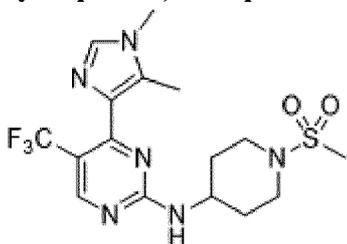
К раствору 4-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина при комнатной температуре (*пример 11*, 0,186 г, 0,460 ммоль) в MeCN (4,60 мл) добавляли N-бромсукцинимид (0,087 г, 0,483 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем нагревали до 50°C и перемешивали еще в течение часа. Реакционную смесь концентрировали, затем очищали колоночной флэш-хроматографией (флэш-колонок Agela Silica-CS (12 г), элюирование градиентом от 0 до 20% CH₂Cl₂/метанол). ЖХ-МС рассчитана для C₁₅H₁₉BrF₃N₆O₂S (M+H)⁺: m/z=483,0; определено: 483,0.

Пример 14. 4-(5-Хлор-1-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 13, с использованием N-хлорсукцинимида вместо N-бромсукцинимида в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для C₁₅H₁₉ClF₃N₆O₂S (M+H)⁺: m/z=439,1; определено 439,2.

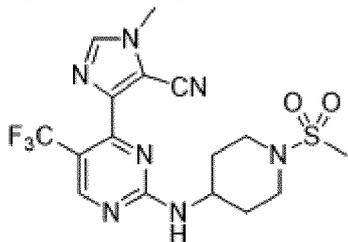
Пример 15. 4-(1,5-Диметил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



В сосуд, содержащий 4-(5-бром-1-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*пример 13*, 0,027 г, 0,056 ммоль), три-о-толилфосфин (3,40 мг, 0,011 ммоль) и ацетат палладия (II) (1,254 мг, 5,59 мкмоль) в ДМФ (0,559 мл) добавляли тетраметилолово (0,077 мл, 0,559 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 20 минут. ЖХ-МС показала полное

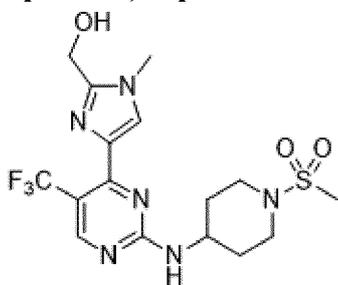
потребление исходного соединения и чистую конверсию в целевой продукт. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляли ацетонитрилом и фильтровали. Затем раствор, содержащий желаемый продукт, очищали с помощью препаративной ЖХМС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением 4-(1,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин. ЖХ-МС рассчитана для $C_{16}H_{22}F_3N_6O_2S$ (M+H)⁺: m/z=419,2; определено: 419,1.

Пример 16. 1-Метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-5-карбонитрил



В сосуд, содержащий 4-(5-бром-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*пример 13*, 0,027 г, 0,056 ммоль), цианид цинка (0,033 г, 0,279 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,016 г, 0,014 ммоль) добавляли ДМФ (0,372 мл). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 18 часов. ЖХМС показала полное исчерпание исходного материала и чистую конверсию в целевой продукт. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляли ацетонитрилом и фильтровали. Затем раствор, содержащий желаемый продукт, очищали с помощью препаративной ЖХМС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением 1-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-5-карбонитрила. ЖХ-МС рассчитана для $C_{16}H_{19}F_3N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=430,1; определено 430,1.

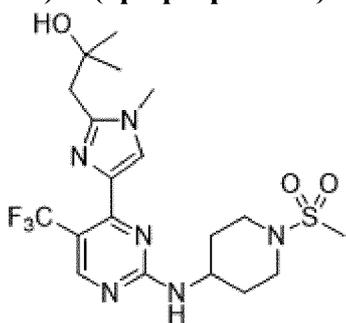
Пример 17. (1-Метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-2-ил)метанол



К раствору 4-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*пример 11*, 0,031 г, 0,077 ммоль) в ТГФ (0,767 мл) при -78°C по каплям добавляли бутиллитий (0,184 мл, 0,460 ммоль). Полученный оранжевый раствор перемешивали при -78 °C в течение 30 минут, затем добавляли

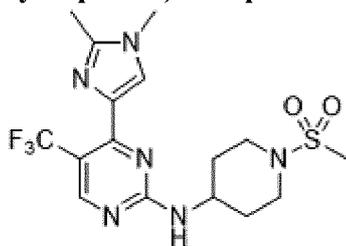
параформальдегид (2,302 мг, 0,077 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 45 минут, затем медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Полученную смесь разбавляли ацетонитрилом и фильтровали. Затем раствор, содержащий целевой продукт, очищали препаративной ЖХМС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом смеси ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением (1-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-ил)метанола. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=435,1$; определено 435,1.

Пример 18. 2-Метил-1-(1-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-2-ил)пропан-2-ол



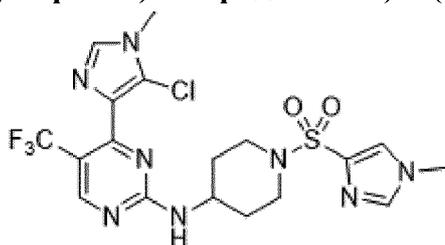
Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в примере 17, с использованием 2,2-диметилоксирана вместо параформальдегида в качестве электрофила. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=477,2$; определено: 477,3.

Пример 19. 4-(1,2-Диметил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



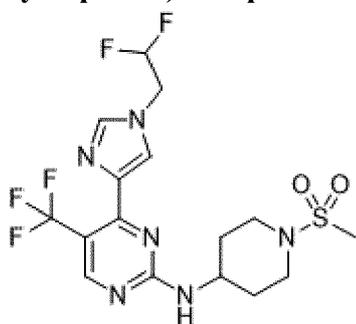
Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в примере 17, с использованием йодметана вместо параформальдегида в качестве электрофила. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=419,2$; определено 419,2.

Пример 20. 4-(5-Хлор 1-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



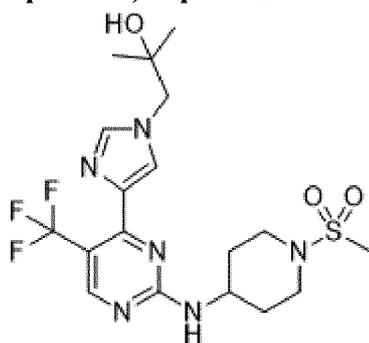
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 13, с использованием N-хлорсукцинимида вместо N-бромсукцинимида и с использованием 4-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*пример 10*) вместо 4-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного соединения. ^1H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, DMSO-d_6 , 343 К) δ 8,57 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,71 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 3,88 (с, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,63 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 2,72 (тд, $J=12,0$, 2,8 Гц, 2H), 1,97 (д, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,62 (ддд, $J=23,7$, 11,0, 3,9 Гц, 2H). ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=505,1$; определено: 505,1.

Пример 21. 4-(1-(2,2-Дифторэтил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Смесь 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 2*, 10 мг, 0,026 ммоль), 1,1-дифтор-2-йодэтана (9,8 мг, 0,051 ммоль) и карбоната цезия (25 мг, 0,077 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) перемешивали при 80 °С в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляли ацетонитрилом и фильтровали. Затем раствор, содержащий целевой продукт, очищали с помощью препаративной ЖХМС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением 4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=455,1$; определено: 455,1.

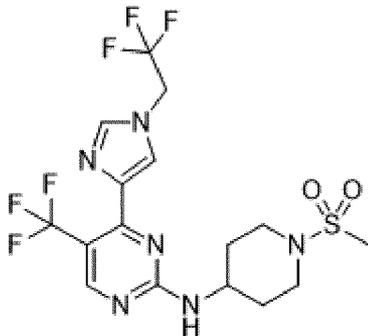
Пример 22. 2-Метил-1-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пропан-2-ол



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере

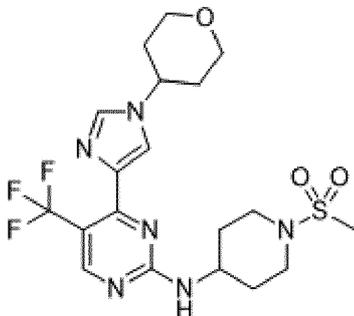
21, с использованием 2,2-диметилоксирана вместо 1,1-дифтор-2-йодэтана в качестве исходного соединения. ^1H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,64 (с, 1H), 8,12 (уш, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 4,10 (с, 1H), 4,05 (уш, 3H), 4,02 (с, 1H), 3,56 (д, $J=11,8$ Гц, 2H), 2,89 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,97 (уш, 2H), 1,61 (м, 2H), 1,10 (д, $J=13,3$ Гц, 6H). ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=463,2$; определено: 463,4.

Пример 23. N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



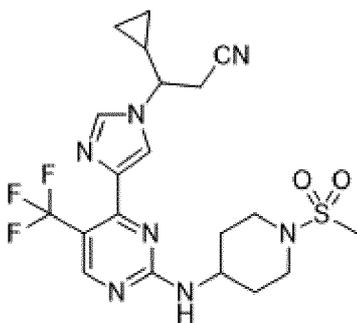
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 21 с использованием 2,2,2-трифторэтил-4-метилбензолсульфоната вместо 1,1-дифтор-2-йодэтана в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=473,1$; определено: 473,0.

Пример 24. N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



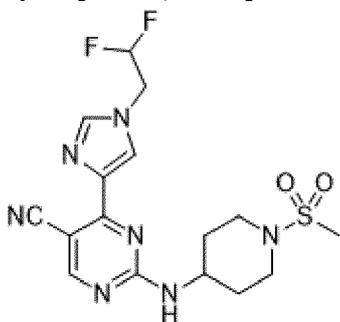
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в *примере* 21, с использованием тетрагидро-2H-пиран-4-ил-метансульфоната вместо 1,1-дифтор-2-йодэтана в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=475,2$; определено: 475,1.

Пример 25. 3-Циклопропил-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пропаннитрил



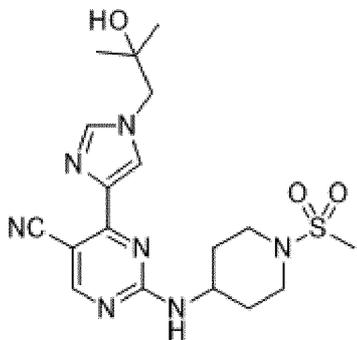
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 21 с использованием (Е)-3-циклопропилакрлонитрила и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена вместо 1,1-дифтор-2-йодэтана и карбоната цезия в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{20}H_{25}F_3N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=484,2; определено: 484,1.

Пример 26. 4-(1-(2,2-Дифторэтил)-1H-имидазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 21, с использованием 4-(1H-имидазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (*промежуточное соединение 10*) вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{16}H_{20}F_2N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=412,1; определено: 412,1.

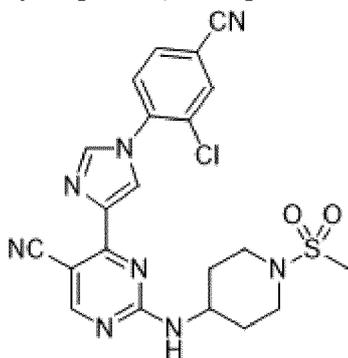
Пример 27. 4-(1-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-1H-имидазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 21 с использованием 4-(1H-имидазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (*промежуточное соединение 10*) и 2,2-диметилоксирана вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-

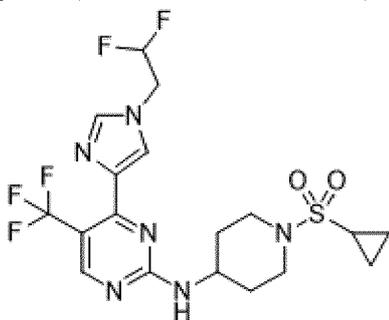
(трифторметил)пиримидин-2-амин и 1,1-дифтор-2-йодэтана в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{18}H_{26}N_7O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=420,2$; определено: 420,1.

Пример 28. 4-(1-(2-Хлор-4-цианофенил)-1Н-имидазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил



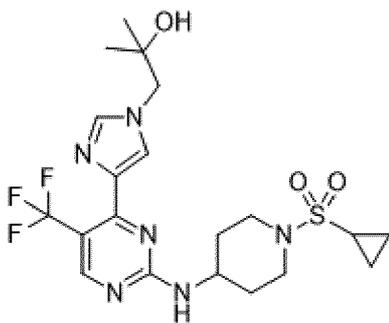
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 21, с использованием 4-(1Н-имидазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (*промежуточное соединение 10*) и 3-хлор-4-фторбензонитрила вместо 4-(1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин и 1,1-дифтор-2-йодэтана в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{20}ClN_8O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=483,1$; определено: 483,1.

Пример 29. N-(1-(Циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1-(2,2-дифторэтил)-1Н-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



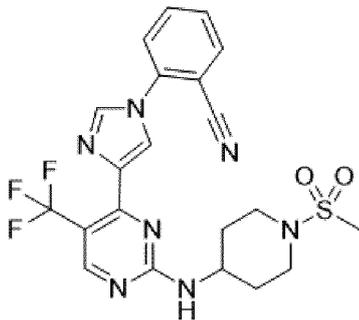
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 21, с использованием N-(1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1Н-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 12*) вместо 4-(1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{18}H_{22}F_5N_6O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=481,1$; определено 481,1. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,55 (д, 1H), 7,83 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 4,79 (с, 1H), 3,99 (м, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,62 (д, J=12,3 Гц, 2H), 3,00 (д, J=10,5 Гц, 2H), 2,59 (м, 1H), 1,98 (м, 2H), 1,62 (м, 2H), 1,08 (м с, 6H), 1,00 (м, 2H), 0,95 (м, 2H).

Пример 30. 1-(4-(2-((1-(Циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



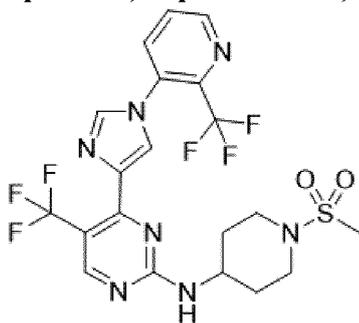
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 21, с использованием N-(1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина (*промежуточное соединение 12*) и 2,2-диметилоксирана вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина и 1,1-дифтор-2-йодэтана в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{20}H_{28}F_3N_6O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=489,2$; определено 489,2. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,64 (м, 1H), 8,45-7,76 (м, 6H), 7,72 (тд, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 4,06-3,99 (м, 2H), 3,54 (д, J=11,7 Гц, 2H), 2,97-2,82 (м, 5H), 1,99 (т, J=13,0 Гц, 2H), 1,59 (дт, J=20,1, 9,7 Гц, 2H).

Пример 31. 2-(4-(2-((1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил



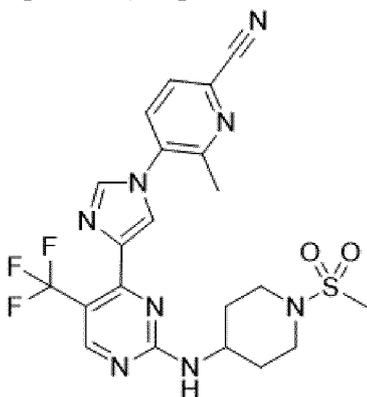
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 4, с использованием 2-фторбензонитрила вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{21}F_3N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=492,1$; определено 492,1. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,64 (м, 1H), 8,45-7,76 (м, 6H), 7,72 (тд, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 4,06-3,99 (м, 2H), 3,54 (д, J=11,7 Гц, 2H), 2,97-2,82 (м, 5H), 1,99 (т, J=13,0 Гц, 2H), 1,59 (дт, J=20,1, 9,7 Гц, 2H).

Пример 32. N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)-4-(1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)пиримидин-2-амин



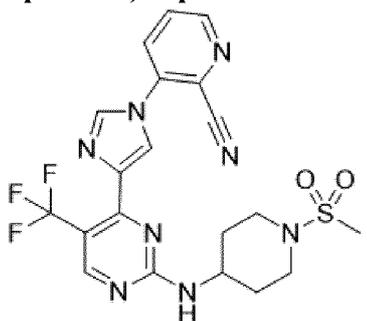
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 4, с использованием 3-фтор-2-(трифторметил)пиридина вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{20}H_{20}F_6N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=536,1$; определено 536,1. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,63 (м, 1H), 8,34-7,90 (м, 5H), 3,99 (с, 1H), 3,54 (т, J=13,4 Гц, 2H), 2,94-2,79 (м, 5H), 2,03-1,89 (м, 2H), 1,59 (т, J=11,6 Гц, 2H).

Пример 33. 6-Метил-5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрил



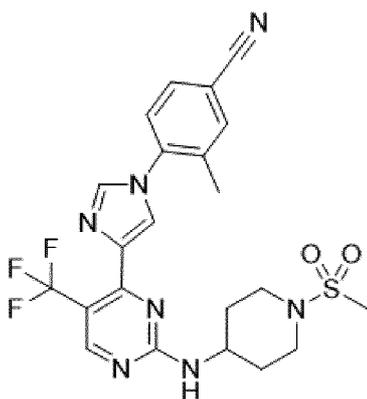
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 4, с использованием 5-фтор-6-метилпиколинонитрила вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{22}F_3N_8O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=507,2$; определено 507,1. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,66 (д, J=30,4 Гц, 1H), 8,37-8,08 (м, 4H), 7,96 (т, J=6,5 Гц, 1H), 4,03 (с, 1H), 3,55 (д, J=11,5 Гц, 2H), 2,90 (м, 5H), 2,52 (м, 5H), 1,99 (д, J=12,7 Гц, 2H), 1,62 (т, J=10,7 Гц, 2H).

Пример 34. 3-(4-(2-((1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрил



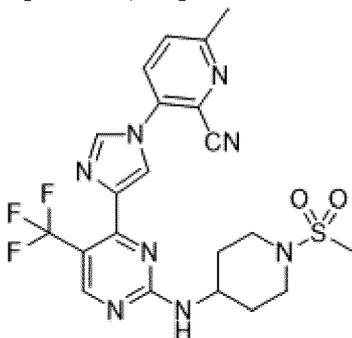
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 4, с использованием 3-фторпиколинонитрила вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{20}H_{20}F_3N_8O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=493,1$; определено 493,1. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,87 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,73-8,23 (м, 4H), 8,05-7,92 (м, 2H), 4,02 (с, 1H), 3,55 (д, J=10,7 Гц, 2H), 2,89 (м, 5H), 2,01 (м, 2H), 1,60 (п, J=10,9, 8,7 Гц, 2H).

Пример 35. 3-Метил-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил



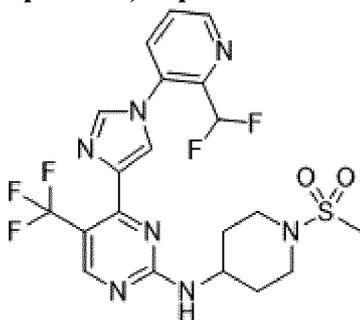
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 4 с использованием 4-фтор-3-метилбензонитрила вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{22}H_{23}F_3N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=506,2$; определено: 506,2.

Пример 36. 6-Метил-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинитрил



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 1 с использованием 3-фтор-6-метилпиколинонитрила вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в качестве исходного материала. ЖХМС рассчитана для $C_{21}H_{22}F_3N_8O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=507,2$; найдено: 507,1, ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,65 (м, 1H), 8,47-8,16 (м, 3H), 7,97 (м, 1H), 7,84 (м, 1H), 4,01 (с, 1H), 3,55 (д, J=11,6 Гц, 2H), 2,95-2,83 (м, 5H), 2,63 (с, 3H), 1,99 (т, J=15,5 Гц, 2H), 1,67-1,53 (м, 2H).

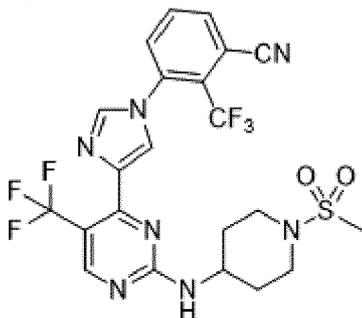
Промежуточное соединение 37. 4-(1-(2-(Дифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 1

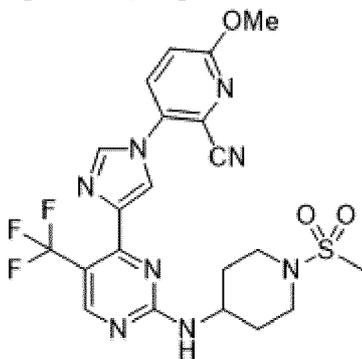
с использованием 3-фтор-6-метилпиколинонитрила вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в качестве исходного материала. ЖХМС рассчитана для $C_{20}H_{21}F_5N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=518,1$; найдено: 518,2, ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,86 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,64 (м, 1H), 8,28-7,99 (м, 3H), 7,94 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,85 (тд, J=8,3, 4,6 Гц, 1H), 6,95 (м, 1H), 4,00 (с, 1H), 3,54 (т, J=13,6 Гц, 2H), 2,96-2,78 (м, 5H), 1,98 (м, 2H), 1,59 (т, J=12,5 Гц, 2H).

Пример 38. 3-(4-(2-((1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 1 с использованием 3-фтор-6-метилпиколинонитрила вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в качестве исходного материала. ЖХМС рассчитана для $C_{22}H_{20}F_6N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=560,1$; найдено: 560,2, ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,63 (м, 1H), 8,42-7,97 (м, 5H), 7,95 (т, J=8,5 Гц, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,60-3,47 (м, 2H), 2,87 (м, 5H), 1,96 (дк, J=12,2, 3,6 Гц, 2H), 1,59 (h, J=11,6, 10,9 Гц, 2H).

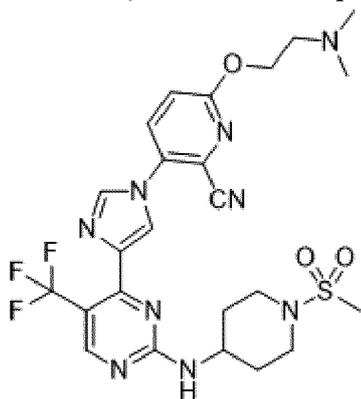
Пример 39. 6-Метокси-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрил



В сосуд, содержащий 6-хлор-3-фторпиколинонитрил (0,038 г, 0,246 ммоль) и карбонат цезия (0,200 г, 0,615 ммоль), добавляли раствор 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (промежуточное соединение 2, 0,08 г, 0,205 ммоль) в ацетонитриле (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли метанол (3 мл, 74,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 40 минут, после чего ЖХМС указывала на завершение реакции. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли до 10 мл смесью ацетонитрил:H₂O, 1:1, плюс ТФУ (0,3 мл) и очищали препаративной ЖХМС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при

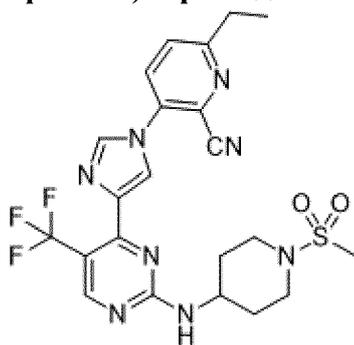
скорости потока 60 мл/мин) с получением 6-метокси-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрила. ЖХМС рассчитана для $C_{21}H_{22}F_3N_8O_3S$ (M+H)⁺: m/z=523,2; найдено: 523,1, ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,64 (м, 1H), 8,44-8,12 (м, 3H), 7,97 (м, 1H), 7,42 (дд, J=13,3, 8,9 Гц, 1H), 4,07-3,94 (м, 4H), 3,54 (м, 2H), 2,94-2,83 (м, 5H), 2,05-1,92 (м, 2H), 1,68-1,53 (м, 2H).

Пример 40. 6-(2-(Диметиламино)этокси)-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрил



Это соединение получали в соответствии с процедурами описанными в примере 39 с использованием 2-(диметиламино)этан-1-ол вместо метанола в качестве исходного соединения. ЖХМС рассчитана для $C_{24}H_{29}F_3N_9O_3S$ (M+H)⁺: m/z=580,2; найдено: 580,1, ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,72 (с, 1H), 8,65 (м, 1H), 8,43-8,13 (м, 3H), 7,96 (м, 1H), 7,44 (т, J=8,4 Гц, 1H), 4,72-4,63 (м, 2H), 4,01 (с, 1H), 3,62-3,50 (м, 4H), 2,95-2,83 (м, 10H), 2,00 (м, 2H), 1,60 (м, 2H).

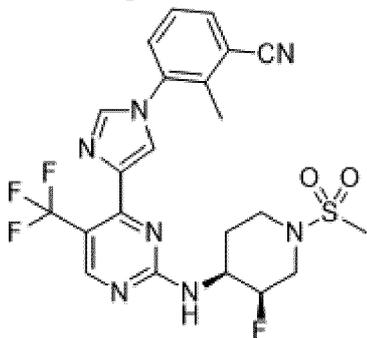
Пример 41. 6-Этил-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрил



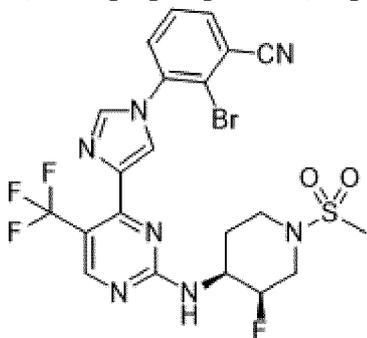
В сосуд, содержащий карбонат калия (0,030 г, 0,216 ммоль) и XPhos Pd G3 (6,10 мг, 7,21 мкмоль), добавляли 6-хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрил (промежуточное соединение 25, 0,038 г, 0,072 ммоль) в диоксане (0,401 мл). Добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (0,026 мл, 0,144 ммоль), затем воду (0,080 мл), и раствор нагревали до 50°C в течение 40 минут. ЖХМС показала полное потребление исходного соединения и чистую конверсию в виниловый промежуточный продукт. Неочищенную

реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой SiliaMetS Thiol[®], промывая MeOH (1 мл). К фильтрату добавляли палладий на угле (одна мерная ложка) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона в течение 2 часов. ЖХМС показала, что гидрирование завершено. Реакционную смесь фильтровали через целит, разбавляли до 5 мл смесью ацетонитрил:H₂O, 1:1 и очищали препаративной ЖХМС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для C₂₂H₂₄F₃N₈O₂S(M+H)⁺: m/z=521,2; определено: 521,2.

Пример 42. 3-(4-(2-(((3R,4S)-3-Фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-метилбензонитрил



Стадия 1: 2-Бром-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил



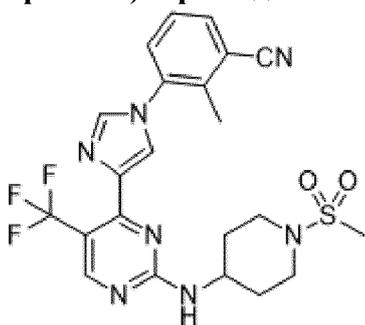
В сосуд, содержащий 2-бром-3-фторбензонитрил (0,024 г, 0,122 ммоль) и карбонат цезия (0,060 г, 0,184 ммоль), добавляли раствор N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 17*, 0,025 г, 0,061 ммоль) в ацетонитриле (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и промывали ацетонитрилом. Фильтрат концентрировали и направляли на стадию 2 без дополнительной очистки. ЖХМС рассчитана для C₂₁H₁₉BrF₄N₇O₂S (M+H)⁺: m/z=588,0; определено: 588,1.

Стадия 2: 3-(4-(2-(((3R,4S)-3-Фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-метилбензонитрил

В сосуд, содержащий неочищенный 2-бром-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-

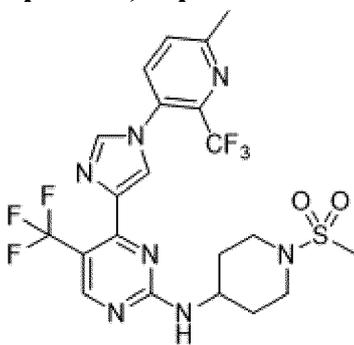
имидазол-1-ил)бензонитрил со *стадии 1* добавляли три-*о*-толилфосфан (7,45 мг, 0,024 ммоль), ацетат палладия(II) (2,75 мг, 0,012 ммоль) и тетраметилстаннан (0,085 мл, 0,612 ммоль), затем ДМФ (0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 6 часов. При охлаждении до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через слой SiliaMetS Thiol[®], промывали ацетонитрилом (2 мл), затем разбавляли до 5 мл смесью ацетонитрил:H₂O, 1:1 и очищали препаративной ЖХМС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для C₂₂H₂₂F₄N₇O₂S (M+H)⁺: m/z=524,2; определено: 524,3.

Пример 43. 2-Метил-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил



Это соединение получали в соответствии с процедурами описанными в примере 42 с использованием 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 2*) вместо N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного соединения на *стадии 1*. ЖХМС рассчитана для C₂₂H₂₃F₃N₇O₂S (M+H)⁺: m/z=506,2; найдено: 506,2, ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,63 (м, 1H), 8,27-7,87 (м, 4H), 7,81 (дд, J=30,6, 8,0 Гц, 1H), 7,61 (к, J=7,6 Гц, 1H), 4,01 (дд, J=25,9, 9,9 Гц, 1H), 3,53 (м, 2H), 2,94-2,78 (м, 5H), 2,35 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,96 (дт, J=12,2, 3,7 Гц, 2H), 1,60 (h, J=11,2, 10,0 Гц, 2H).

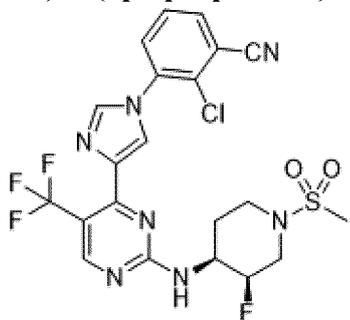
Промежуточное соединение 44. 4-(1-(6-Метил-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Во флакон, содержащий 4-(1-(6-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 25*, 0,265 г, 0,465 ммоль), три-*о*-толилфосфин (0,028 г,

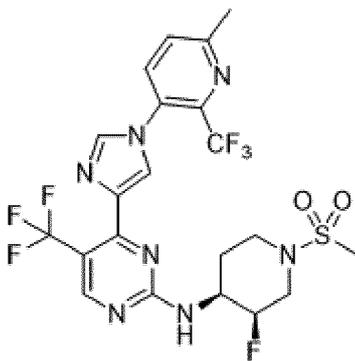
0,093 ммоль) и ацетат палладия(II) (10,44 мг, 0,046 ммоль) в ДМФ (4,65 мл) добавляли тетраметилолово (0,515 мл, 3,72 ммоль). Свободное пространство продували азотом, затем сосуд закрывали и реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 40 минут. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через слой SiliaMetS Thiol[®], промывали ацетонитрилом (5 мл), затем разбавляли до 20 мл смесью ацетонитрил:H₂O, 1:1 и очищали препаративной ЖХМС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХМС рассчитана для C₂₁H₂₂F₆N₇O₂S (M+H)⁺: m/z=550,2; найдено: 550,2, ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,63 (м, 1H), 8,21-7,89 (м, 4H), 7,83 (т, J=7,8 Гц, 1H), 3,99 (с, 1H), 3,58-3,48 (м, 2H), 2,87 (м, 5H), 2,66 (с, 3H), 1,97 (д, J=12,6 Гц, 2H), 1,65-1,51 (м, 2H).

Пример 45. 2-Хлор-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил



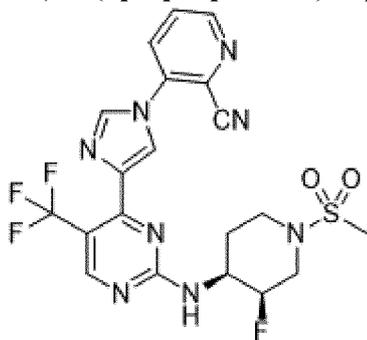
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 1 с использованием 2-хлор-3-фторбензонитрила вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила и N-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (промежуточное соединение 17) вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходных материалов. ЖХМС рассчитана для C₂₁H₁₉ClF₄N₇O₂S (M+H)⁺: m/z=544,1; найдено: 544,1, ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆, 4:6 ротамеры) δ 8,66 (м, 1H), 8,38-7,96 (м, 5H), 7,78 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,96 (м, 1H), 4,21 (м, 1H), 3,83 (с, 1H), 3,72-3,60 (м, 1H), 3,30-3,13 (м, 1H), 3,00 (т, J=12,1 Гц, 1H), 2,91 (с, 3H), 1,96 (м, 1H), 1,84-1,74 (м, 1H).

Пример 46. N-(((3R,4S)-3-Фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1-(6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



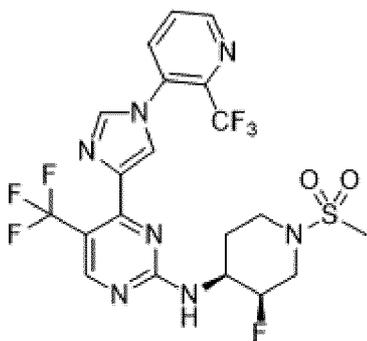
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 42, с использованием 6-хлор-3-фтор-2-(трифторметил)пиридина вместо 2-бром-3-фторбензонитрила в качестве исходного соединения для *стадии 1*. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{21}F_7N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=568,1$; определено: 568,1.

Пример 47. 3-(4-(2-(((3R,4S)-3-Фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинитрил



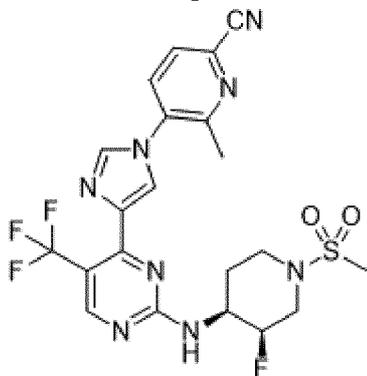
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 1 с использованием 3-фторпиколинитрила вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила и N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 17*) вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходных материалов. ЖХМС рассчитана для $C_{20}H_{19}F_4N_8O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=511,1$; найдено: 511,2, ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,88 (м, 1H), 8,73-8,28 (м, 4H), 8,10 (м, 1H), 8,00 (м, 1H), 4,99 (м, 1H), 4,28-4,10 (м, 1H), 3,91-3,78 (м, 1H), 3,68 (д, J=13,3 Гц, 1H), 3,23 (м, 1H), 3,09-2,95 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 1,98 (кт, J=12,2, 6,8 Гц, 1H), 1,88-1,76 (м, 1H).

Пример 48. N-((3R,4S)-3-Фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)-4-(1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 1 с использованием 3-фтор-2-(трифторметил)пиридина вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила и N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 17*) вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходных материалов. ЖХМС рассчитана для $C_{20}H_{19}F_7N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=554,1$; найдено: 554,1, ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,94 (м, 1H), 8,66 (м, 1H), 8,35-8,10 (м, 3H), 8,05 (м, 1H), 7,99 (м, 1H), 4,95 (м, 1H), 4,19 (д, J=29,3 Гц, 1H), 3,83 (к, J=13,8 Гц, 1H), 3,71-3,60 (м, 1H), 3,19 (м, 1H), 3,07-2,94 (м, 1H), 2,91 (м, 3H), 1,95 (дт, J=16,7, 13,0 Гц, 1H), 1,85-1,73 (м, 1H).

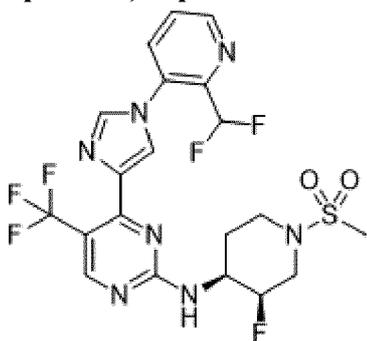
Пример 49. 5-(4-(2-(((3R,4S)-3-Фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-6-метилпиколинонитрил



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 1 с использованием 5-фтор-6-метилпиколинонитрила вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила и N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 17*) вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходных материалов. ЖХМС рассчитана для $C_{21}H_{21}F_4N_8O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=525,1$; найдено: 525,1, ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,67 (д, J=13,7 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,27-8,11 (м, 3H), 8,03 (м, 1H), 4,96 (м, 1H), 4,29-4,11 (м, 1H), 3,82 (д, J=13,0 Гц, 1H), 3,66 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,21 (м, 1H), 2,99 (т, J=11,4 Гц, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 1,96 (д, J=11,8 Гц, 1H), 1,80 (дд, J=13,7, 3,9 Гц, 1H).

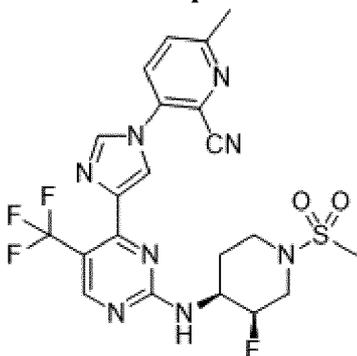
Промежуточное соединение 50. 4-(1-(2-(Дифторметил)пиридин-3-ил)-1H-

имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



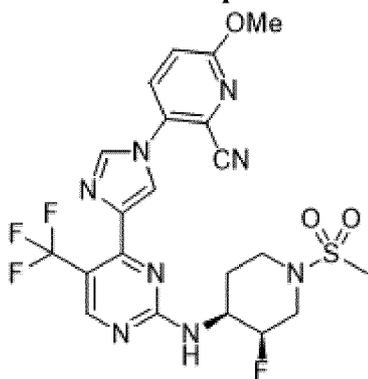
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 1 с использованием 2-(дифторметил)-3-фторпиридина вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила и N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 17*) вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходных материалов. ЖХМС рассчитана для $C_{20}H_{20}F_6N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=536,1; найдено: 536,1, ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,87 (м, 1H), 8,66 (м, 1H), 8,34-7,97 (м, 3H), 7,86 (т, J=5,4 Гц, 1H), 6,96 (м, 1H), 4,96 (м, 1H), 4,29-4,11 (м, 1H), 3,90-3,76 (м, 1H), 3,71-3,61 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 3,09-2,94 (м, 1H), 2,91 (м, 3H), 2,03-1,91 (м, 1H), 1,80 (дд, J=13,4, 4,0 Гц, 1H).

Пример 51. 3-(4-(2-(((3R,4S)-3-Фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-6-метилпиколинонитрил



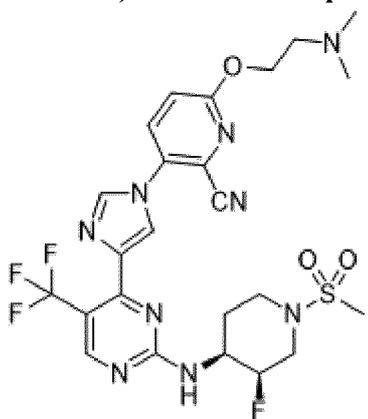
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 1 с использованием 3-фтор-6-метилпиколинонитрила вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила и N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 17*) вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходных материалов. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{21}F_4N_8O_2S$ (M+H)⁺: m/z=525,2; определено: 525,3.

Пример 52. 3-(4-(2-(((3R,4S)-3-Фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-6-

метоксипиколинонитрил

Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 39 с использованием N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 17*) вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{21}F_4N_8O_3S$ (M+H)⁺: m/z=541,1; определено 541,1.

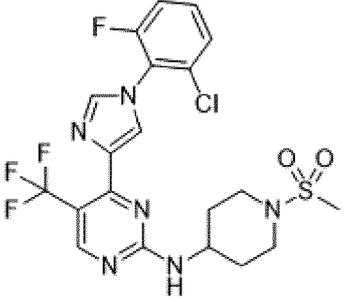
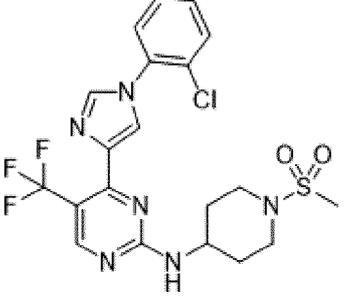
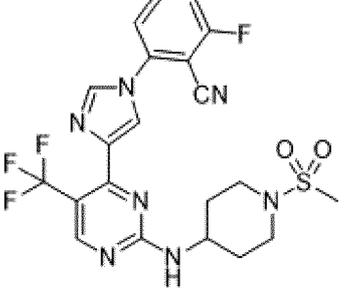
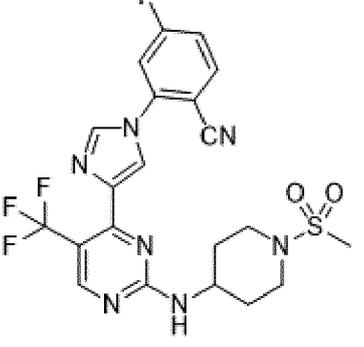
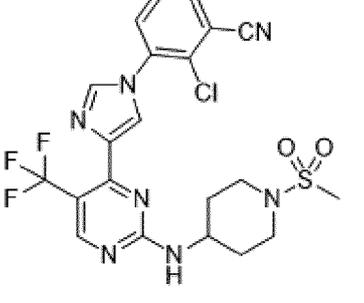
Пример 53. 6-(2-(Диметиламино)этокси)-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрил



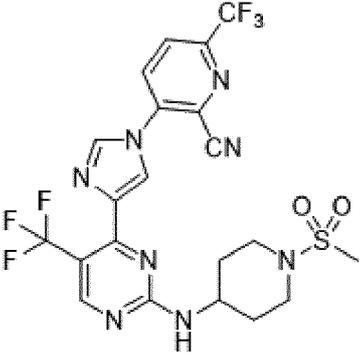
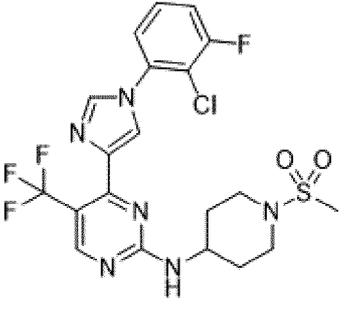
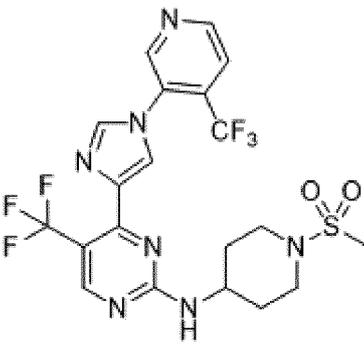
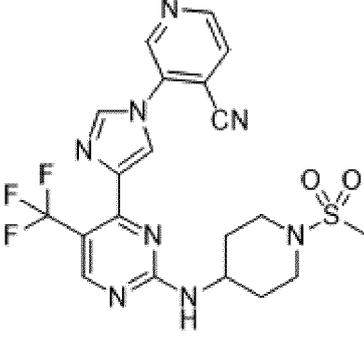
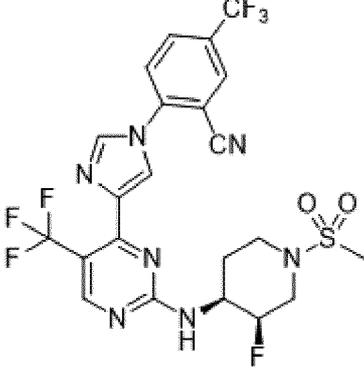
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 39 с использованием N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 17*) вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин и использованием 2-(диметиламино)этан-1-ола вместо метанола в качестве исходных материалов. ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{28}F_4N_9O_3S$ (M+H)⁺: m/z=598,2; определено: 598,2.

Таблица 2. Соединения в **таблице 2** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 1** с использованием надлежащих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
--------	----------	-----------	----------------------

54	4-(1-(2-Хлор-6-фторфенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 519,1
55	4-(1-(2-Хлорфенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 501,2
56	2-Фтор-6-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)бензонитрил		ЖХ-МС определено 510,1
57	4-Фтор-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)бензонитрил		ЖХ-МС определено 510,1
58	2-Хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)бензонитрил		ЖХ-МС определено 526,1

59	4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)изофталонитрил		ЖХ-МС определено 517,1
60	4-(1-(2,3-Дихлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 535,1
61	2-Метил-6-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил		ЖХ-МС определено 506,1
62	2-Хлор-3-метил-6-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил		ЖХ-МС определено 540,1
63	2-Бром-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил		ЖХ-МС определено 570,1

64	3-(4-(2-((1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-6-(трифторметил)пиколинитрил		ЖХ-МС определено 561,2
65	4-(1-(2-Хлор-3-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 519,1
66	N-(1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)-4-(1-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 536,1
67	3-(4-(2-((1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)изоникотинитрил		ЖХ-МС определено 493,1
68	2-(4-(2-(((3R,4S)-3-Фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензонитрил		ЖХ-МС определено 578,2

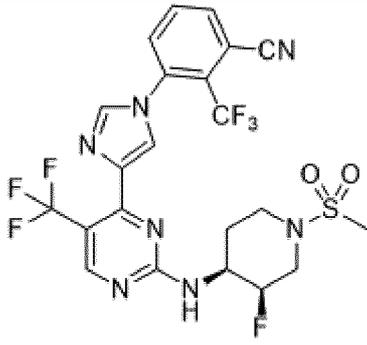
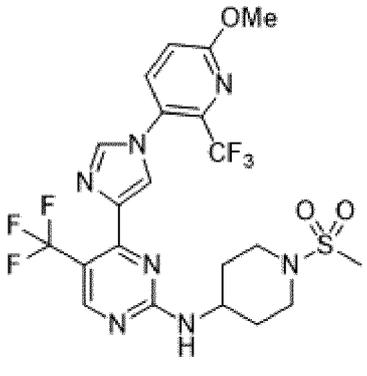
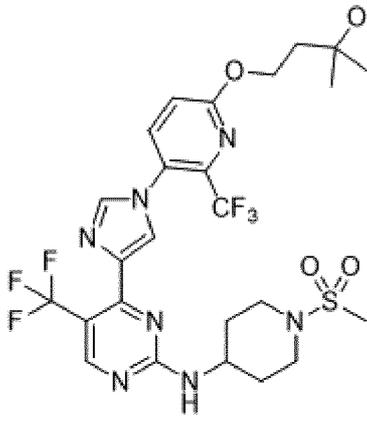
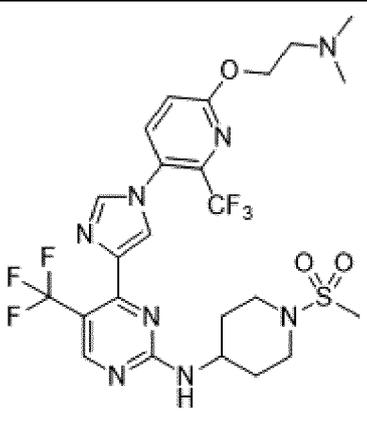
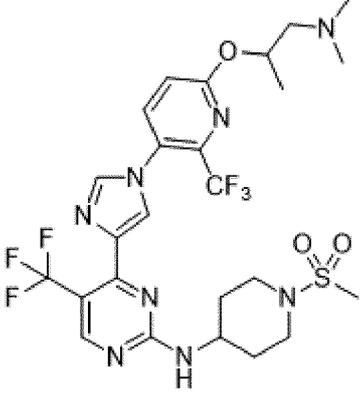
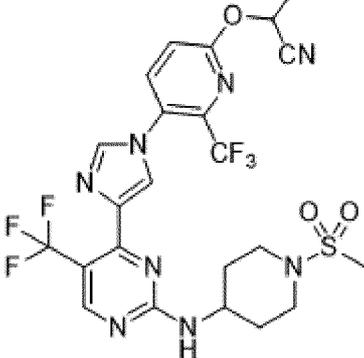
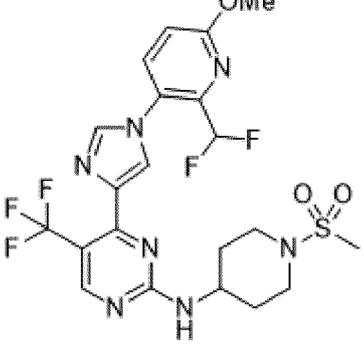
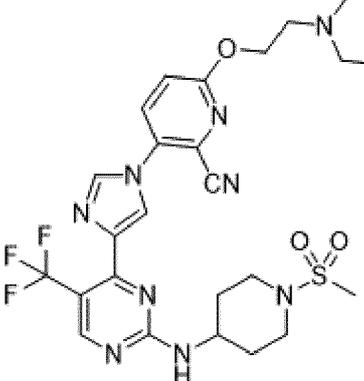
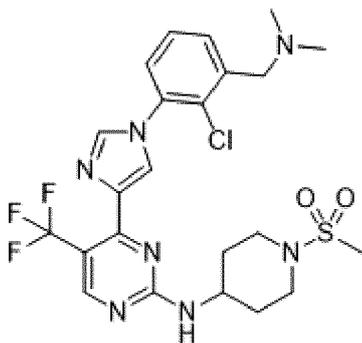
69	3-(4-(2-(((3R,4S)-3-Фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрил		ЖХ-МС определено 578,2
----	--	--	------------------------------

Таблица 3. Соединения в **таблице 3** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 39** с использованием надлежащих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
70	4-(1-(6-Метокси-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 566,2
71	2-Метил-4-(((5-(4-(2-(((1S,2S)-2-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бутан-2-ол		ЖХ-МС определено 638,3
72	4-(1-(6-(2-(Диметиламино)этокси)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 623,3

73	4-(1-(6-((1-(Диметиламино)пропан-2-ил)окси)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 637,3
74	2-((5-(4-(2-((1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропаннитрил		ЖХ-МС определено 605,3
75	4-(1-(2-(Дифторметил)-6-метоксипиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 548,1
76	6-(2-(Этил(метил)амино)этокси)-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрил		ЖХ-МС определено 594,3

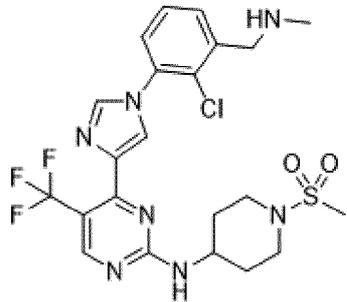
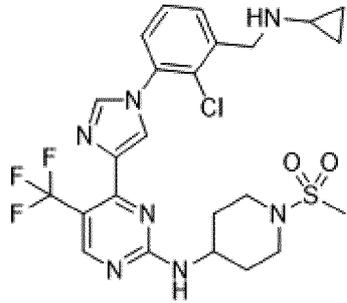
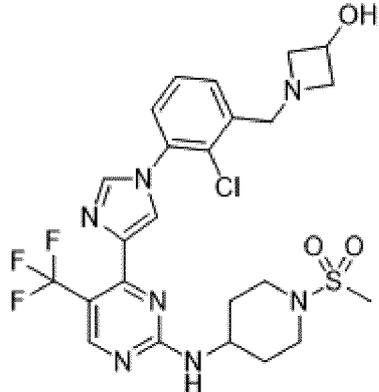
Пример 77. 4-(1-(2-Хлор-3-((диметиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



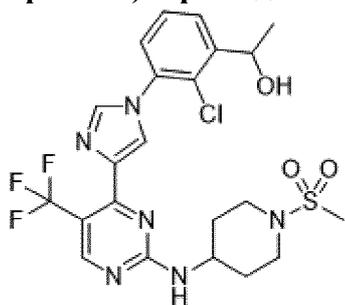
К раствору 2-хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензальдегида (*промежуточное соединение 35*, 0,020 г, 0,038 ммоль) и диметиламина (0,023 мл, 0,045 ммоль) в ДХЭ (0,5 мл) при комнатной температуре одной порцией добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,012 г, 0,057 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего ЖХ-МС показала полное израсходование альдегида и превращение в целевой продукт. Реакционную смесь разбавляли до 5 мл смесью ацетонитрил:MeOH, 1:1 и очищали препаративной ЖХМС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для $C_{23}H_{28}ClF_3N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=558,2; определено 558,1.

Таблица 4. Соединения в **таблице 4** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 77** с использованием приемлемого исходного амина.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
78	4-(1-(2-Хлор-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 613,2
79	4-(1-(2-Хлор-3-(((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-		ЖХ-МС определено 628,3

	(трифторметил)пиримидин-2-амин		
80	4-(1-(2-Хлор-3-((метиламино)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 544,2
81	4-(1-(2-Хлор-3-((циклопропиламино)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 570,2
82	1-(2-Хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)бензил)азетидин-3-ол		ЖХ-МС определено 586,2

Пример 83. 1-(2-Хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенил)этан-1-ол



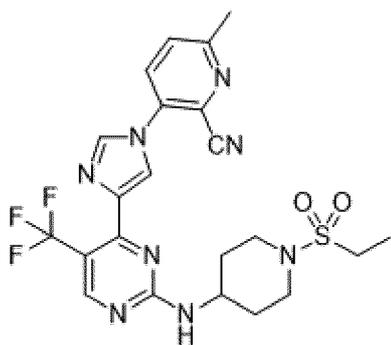
К раствору 2-хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)бензальдегида (промежуточное

соединение 35, 0,015 г, 0,028 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) добавляли метилмагнийбромид (0,047 мл, 0,142 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре, после чего ЖХ-МС показала полное израсходование исходного соединения и превращение в целевой продукт. Реакцию гасили H₂O (0,5 мл) и разбавляли до 5 мл смесью ацетонитрил:MeOH, 1:1, затем очищали с помощью препаративной ЖХМС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для C₂₂H₂₅ClF₃N₆O₃S (M+H)⁺: m/z=545,1; определено 545,1.

Таблица 5. Соединения в **таблице 5** были приготовлены в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 83** с использованием соответствующего восстановителя.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
84	(2-Хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанол		ЖХ-МС определено 531,1
85	1-(2-Хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)пропан-1-ол		ЖХ-МС определено 559,1
86	(2-схлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)(циклопропил)метанол		ЖХ-МС определено 571,1

Пример 87. 3-(4-(2-((1-(Этилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-6-метилпиколинитрил



К раствору 6-метил-3-(4-(2-(пиперидин-4-иламино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколионитрила (*промежуточное соединение 31*, 0,019 г, 0,045 ммоль) в ТГФ (0,450 мл) добавляли этансульфонилхлорид (6,4 мкл, 0,068 ммоль) с последующим добавлением по каплям триэтиламина (0,063 мл, 0,450 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего ЖХМС показала полное превращение в целевой продукт. Реакционную смесь разбавляли до 5 мл смесью ацетонитрил:Н₂O, 1:1, затем очищали с помощью препаративной ЖХМС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для C₂₂H₂₄F₃N₈O₂S (M+H)⁺: m/z=521,2; определено: 521,1.

Таблица 6. Соединения в **таблице 6** были получены в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 87** с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
88	4-(1-(2-(Дифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 584,2
89	3-(4-(2-((1-(Этилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-		ЖХ-МС определено 507,1

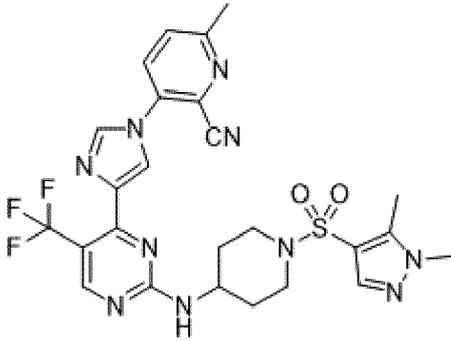
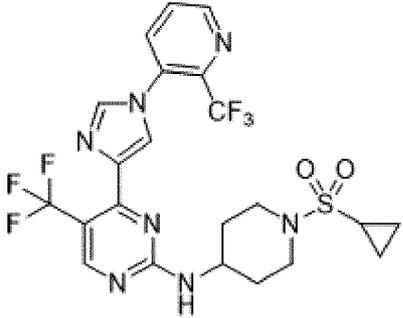
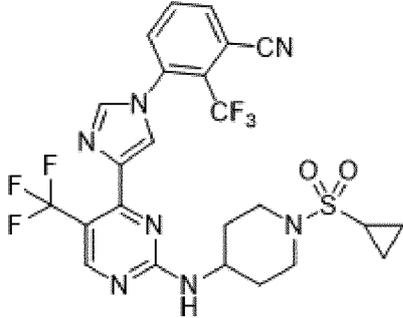
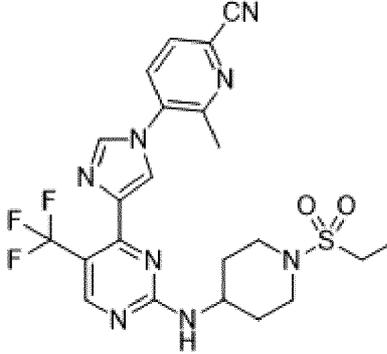
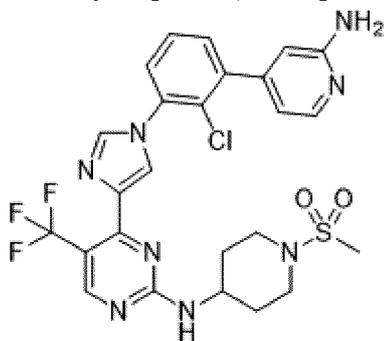
	ил)пиколинонитрил		
90	3-(4-(2-((1-((1,5- Диметил-1Н-пиразол-4- ил)сульфонил)пиперид ин-4-ил)амино)-5- (трифторметил)пирими дин-4-ил)-1Н- имидазол-1-ил)-6- метилпиколинонитрил		ЖХ-МС определено 587,3
91	N-(1- (Циклопропилсульфони л)пиперидин-4-ил)-5- (трифторметил)-4-(1-(2- (трифторметил)пириди н-3-ил)-1Н-имидазол-4- ил)пиримидин-2 -амин		ЖХ-МС определено 562,2
92	3-(4-(2-((1- (Циклопропилсульфони л)пиперидин-4- ил)амино)-5- (трифторметил)пирими дин-4-ил)-1Н- имидазол-1-ил)-2- (трифторметил)бензони трил		ЖХ-МС определено 586,3
93	5-(4-(2-((1- (Этилсульфонил)пипер идин-4-ил)амино)-5- (трифторметил)пирими дин-4-ил)-1Н- имидазол-1-ил)-6- метилпиколинонитрил		ЖХ-МС определено 521,1

Таблица 7. Соединения в **таблице 7** были получены в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 41** с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
94	3-(4-(2-((1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-6-пропилпиколинитрил		ЖХ-МС определено 535,3
95	4-(1-(6-Этил-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 564,2

Пример 96. 4-(1-(3-(2-Аминопиридин-4-ил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



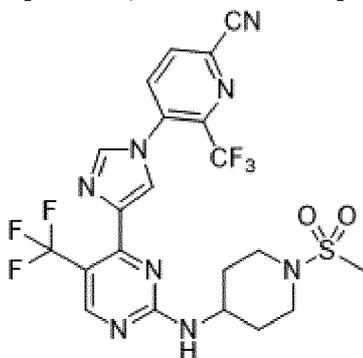
Во флакон, содержащий 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин (0,019 г, 0,086 ммоль), калия карбонат (0,018 г, 0,129 ммоль) и XPhos Pd G3 (3,65 мг, 4,31 мкмоль) добавляли раствор 4-(1-(3-бром-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 34*, 0,025 г, 0,043 ммоль) в диоксане (0,180 мл), а затем воду (0,036 мл). Свободное пространство продували азотом, затем сосуд закрывали крышкой и нагревали до 80 °С в течение 2 часов. Неочищенную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой SiliaMetS Thiol[®], промывая MeOH (1 мл). Затем раствор разбавляли до 5 мл смесью ацетонитрил:H₂O, 1:1 и очищали препаративной ЖХМС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода,

содержащим 0,1% ТФУ при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{25}ClF_3N_8O_2S$ (M+H)⁺: m/z=593,2; определено 593,0.

Таблица 8. Соединения в **таблице 8** были получены в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 96** с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
97	4-(1-(2-хлор-3-(пиридин-3-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 578,2
98	4-(1-(6-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 616,2

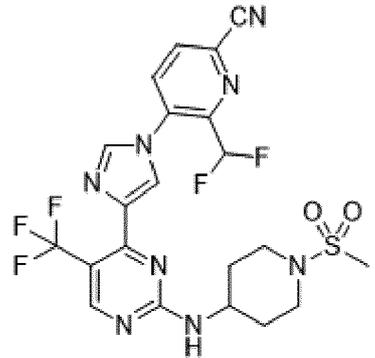
Пример 99. 5-(4-(2-((1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-6-(трифторметил)пиколинитрил



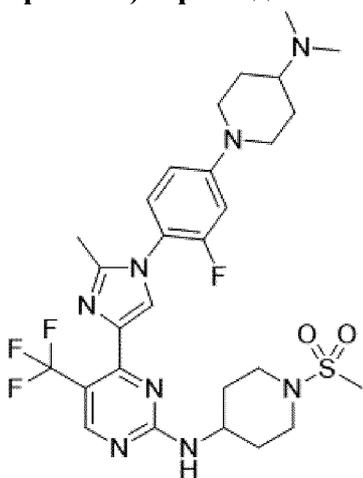
Во флакон, содержащий 4-(1-(6-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-

амин (*промежуточное соединение 26*, 0,044 г, 0,077 ммоль), цианид цинка (0,027 г, 0,231 ммоль) и аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) дихлорметана (0,013 г, 0,015 ммоль) добавляли ДМФ (0,5 мл). Флакон продували азотом, затем нагревали до 110°C в течение 16 часов. Неочищенную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой SiliaMetS Thiol[®], промывая MeOH (1 мл). Затем раствор разбавляли до 5 мл смесью ацетонитрил:H₂O, 1:1 и очищали препаративной ЖХМС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для C₂₁H₁₉F₆N₈O₂S (M+H)⁺: m/z=561,1; определено: 561,2.

Таблица 9. Соединения в **таблице 9** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 99** с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
100	6-(Дифторметил)-5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинитрил		ЖХ-МС определено 543,2

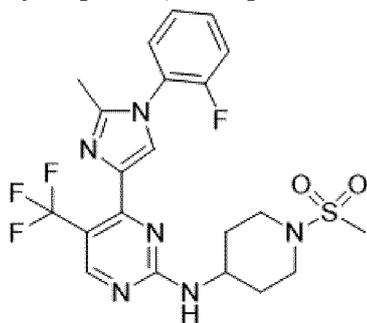
Пример 101. 4-(1-(4-(4-(Диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



К смеси 4-(1-(2-фтор-4-йодофенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 41*, 25 мг, 0,040 ммоль) и N, N-диметилпиперидин-4-амин (15,4 мг, 0,120 ммоль) в толуоле (0,27 мл) и диоксане (0,13 мл) добавляли

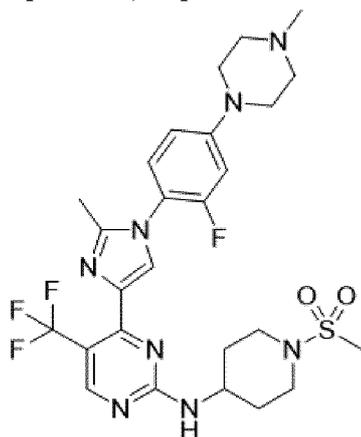
трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0):BINAP: *трет*-бутоксид натрия (молярное соотношение 0,05:0,15:2) (13,3 мг). Смесь дегазировали N₂ и затем перемешивали в герметичном сосуде при 100°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Затем остаток разбавляли MeOH, фильтровали и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆, ротамеры 1:1) δ 9,51 (с, 1H), 8,61 (с, 0,5H), 8,55 (с, 0,5H), 7,89 (с, 0,5H), 7,86 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,68 (с, 0,5H), 7,43 (т, J=8,9 Гц, 1H), 7,13-7,04 (м, 1H), 6,93 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,07-3,98 (м, 2H), 3,95 (м, 1H), 3,52 (м, 2H), 3,36 (м, 1H), 2,90-2,81 (м, 7H), 2,78 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,06 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,57 (м, 2H). ЖХ-МС рассчитана для C₂₈H₃₇F₄N₈O₂S (M+H)⁺: m/z=625,3; определено: 625,4.

Пример 102. 4-(1-(2-Фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Это соединение является основным побочным продуктом дейодирования 4-(1-(2-фтор-4-йодофенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 41*) в условиях реакции сочетания C-N (такая же процедура описана в примере 101). Это соединение очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для C₂₁H₂₃F₄N₆O₂S (M+H)⁺: m/z=499,2; определено: 499,2.

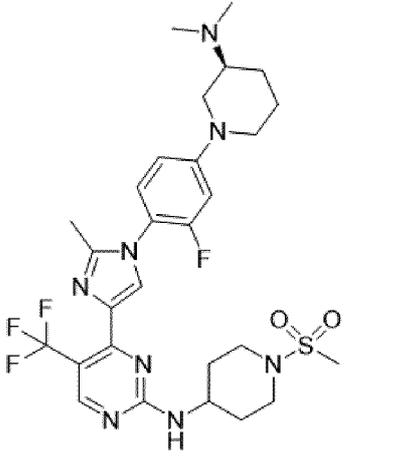
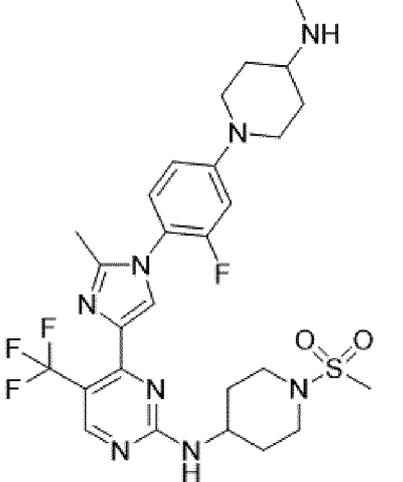
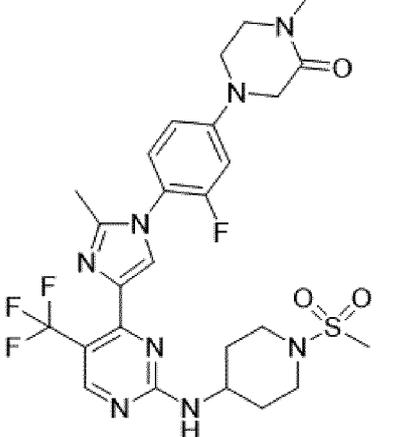
Пример 103. 4-(1-(2-Фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

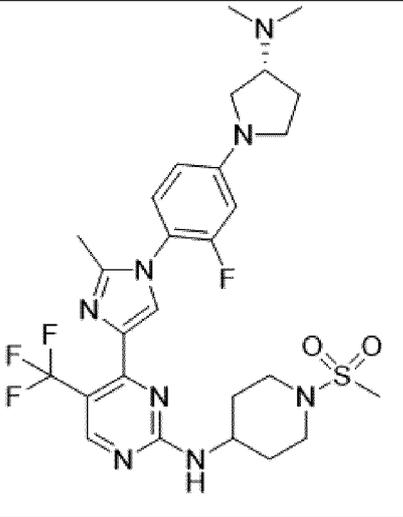
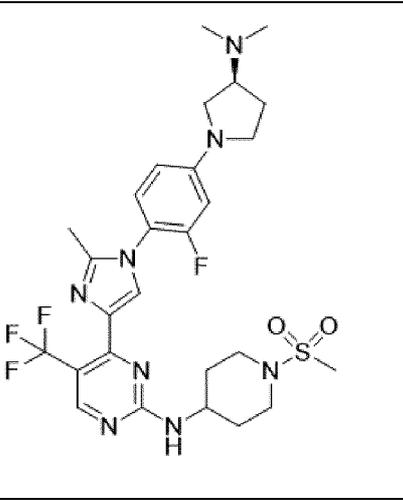
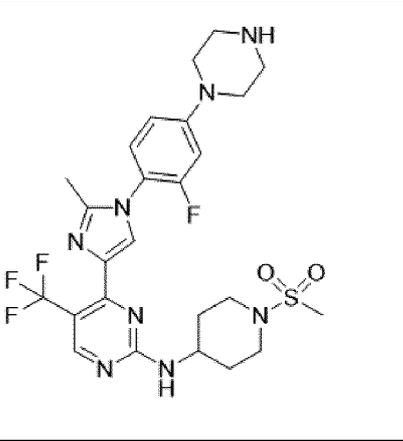
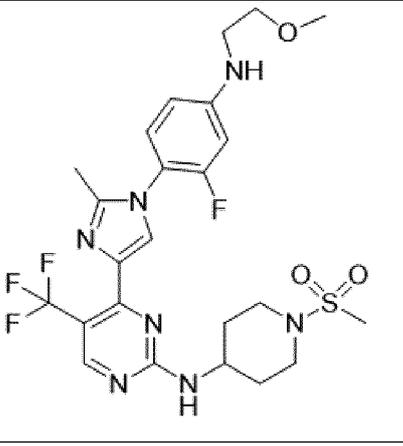


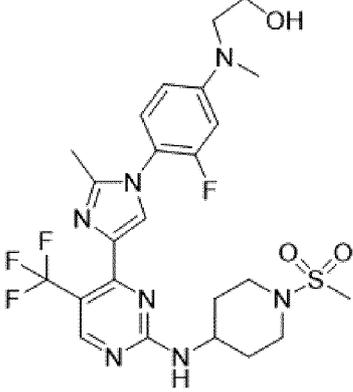
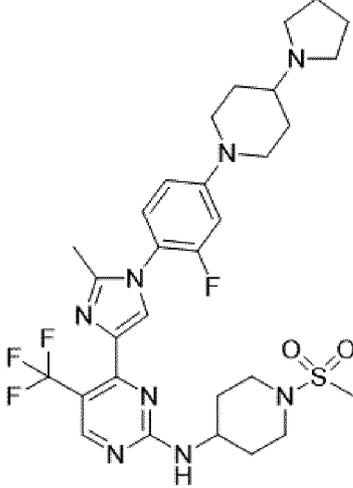
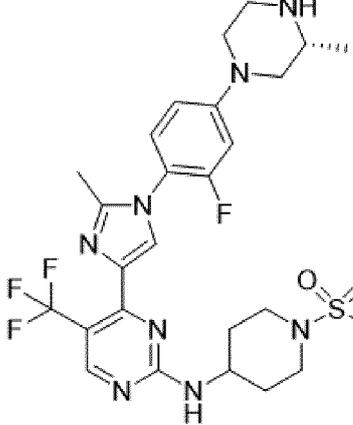
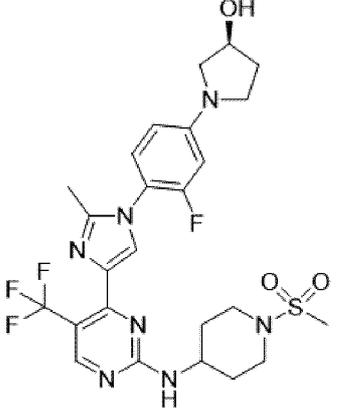
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 101 с использованием 1-метилпиперазина вместо N, N-диметилпиперидин-4-амина в качестве исходного соединения. ^1H ЯМР (соль ТФУ, 400 МГц, ДМСО- d_6 , ротамеры 4:6) δ 10,31 (с, 1H), 8,65 (с, 0,4H), 8,60 (с, 0,6H), 8,02 (м, 1H), 7,98 (с, 0,6H), 7,82 (с, 4H), 7,63-7,45 (м, 1H), 7,16 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,01 (м, 3H), 3,53 (м, 6H), 3,13 (м, 4H), 2,89 (м, 6H), 2,30 (д, $J=8,0$ Гц, 3H), 1,95 (м, 2H), 1,58 (м, 2H). ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=597,2$; определено 597,2.

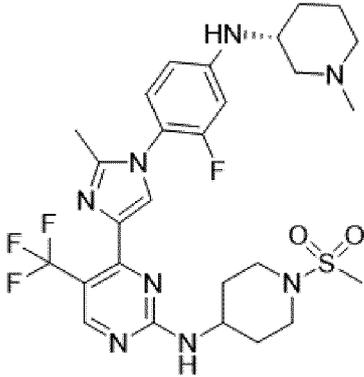
Таблица 10. Соединения в **таблице 10** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 101** с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
104	4-(1-(2-Фтор-4-(7-метил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [$\text{M}+\text{H}$]: определено 637,3
105	4-(1-(2-Фтор-4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [$\text{M}+\text{H}$]: определено 625,3

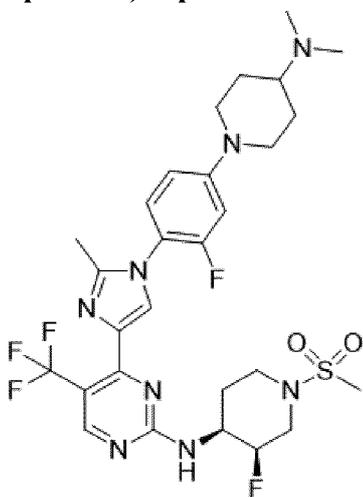
<p>106</p>	<p>(S)-4-(1-(4-(3-(Диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин</p>		<p>ЖХ-МС [M+H]: определено 625,3</p>
<p>107</p>	<p>4-(1-(2-Фтор-4-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин</p>		<p>ЖХ-МС [M+H]: определено 611,2</p>
<p>108</p>	<p>4-(3-Фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)-1-метилпиперазин-2-он</p>		<p>ЖХ-МС [M+H]: определено 611,2</p>

<p>109</p>	<p>(R)-4-(1-(4-(3-(Диметиламино)пирролидин-1-ил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин</p>		<p>ЖХ-МС [M+H]: определено 611,2</p>
<p>110</p>	<p>(S)-4-(1-(4-(3-(Диметиламино)пирролидин-1-ил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин</p>		<p>ЖХ-МС [M+H]: определено 611,2</p>
<p>111</p>	<p>4-(1-(2-Фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин</p>		<p>ЖХ-МС [M+H]: определено 583,2</p>
<p>112</p>	<p>4-(1-(2-Фтор-4-((2-метоксиэтил)амино)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин</p>		<p>ЖХ-МС [M+H]: определено 572,2</p>

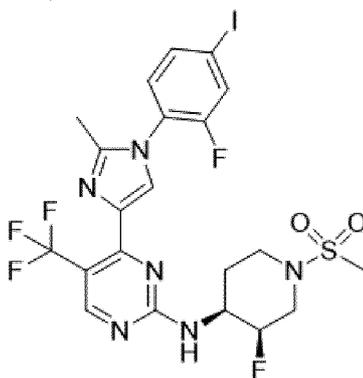
113	2-((3-Фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)(метил)амино)этан-1-ол		ЖХ-МС [M+H]: определено 572,2
114	4-(1-(2-Фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 651,3
115	(R)-4-(1-(2-Фтор-4-(3-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 597,2
116	(S)-1-(3-Фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)пирролидин-3-ол		ЖХ-МС [M+H]: определено 584,2

117	(R)-4-(1-(2-Фтор-4-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-метил-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 611,3
-----	---	--	-------------------------------------

Пример 118. 4-(1-(4-(4-(Диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)-2-метил-1Н-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Стадия 1: N-((3R,4S)-3-Фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1-(2-фтор-4-йодофенил)-2-метил-1Н-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

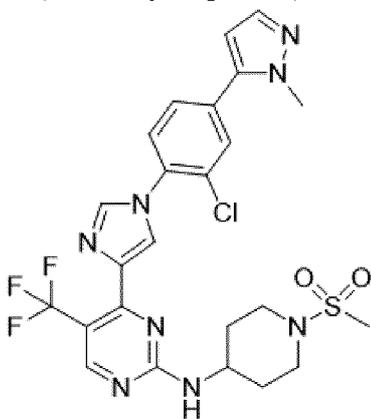


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для промежуточного соединения 41 с использованием N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(2-метил-1Н-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 39*) вместо 4-(1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 38*) в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитано для C₂₁H₂₁F₅IN₆O₂S (M+H)⁺: m/z=643,0; определено 643,0.

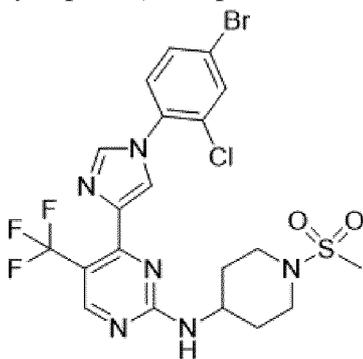
Стадия 2: 4-(1-(4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 101, с использованием N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1-(2-фтор-4-йодофенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*стадия 1*) вместо 4-(1-(2-фтор-4-йодофенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 41*) в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитано для $C_{28}H_{36}F_5N_8O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=643,3$; определено 643,3.

Пример 119. 4-(1-(2-Хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

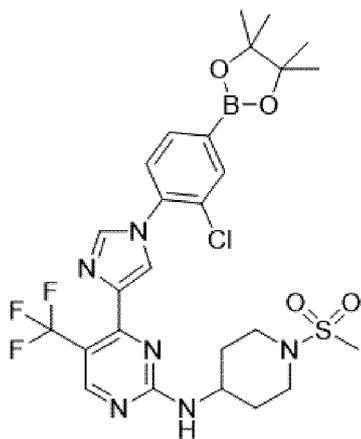


Стадия 1: 4-(1-(4-Бром-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для промежуточного соединения 42 с использованием 2-хлор-1-фтор-4-бромбензол вместо 2-хлор-1-фтор-4-йодобензола в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{20}H_{20}BrClF_3N_6O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=579,0$; определено: 579,0.

Стадия 2. 4-(1-(2-Хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



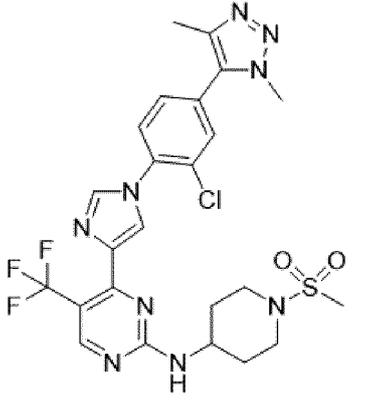
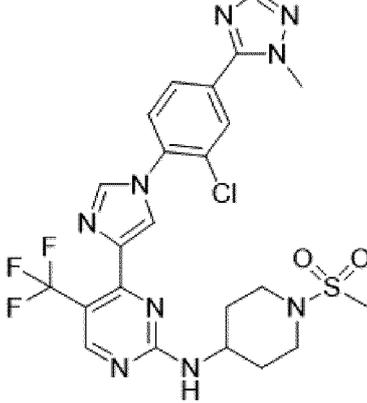
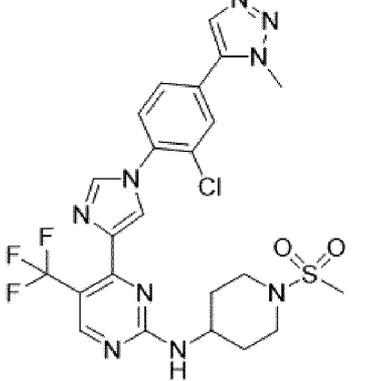
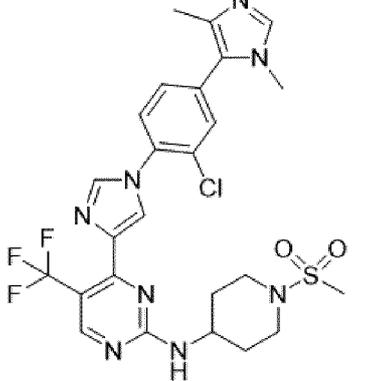
К смеси 4-(1-(4-бром-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (100 мг, 0,172 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (52,6 мг, 0,207 ммоль) и ацетата калия (42,3 мг, 0,431 ммоль) в диоксане (0,575 мл) добавляли аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) дихлорметана (14,08 мг, 0,017 ммоль). Смесь продували N_2 , перемешивали при $100^\circ C$ в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюирование градиентом смеси гексаны/EtOAc (0-90%). ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{32}BClF_3N_6O_4S$ (M+H)⁺: m/z=627,2; определено 627,2.

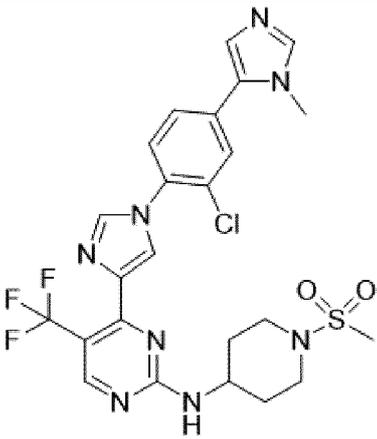
Стадия 3: 4-(1-(2-Хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

К смеси 4-(1-(2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (15 мг, 0,024 ммоль), 5-йод-1-метил-1H-пиразола (14,93 мг, 0,072 ммоль) и фосфата калия (15,24 мг, 0,072 ммоль) в воде (0,04 мл) и диоксане (0,20 мл) добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (2,82 мг, 3,59 мкмоль). Смесь продували N_2 , герметично закрывали и перемешивали при $110^\circ C$ в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2). ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{25}ClF_3N_8O_2S$ (M+H)⁺: m/z=581,2; определено: 581,2.

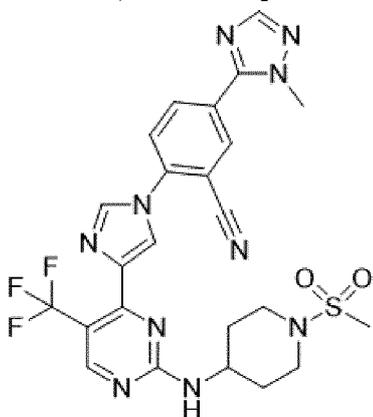
Таблица 11. Соединения в **таблице 11** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 119** с использованием соответствующих галогенидов для сочетания по Сузуки на последней стадии.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
--------	----------	-----------	----------------------

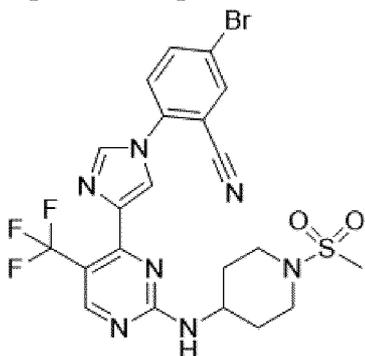
120	4-(1-(2-Хлор-4-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 596,2
121	4-(1-(2-Хлор-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 582,1
122	4-(1-(2-Хлор-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 582,1
123	4-(1-(2-Хлор-4-(1,4-диметил-1Н-имидазол-5-ил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 595,2

124	4-(1-(2-Хлор-4-(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 581,2
-----	---	--	-------------------------------------

Пример 125. 5-(1-Метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил



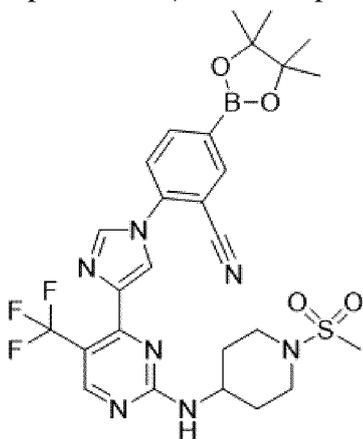
Стадия 1: 5-Бром-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил



К раствору 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (112 мг, 0,287 ммоль) в ацетонитриле (1,434 мл) добавляли 5-бром-2-фторбензонитрил (57,4 мг, 0,287 ммоль) и карбонат цезия (280 мг, 0,861 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС рассчитано для C₂₁H₂₀BrF₃N₇O₂S (M+H)⁺: m/z=570,0; определено 570,0.

Стадия 2: 2-(4-(2-((1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-

(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

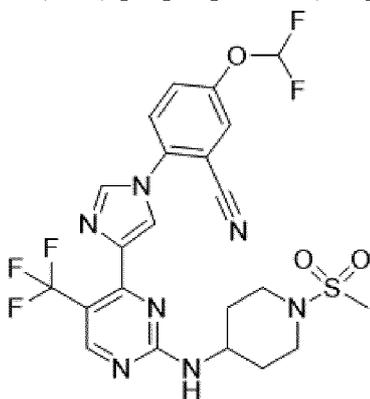


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 119, стадия 2 с использованием 5-бром-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила вместо 4-(1-(4-бром-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил) пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{32}BF_3N_7O_4S$ (M+H)⁺: m/z=618,2; определено 618,2.

Стадия 3: 5-(1-Метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил

Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 119 с использованием 2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила и 5-бром-1-метил-1H-1,2,4-триазола вместо 4-(1-(2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин и 5-йод-1-метил-1H-пиразола в качестве исходных материалов для реакции сочетания Сузуки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{24}F_3N_{10}O_2S$ (M+H)⁺: m/z=573,2; определено 573,2.

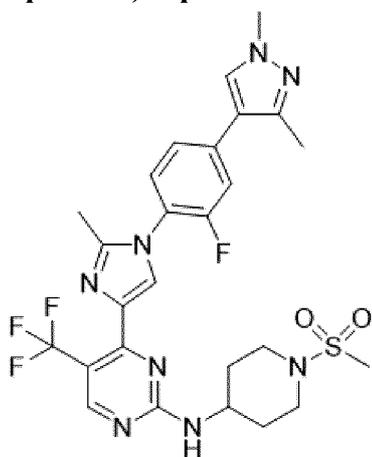
Пример 126. 5-(Дифторметокси)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил



К раствору 2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-

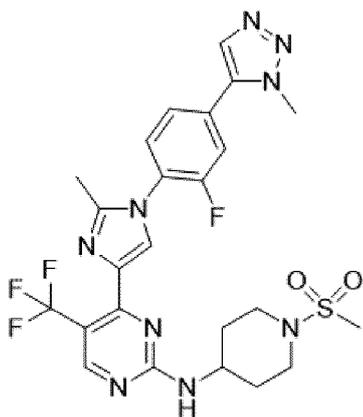
(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (пример 125, стадия 2, 14,8 мг, 0,024 ммоль) в ТГФ (0,24 мл) добавляли гидроксид натрия (4,0 М водный раствор, 12,0 мкл) и перекись водорода (35% в воде, 5 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем к смеси добавляли гидроксид калия (26,8 мг, 0,479 ммоль) и диэтил(бромдифторметил)фосфонат (8,50 мкл, 0,048 ммоль). Реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь разбавляли, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2). ЖХ-МС рассчитана для $C_{22}H_{21}F_5N_7O_3S$ (M+H)⁺: m/z=558,1; определено: 558,2.

Пример 127. 4-(1-(4-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

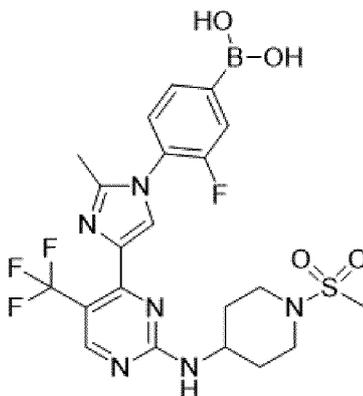


Смесь 4-(1-(2-фтор-4-йодофенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (12 мг, 0,019 ммоль), 1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (8,54 мг, 0,038 ммоль), карбоната натрия (6,11 мг, 0,058 ммоль) и аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] палладий (II) дихлорметана (3,5 мг) в воде (0,032 мл) и диоксане (0,16 мл) продували N_2 и затем перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. После охлаждения реакционную смесь разбавляли MeOH, фильтровали и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{29}F_4N_8O_2S$ (M+H)⁺: m/z=593,2; определено 593,2.

Пример 128. 4-(1-(2-Фтор-4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Стадия 1: (3-Фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)бороновая кислота

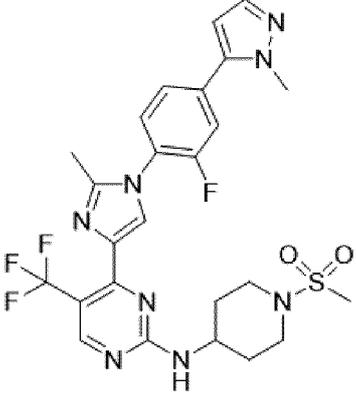


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 119, стадия 2, с использованием 4-(1-(2-фтор-4-йодофенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина вместо 4-(1-(4-бром-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{24}BF_4N_6O_4S$ ($M+H$)⁺: $m/z=543,3$; определено 543,3.

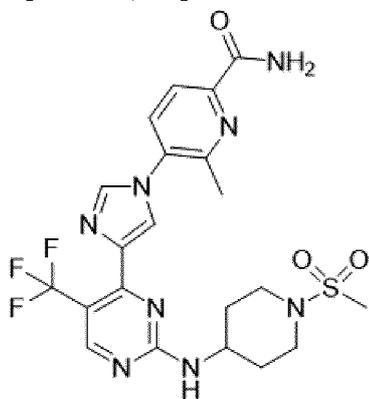
Пример 2: 4-(1-(2-Фтор-4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 119, стадия 3, с использованием (3-фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)бороновой кислоты и 4-бром-1-метил-1H-1,2,3-триазола вместо 4-(1-(2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина и 5-йодо-1-метил-1H-пиразола в качестве исходных материалов для реакции сочетания Сузуки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{26}F_4N_9O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=580,2$; определено: 580,2.

Таблица 12. Соединения в **таблице 12** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 128** с использованием соответствующих гетероарилгалогенидов для сочетания по Сузуки на последней стадии.

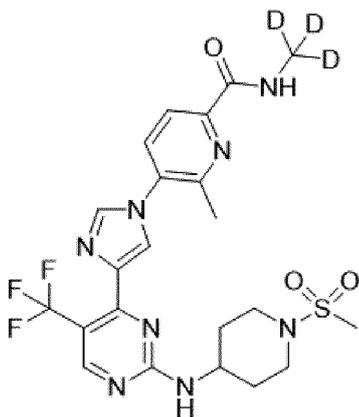
Пример	Название	Структура	Аналитические данные
129	4-(1-(2-Фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 579,2

Пример 130. 6-Метил-5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрил

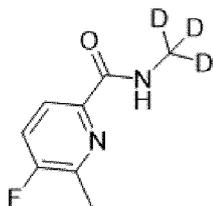


К раствору 6-метил-5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрила (пример 33, 14 мг, 0,028 ммоль) в этаноле (200 мкл) и воде (30 мкл) добавляли гидридо(диметилфосфиновая кислота-kP)[водород-бис(диметилфосфинито-kP)]платину(II) (0,3 мг). Смесь кипятили с обратным холодильником при 100 °С в герметичном сосуде в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли MeOH, фильтровали и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для C₂₁H₂₄F₃N₈O₃S (M+H)⁺: m/z=525,2; определено 525,2.

Пример 131. 6-Метил-N-(метил-d₃)-5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинамид



Стадия 1: 5-Фтор-6-метил-N-(метил-d₃)пиколинамид



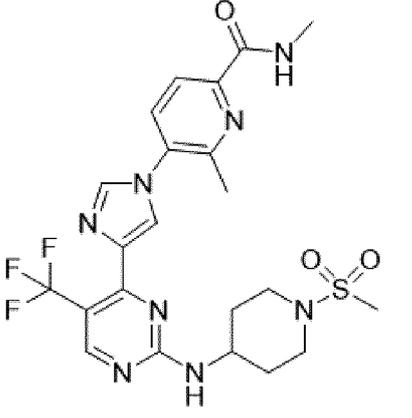
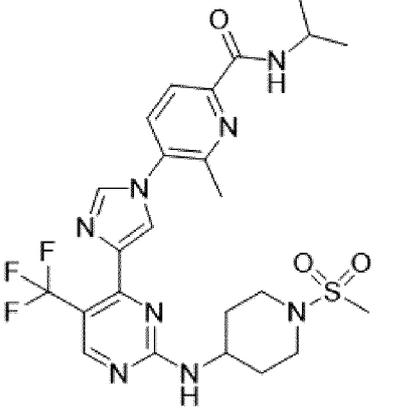
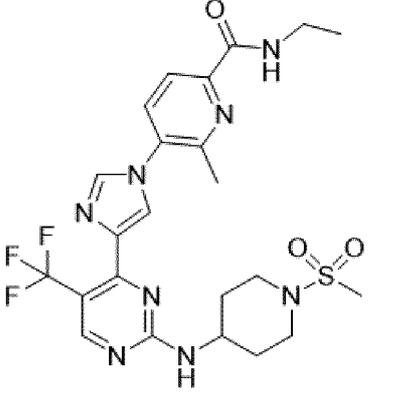
Смесь 5-фтор-6-метилпиколиновой кислоты (20 мг, 0,129 ммоль), основания Хюнига (90 мкл, 0,516 ммоль) и 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (63,7 мг, 0,168 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем добавляли метан-d₃-амин гидрохлорид (9,09 мг, 0,129 ммоль), и раствор перемешивали в течение 1 часа. После завершения реакцию гасили водой. Органический слой отделяли с помощью фазового сепаратора, и фильтрат концентрировали. Остаток использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для C₈H₇D₃N₂O (M+H)⁺: m/z=172,1; определено: 172,1.

Стадия 2: 6-Метил-N-(метил-d₃)-5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-1-ил)пиколинамид

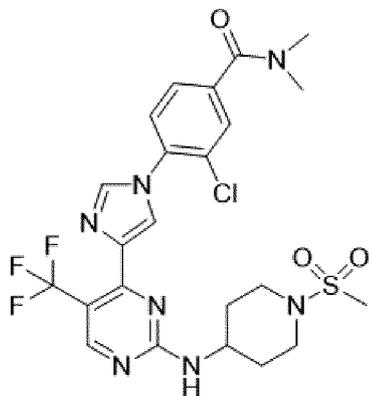
Смесь 4-(1*H*-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (8 мг, 0,020 ммоль), 5-фтор-6-метил-N-(метил-d₃)пиколинамида (3,51 мг, 0,020 ммоль) и карбоната цезия (26,7 мг, 0,082 ммоль) в безводном ДМФ (0,068 мл) нагревали при 110 °С в течение 1 часа. После охлаждения реакцию смесь растворяли в MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2). ЖХ-МС рассчитана для C₂₂H₂₃D₃F₃N₈O₃S (M+H)⁺: m/z=542,2; определено: 542,2.

Таблица 13. Соединения в **таблице 13** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 131**, с использованием соответствующих аминов для амидного связывания на стадии 1.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
--------	----------	-----------	----------------------

132	N,6-Диметил-5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинамид		ЖХ-МС [M+H]: определено 539,2
133	N-Изопропил-6-метил-5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинамид		ЖХ-МС [M+H]: определено 567,2
134	N-Этил-6-метил-5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинамид		ЖХ-МС [M+H]: определено 553,2

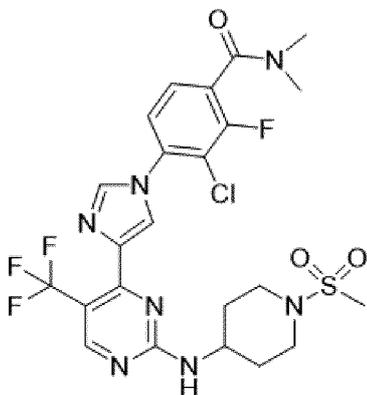
Пример 135. 3-Хлор-N, N-диметил-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензамид



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 131, с использованием 3-хлор-4-фторбензойной кислоты и диметиламина вместо 5-фтор-

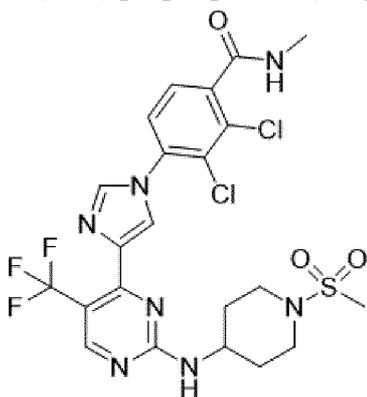
6-метилпиколиновой кислоты и метан-d₃-амин гидрохлорида в качестве исходного соединения для стадии 1. ЖХ-МС рассчитана для C₂₃H₂₆ClF₃N₇O₃S (M+H)⁺: m/z=572,2; определено: 572,2.

Пример 136. 3-Хлор-2-фтор-N,N-диметил-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензамид



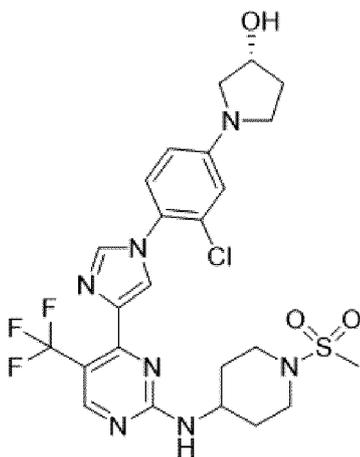
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 131, с использованием 3-хлор-2,4-дифторбензойной кислоты и диметиламина вместо 5-фтор-6-метилпиколиновой кислоты и метан-d₃-амин гидрохлорида в качестве исходного соединения для стадии 1. ЖХ-МС рассчитана для C₂₃H₂₅ClF₄N₇O₃S (M+H)⁺: m/z=590,1; определено: 590,1.

Пример 137. 2,3-Дихлор-N-метил-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензамид



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 131, с использованием 2,3-дихлор-4-дифторбензойной кислоты и метиламина вместо 5-фтор-6-метилпиколиновой кислоты и метан-d₃-амин гидрохлорида в качестве исходного соединения для стадии 1. ЖХ-МС рассчитана для C₂₂H₂₃Cl₂F₃N₇O₃S (M+H)⁺: m/z=592,1; определено 592,1.

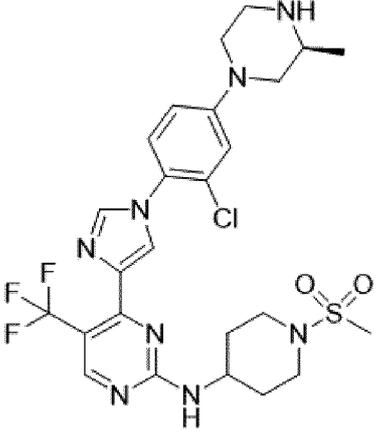
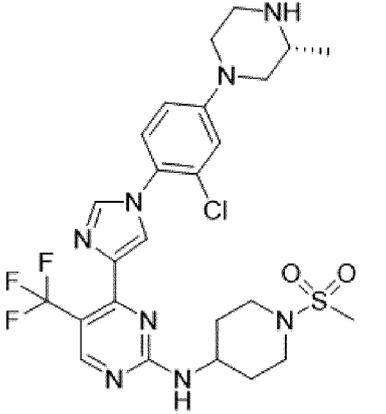
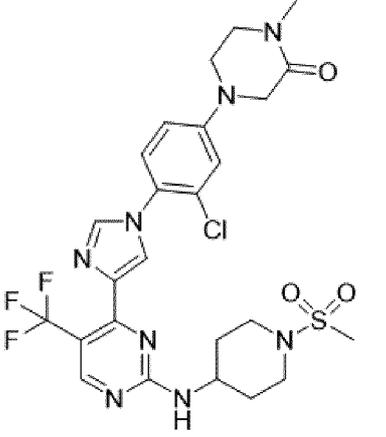
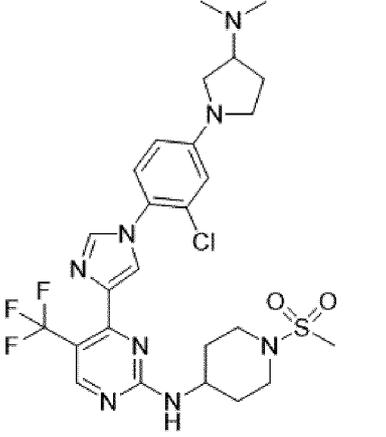
Пример 138. (R)-1-(3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)пирролидин-3-ол

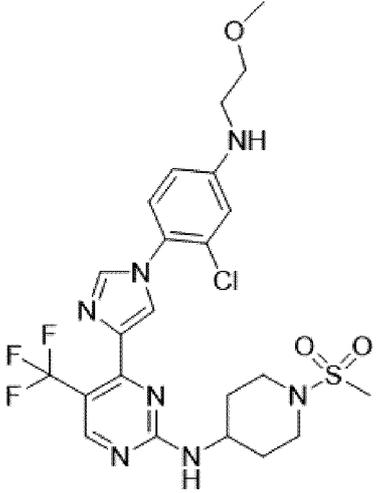
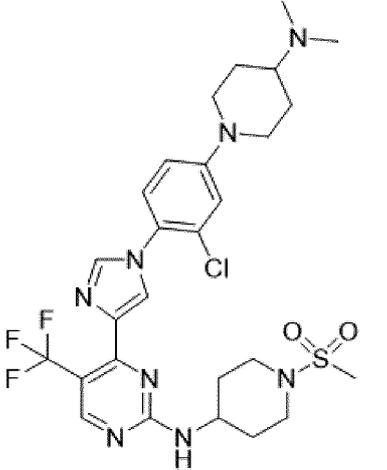
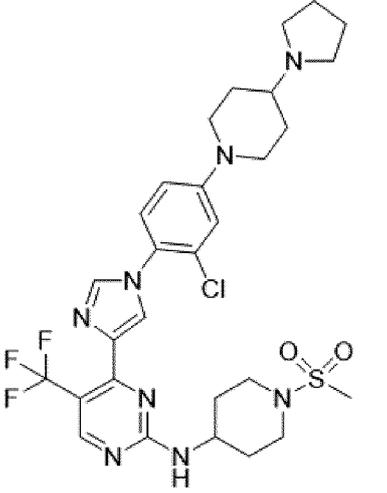


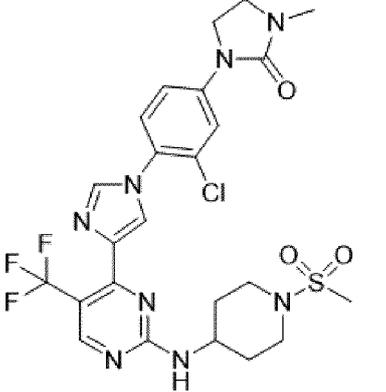
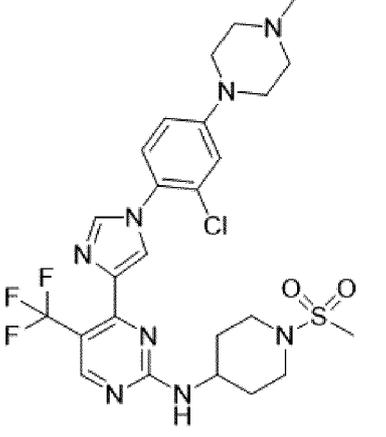
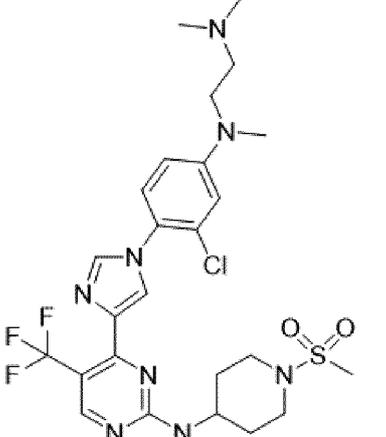
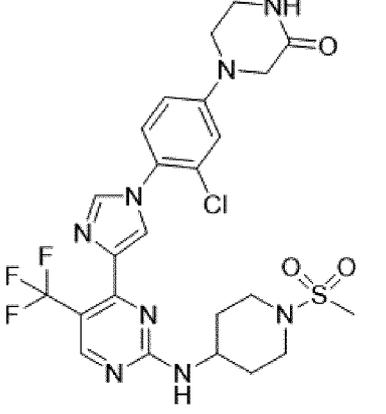
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 101, с использованием 4-(1-(2-хлор-4-йодофенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (промежуточное соединение 42) вместо 4-(1-(2-фтор-4-йодофенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (промежуточное соединение 41) в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{28}ClF_3N_7O_3S$ $(M+H)^+$: $m/z=586,2$; определено 586,2.

Таблица 14. Соединения в таблице 14 получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в примере 138, с использованием соответствующего амина в качестве исходного соединения.

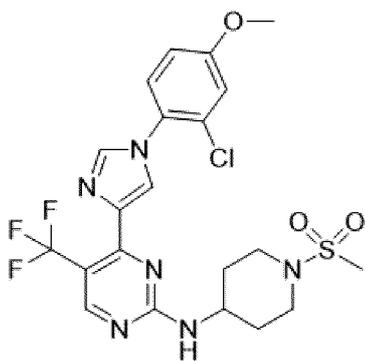
Пример	Название	Структура	Аналитические данные
139	(S)-1-(3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)пирролидин-3-ол		ЖХ-МС $[M+H]^+$: определено 586,2

140	(S)-4-(1-(2-Хлор-4-(3-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 599,2
141	(R)-4-(1-(2-Хлор-4-(3-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 599,2
142	4-(3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)-1-метилпиперазин-2-он		ЖХ-МС [M+H]: определено 613,2
143	4-(1-(2-Хлор-4-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 613,2

144	4-(1-(2-Хлор-4-((2-метоксиэтил)амино)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 574,2
145	4-(1-(2-Хлор-4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 627,2
146	4-(1-(2-Хлор-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 653,2

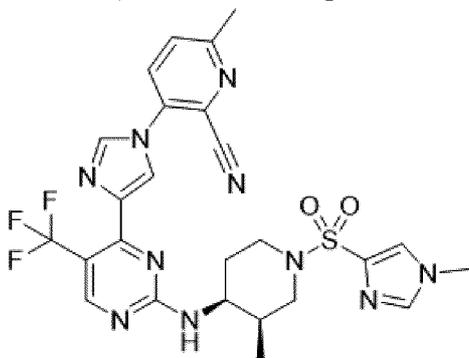
147	1-(3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)-3-метилимидазолидин-2-он		ЖХ-МС [M+H]: определено 599,2
148	4-(1-(2-Хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 599,2
149	N ¹ -(3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)-N1,N2,N2-триметилэтан-1,2-диамин		ЖХ-МС [M+H]: определено 601,2
150	4-(3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)пиперазин-2-он		ЖХ-МС [M+H]: определено 599,2

Пример 151. 4-(1-(2-Хлор-4-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

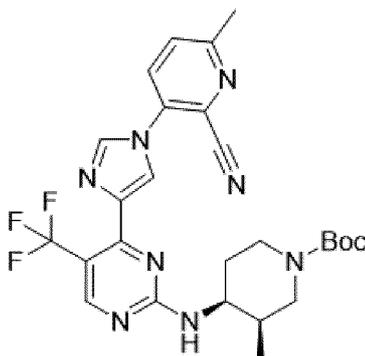


К смеси 4-(1-(2-хлор-4-йодофенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина (15 мг, 0,024 ммоль), карбоната цезия (11,70 мг, 0,036 ммоль), 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролина (0,566 мг, 2,393 мкмоль) и йодида меди (I) (0,228 мг, 1,197 мкмоль) в толуоле (0,120 мл) добавляли метанол (7,67 мг, 0,239 ммоль). Смесь дегазировали N_2 и затем герметизировали и перемешивали при $100^\circ C$ в течение ночи. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли MeOH, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{23}ClF_3N_6O_3S$ (M+H)⁺: m/z=531,1; определено: 531,1.

Пример 152. 6-Метил-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-метил-1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинитрил

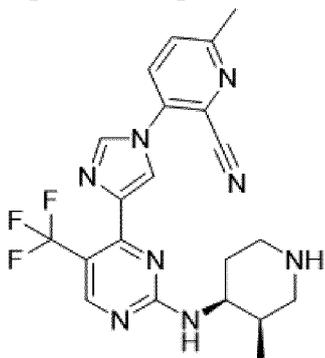


Стадия 1: трет-Бутил-(3R,4S)-4-((4-(1-(2-циано-6-метилтиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилат



К раствору *трет*-бутил-(3*R*,4*S*)-4-((4-(1*H*-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (*промежуточное соединение 24*, 0,225 г, 0,528 ммоль) в ацетонитриле (5,28 мл) добавляли 3-фтор-6-метилпиколинонитрил (0,086 г, 0,633 ммоль) и карбонат цезия (0,516 г, 1,583 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и фильтровали через короткий слой целита. Фильтрат концентрировали, и остаток использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для C₂₆H₃₀F₃N₈O₂ (M+H)⁺: m/z=543,2; определено 543,2.

*Стадия 2: 6-Метил-3-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-метилпиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-1-ил)пиколинонитрил*



К раствору *трет*-бутил (3*R*,4*S*)-4-((4-(1-(2-циано-6-метилпиперидин-3-ил)-1*H*-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (остаток на *стадии 1*) в ТГФ (5,0 мл) добавляли HCl (4М в диоксане, 0,40 мл). Смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой (15 мл) и затем трижды промывали Et₂O. Водный слой отделяли и нейтрализовали добавлением гранул гидроксида натрия до pH=6-7. Затем нейтрализованный водный слой трижды экстрагировали ДХМ. Органические слои объединяли и сушили над MgSO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали, и остаток использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для C₂₁H₂₂F₃N₈ (M+H)⁺: m/z=443,2; определено: 443,2.

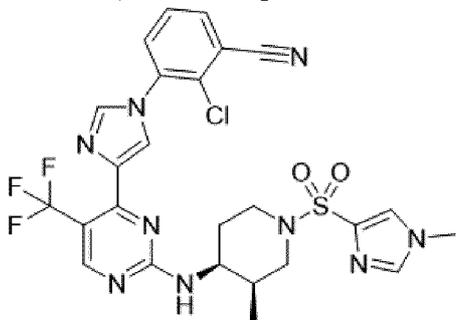
*Стадия 3: 6-Метил-3-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-метил-1-((1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-1-ил)пиколинонитрил*

К раствору 6-метил-3-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-метилпиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-1-ил)пиколинонитрил гидрохлорида (10 мг, 0,021 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,20 мл) добавляли триэтиламин (15 мкл) и 1-метил-1*H*-имидазол-4-сульфонилхлорид (4,5 мг, 0,025 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь концентрировали и разбавляли MeOH, который очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для C₂₅H₂₆F₃N₁₀O₂S (M+H)⁺: m/z=587,2; определено 587,2.

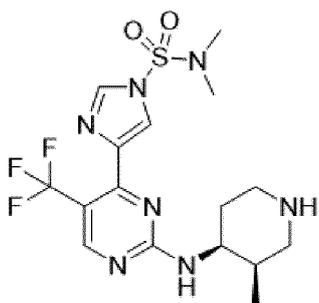
Таблица 15. Соединения в **таблице 15** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 152**, с использованием соответствующих сульфонилхлоридов на стадии 3.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
153	3-(4-(2-(((3R,4S)-1-((2-Аминопиримидин-5-ил)сульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-6-метилпиколинонитрил		ЖХ-МС [M+H]: определено 600,2
154	6-Метил-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрил		ЖХ-МС [M+H]: определено 587,2

Пример 155. 2-Хлор-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-метил-1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил

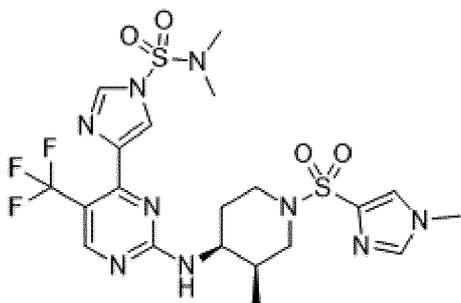


Стадия 1: N, N-Диметил-4-(2-(((3R,4S)-3-метилпиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-сульфонамид



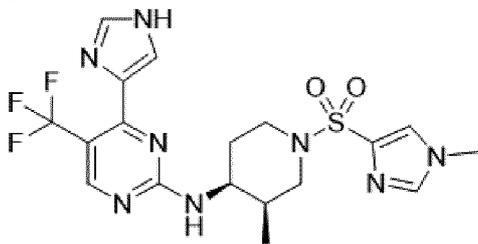
Это соединение получали снятием защиты Вос (в соответствии с процедурой, описанной в примере 152, стадия 2) с трет-бутил-(3R,4S)-4-((4-(1-(N, N-диметилсульфамоил)-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3-метилпиперидин-1-карбоксилата, который представляет собой продукт сочетания Сузуки, описанный в процедуре получения промежуточного соединения 23. ЖХ-МС рассчитана для $C_{16}H_{23}F_3N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=434,2$; определено 434,2.

Стадия 2: N, N-Диметил-4-(2-(((3R,4S)-3-метил-1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-сульфонамид



К раствору N, N-диметил-4-(2-(((3R,4S)-3-метилпиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-сульфонамида (180 мг, 0,415 ммоль) в ДХМ (2,1 мл) добавляли 1-метил-1H-имидазол-4-сульфонилхлорид (75 мг, 0,415 ммоль) и триэтиламин (180 мкл, 1,25 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением N, N-диметил-4-(2-(((3R,4S)-3-метил-1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-сульфонамида. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{27}F_3N_9O_4S_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=578,2$; определено: 578,3.

Стадия 3: 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(((3R,4S)-3-метил-1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



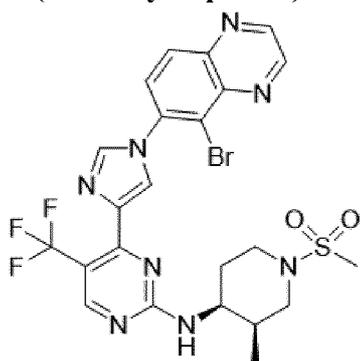
В сосуде с мешалкой N, N-диметил-4-(2-(((3R,4S)-3-метил-1-((1-метил-1H-

имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-сульфонамид (200 мг) растворяли в EtOH (2 мл). К смеси при комнатной температуре добавляли концентрированную HCl (0,2 мл), затем раствор нагревали при 70°C в течение 2 часов. После завершения смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли воду (15 мл). Полученный раствор промывали Et₂O. Водную фазу нейтрализовали NaOH (твердый) и доводили pH до 6-7. Продукт в водной фазе трижды экстрагировали смесью ДХМ/MeOH (соотношение 10/1). Фильтрат сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин. ЖХ-МС рассчитана для C₁₈H₂₂F₃N₈O₂S (M+H)⁺: m/z=471,1; определено 471,1.

Стадия 4: 2-Хлор-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-метил-1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил

К смеси 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (10 мг, 0,021 ммоль) и триэтиламина (14,81 мкл, 0,106 ммоль) в ДХМ (0,21 мл) добавляли 2-хлор-3-фторбензонитрил (3,31 мг, 0,021 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем реакционную смесь концентрировали и разбавляли MeOH, которую очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюируя градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для C₂₅H₂₄ClF₃N₉O₂S (M+H)⁺: m/z=606,1; определено: 606,1.

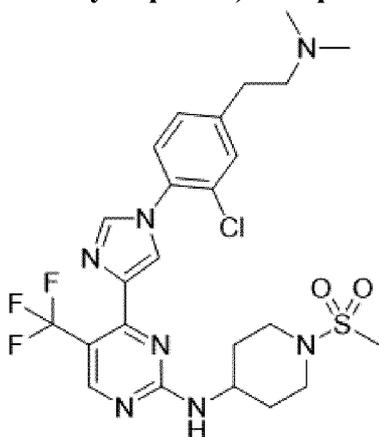
Пример 156. 4-(1-(5-Бромхиноксалин-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



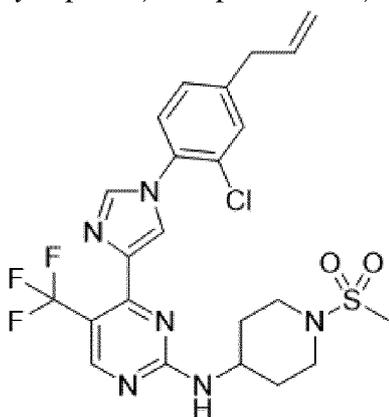
К смеси 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (промежуточное соединение 22, 12 мг, 0,030 ммоль), 5-бром-6-фторхиноксалина (20,2 мг, 0,089 ммоль) и карбоната цезия (48,3 мг, 0,148 ммоль) добавляли ДМФ (0,15 мл). Смесь перемешивали при 110 °C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляли MeOH и затем фильтровали. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для C₂₃H₂₃BrF₃N₈O₂S (M+H)⁺: m/z=611,1;

определено 611,1.

Пример 157. 4-(1-(2-Хлор-4-(2-(диметиламино)этил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

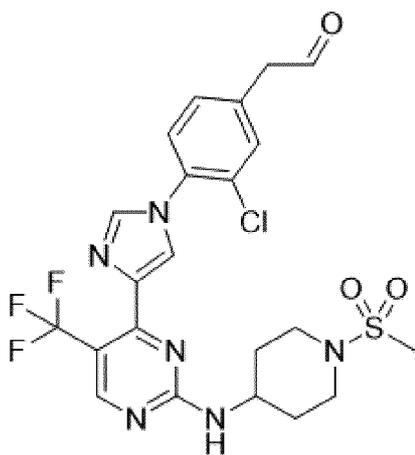


Стадия 1: 4-(1-(4-Аллил-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Смесь 4-(1-(2-хлор-4-йодофенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (промежуточное соединение 42, 250 мг, 0,40 ммоль), 2-аллил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (335 мг, 2,0 ммоль), фторида цезия (182 мг, 1,2 ммоль) и дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) дихлорметанового аддукта (32,6 мг, 0,04 ммоль) в воде (0,57 мл) и диоксане (2,85 мл) продували N₂ и затем перемешивали при 100 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и затем промывали H₂O и раствором соли. Органический слой сушили MgSO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали флэш-хроматографией, элюировали градиентом гексаны/EtOAc (0-80%) на колонке с силикагелем. ЖХ-МС рассчитана для C₂₃H₂₅ClF₃N₆O₂S (M+H)⁺: m/z=541,1; определено: 541,1.

Стадия 2: 2-(3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)ацетальдегид



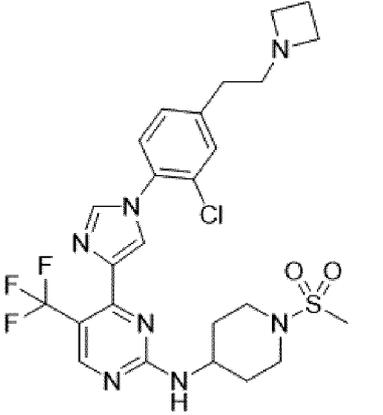
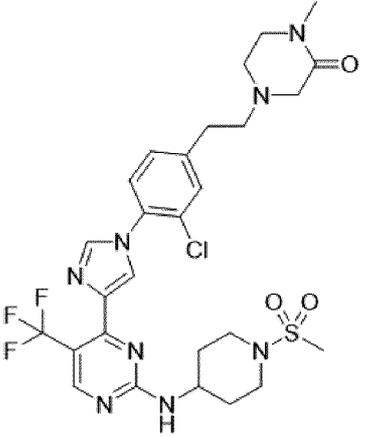
В сосуд добавляли периодат натрия (427 мг, 1,994 ммоль), дигидрат осмата калия (7,35 мг, 0,020 ммоль) и 4-(1-(4-аллил-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (со стадии 1) в ТГФ (2,85 мл) и воде (0,570 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли водой и трижды экстрагировали ДХМ. Органические слои объединяли и сушили над $MgSO_4$. После фильтрации фильтрат концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией с градиентом ДХМ/MeOH (0-15%) на силикагеле. ЖХ-МС рассчитана для $C_{22}H_{23}ClF_3N_6O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=543,2$; определено: 543,2.

Стадия 3: 4-(1-(2-Хлор-4-(2-(диметиламино)этил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

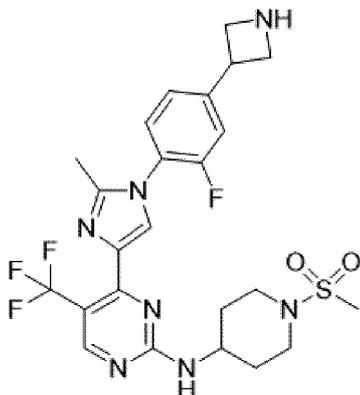
Смесь 2-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)ацетальдегида (13 мг, 0,024 ммоль), диметиламина (35,9 мкл, 0,072 ммоль, 2,0 М в ТГФ) и уксусной кислоты (2,74 мкл, 0,048 ммоль) в ДХМ (0,160 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (10,15 мг, 0,048 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали. Затем остаток разбавляли MeOH, фильтровали и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюировали градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{30}ClF_3N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=572,2$; определено: 572,2.

Таблица 16. Соединения в **таблице 16** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 157**, с использованием соответствующих аминов для восстановительного аминирования на последней стадии.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
--------	----------	-----------	----------------------

158	4-(1-(4-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-хлорфенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [М+Н]: Определено 584,2
159	4-(3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенетил)-1-метилпиперазин-2-он		ЖХ-МС [М+Н]: определено 641,2

Пример 160. 4-(1-(4-(Азетидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-метил-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



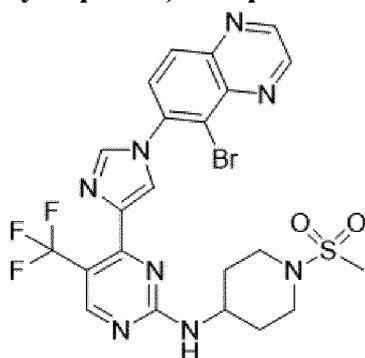
К смеси цинковой пыли (3,15 мг, 0,048 ммоль), 1,2-дибромэтана (0,277 мкл, 3,21 мкмоль) и TMSCl (0,408 мкл, 3,21 мкмоль) добавляли ТГФ (0,161 мл). Смесь продували N_2 и затем перемешивали при 60°C в герметичном сосуде. Через 15 минут к смеси добавляли трет-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилат (9,10 мг, 0,032 ммоль) в N, N-диметилацетамиде (0,16 мл). Смесь продолжали перемешивать при 60°C в течение еще 15 минут. Затем после охлаждения реакции до комнатной температуры к смеси добавляли 4-(1-(2-фтор-4-йодофенил)-2-метил-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (20,07 мг, 0,032 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (1:1) (1,312 мг, 1,607 мкмоль) и CuI (0,306 мг, 1,607 мкмоль). Смесь продували N_2 и перемешивали при 80°C в течение ночи.

После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через тонкий слой целита, и фильтрат концентрировали. Остаток затем растворяли в ДХМ (0,20 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,40 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли MeOH, затем очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{28}F_4N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=554,2; определено: 554,2.

Таблица 17. Соединения в **таблице 17** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 160**, с использованием соответствующих алкилйодидов для реакции сочетания на последней стадии.

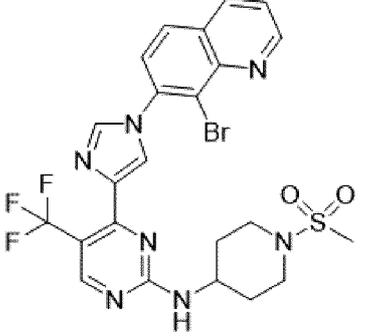
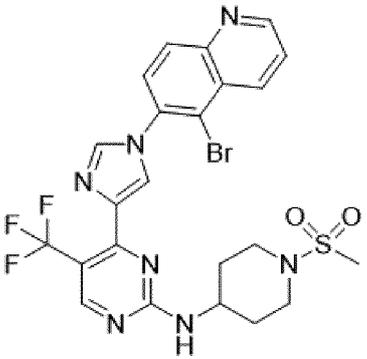
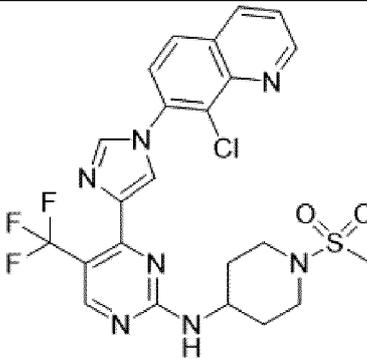
Пример	Название	Структура	Аналитические данные
161	4-(1-(2-Фтор-4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 596,2

Пример 162. 4-(1-(5-Бромхиноксалин-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

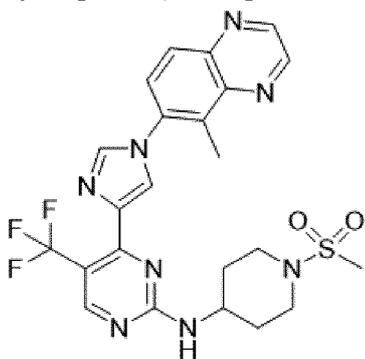


Смесь 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина (*промежуточное соединение 2*, 8 мг, 0,020 ммоль), 5-бром-6-фторхиноксалина (6,98 мг, 0,031 ммоль) и карбоната цезия (26,7 мг, 0,082 ммоль) в безводном ДМФ (0,068 мл) нагревали при 120 °С в течение 2 часов. После охлаждения реакцию смесь разбавляли MeOH, фильтровали и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{21}BrF_3N_8O_2S$ (M+H)⁺: m/z=597,1; определено 597,1.

Таблица 18. Соединения в **таблице 18** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 162**, с использованием соответствующих гетероарилгалогенидов для реакции S_NAr .

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
163	4-(1-(8-Бромхинолин-7-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 596,1
164	4-(1-(5-Бромхинолин-6-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 596,1
165	4-(1-(8-Хлорхинолин-7-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 552,1

Пример 166. 4-(1-(5-Метилхиноксалин-6-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

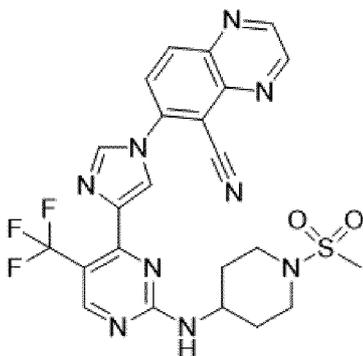


Смесь

4-(1-(5-бромхиноксалин-6-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-

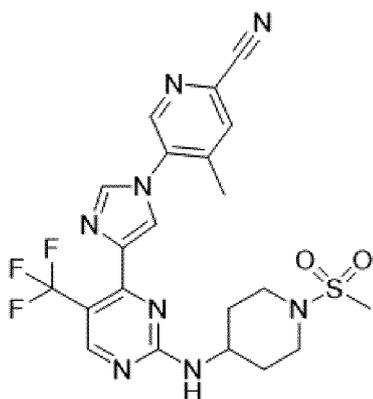
(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин
(промежуточное соединение 162, 28 мг, 0,046 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (23,15 мг, 0,184 ммоль), карбоната калия (15,93 мг, 0,115 ммоль) и дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) дихлорметанового аддукта (7,53 мг, 9,22 мкмоль) в воде (0,05 мл) и диоксане (0,25 мл) продували N₂ и затем перемешивали при 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. После охлаждения реакцию смесь разбавляли MeOH, фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для C₂₃H₂₄F₃N₈O₂S (M+H)⁺: m/z=533,2; определено 533,2.

Пример 167. 6-(4-(2-((1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)хиноксалин-5-карбонитрил



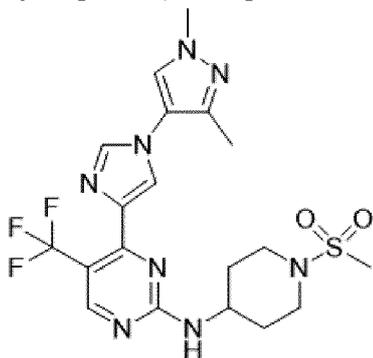
К смеси 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 2*, 15 мг, 0,038 ммоль), 5-бром-6-фторхиноксалина (13,1 мг, 0,058 ммоль) и карбоната цезия (37,6 мг, 0,115 ммоль) добавляли ДМФ (0,4 мл). Смесь нагревали при 100 °С в течение 1 часа. Затем реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали для удаления нерастворимых веществ. К фильтрату добавляли цианид цинка (4,5 мг, 0,038 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (9 мг, 7,68 мкмоль). Смесь продували N₂ и перемешивали при 120 °С в герметичном сосуде в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляли MeOH, фильтровали и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для C₂₃H₂₁F₃N₉O₂S (M+H)⁺: m/z=544,2; определено 544,2.

Пример 168. 4-Метил-5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинитрил



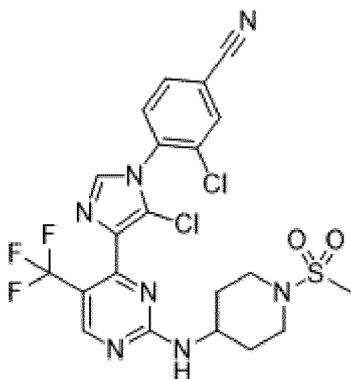
К смеси 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 2*, 15 мг, 0,038 ммоль), 5-хлор-4-метилпиколинонитрила (17,59 мг, 0,115 ммоль) и карбоната цезия (62,6 мг, 0,192 ммоль) добавляли ДМФ (0,128 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Неочищенный раствор разбавляли MeCN и MeOH после охлаждения до комнатной температуры. Разбавленный раствор фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2). ЖХ-МС рассчитана для C₂₁H₂₂F₃N₈O₂S (M+H)⁺: m/z=507,2; определено: 507,3.

Пример 169. 4-(1-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



К смеси 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (15 мг, 0,038 ммоль) 4-йодо-1,3-диметил-1H-пиразола (25,6 мг, 0,115 ммоль), карбоната цезия (37,6 мг, 0,115 ммоль), оксида меди(I) (0,550 мг, 3,84 мкмоль) и салицилальдоксима (1,054 мг, 7,68 мкмоль) в сосуде добавляли ДМФ (0,20 мл). Смесь дегазировали N₂. Затем герметически запечатанный сосуд перемешивали при 150°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разводили MeOH и MeCN и фильтровали. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (pH=2). ЖХ-МС рассчитана для C₁₉H₂₄F₃N₈O₂S (M+H)⁺: m/z=485,2; определено 485,2.

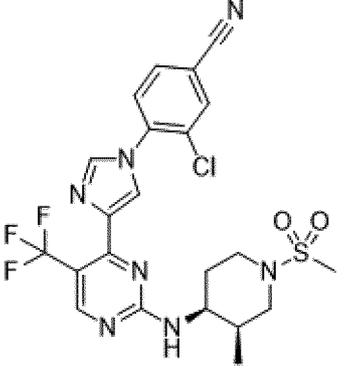
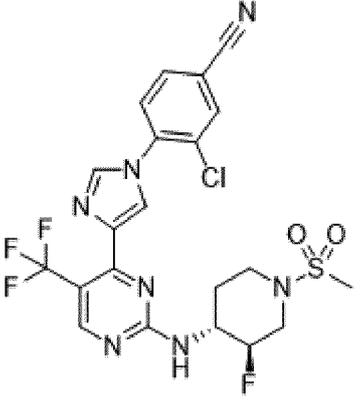
Пример 170. 3-Хлор-4-(5-хлор-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил



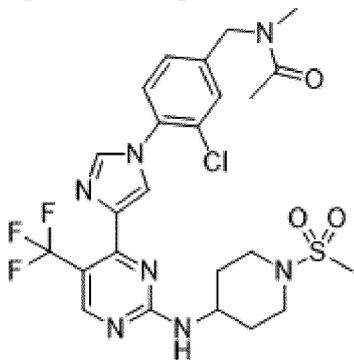
В сосуде с мешалкой смесь 3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила (*пример 1*, 16 мг, 0,030 ммоль) и N-хлорсукцинимид (8,1 мг, 0,060 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После того, как полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный продукт растворяли в метаноле и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ^1H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,71 (с, 0,33H), 8,65 (с, 0,67H), 8,47 (с, 1H), 8,20 (с, 0,67H), 8,18 (с, 0,33H), 8,15-8,05 (м, 2H), 8,02 (д, $J=8,2$ Гц, 0,67H), 7,94 (д, $J=8,2$ Гц, 0,33H), 4,03-3,93 (м, 1H), 3,58-3,47 (м, 2H), 2,91-2,73 (м, 5H), 2,03-1,92 (м, 2H), 1,64-1,49 (м, 2H). ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=560,1$; определено: 560,1.

Таблица 19. Соединения в **таблице 19** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 1**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
171	3-Хлор-4-(4-(5-хлор-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил		ЖХ-МС определено 492,1

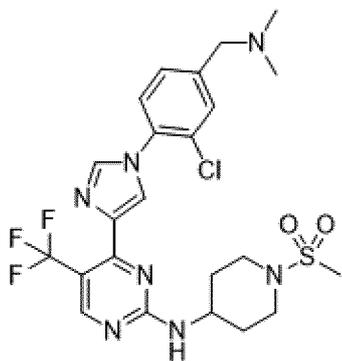
172	3-Хлор-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил		ЖХ-МС определено 540,1
173	3-Хлор-4-(4-(2-(((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил		ЖХ-МС определено 544,2

Пример 174. N-(3-Хлор-4-(4-(2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)-N-метилацетамид



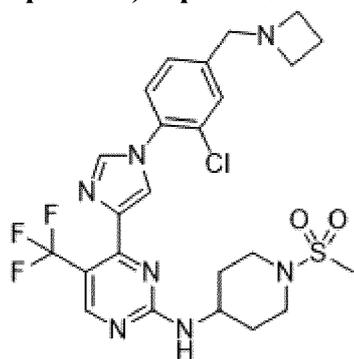
В сосуде с мешалкой смесь 4-(1-(2-хлор-4-((метиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина (пример 3, 10 мг, 0,018 ммоль), уксусной кислоты (0,50 мл, 8,7 ммоль) и триэтиламина (1,50 мл, 10,8 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. После того, как полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный продукт растворяли в метаноле и очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{28}ClF_3N_7O_3S$ (M+H)⁺: m/z=586,2; определено: 586,1.

Пример 175. 4-(1-(2-Хлор-4-((диметиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



В сосуде с мешалкой смесь 3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-1-ил)бензальдегида (*стадия 1 в примере 3*, 140 мг, 0,260 ммоль), диметиламина (2 М в ТГФ, 1,3 мл, 2,6 ммоль), уксусной кислоты (0,10 мл, 1,7 ммоль), триэтиламина (0,10 мл, 0,72 ммоль), MeOH (10 мл), и ТГФ (10 мл) перемешивали при 70°C в течение 1 часа. После охлаждения раствора до комнатной температуры к полученной смеси добавляли NaCNBH₃ (200 мг, 3,2 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем при 60 °С в течение 30 минут. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный продукт растворяли в метаноле и очищали препаративной ЖХМС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ¹H ЯМР (соль ТФУ, 600 МГц, ДМСО-d₆, ротамеры 1:1) δ 10,1 (уш.с, 1H), 8,66 (с, 0,5H), 8,60 (с, 0,5H), 8,20 (с, 0,5H), 8,11 (с, 1H), 8,01 (с, 0,5H), 7,97-7,87 (м, 2H), 7,85-7,73 (м, 1H), 7,70-7,61 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,09-3,91 (м, 1H), 3,59-3,45 (м, 2H), 2,97-2,82 (м, 5H), 2,78 (с, 6H), 2,00-1,91 (м, 2H), 1,63-1,54 (м, 2H). ЖХ-МС рассчитана для C₂₃H₂₈ClF₃N₇O₂S (M+H)⁺: m/z=558,2; определено: 558,3.

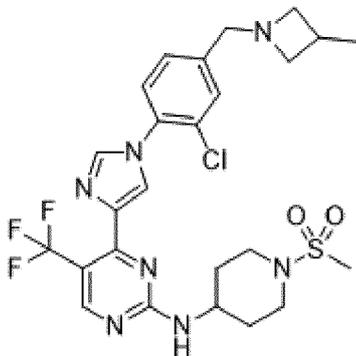
Промежуточное соединение 176. 4-(1-(4-(Азетидин-1-илметил)-2-хлорфенил)-1*H*-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 175, с использованием гидрохлорида азетидина вместо диметиламина (2 М в ТГФ) в качестве исходного материала. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 600 МГц, ДМСО-d₆, ротамеры 1:1) δ 10,4 (уш.с, 1H), 8,65 (с, 0,5H), 8,59 (с, 0,5H), 8,20 (с, 0,5H), 8,11-8,09 (м, 1H), 7,99 (с, 0,5H), 7,96-7,82 (м, 2H), 7,82-7,71 (м, 1H), 7,66-7,57 (м, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,19-3,92 (м, 5H), 3,60-3,45 (м, 2H), 2,94-2,80 (м, 5H), 2,47-2,27 (м, 2H), 2,00-1,91 (м, 2H), 1,64-1,52 (м, 2H). ЖХ-

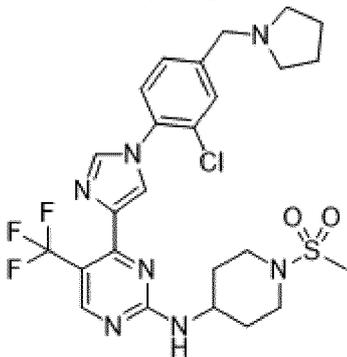
МС рассчитана для $C_{24}H_{28}ClF_3N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=570,2; определено: 570,2.

Пример 177. 4-(1-(2-Хлор-4-((3-метилазетидин-1-ил)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 175, с использованием гидрохлорида 3-метилазетидина вместо диметиламина (2 М в ТГФ) в качестве исходного материала. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆, ротaмеры 4:6) δ 10,1 (уш.с, 1H), 8,66 (с, 0,4H), 8,59 (с, 0,6H), 8,19 (с, 0,6H), 8,09 (с, 1H), 7,99 (с, 0,4H), 7,96-7,83 (м, 2H), 7,83-7,72 (м, 1H), 7,67-7,58 (м, 1H), 4,48 (д, J=5,9 Гц, 0,8H), 4,43 (д, J=5,6 Гц, 1,2H), 4,23-4,14 (м, 0,8H), 4,12-3,92 (м, 2,2H), 3,84 (дд, J=9,1, 9,1 Гц, 1,2H), 3,77-3,68 (м, 0,8H), 3,60-3,46 (м, 2H), 2,95-2,76 (м, 6H), 2,01-1,90 (м, 2H), 1,65-1,52 (м, 2H), 1,24 (д, J=7,0 Гц, 1,2 H), 1,18 (д, J=6,7 Гц, 1,8H). ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{30}ClF_3N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=584,2; определено: 584,2.

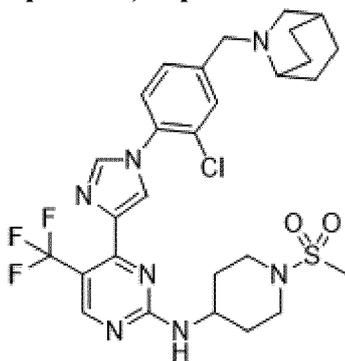
Пример 178. 4-(1-(2-Хлор-4-(пирролидин-1-илметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 175, с использованием пирролидина вместо диметиламина (2 М в ТГФ) в качестве исходного соединения. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆, ротaмеры 1:1) δ 9,92 (уш.с, 1H), 8,66 (с, 0,5H), 8,60 (с, 0,5H), 8,19 (с, 0,5H), 8,14-8,06 (м, 1H), 8,00 (с, 0,5H), 7,97-7,86 (м, 2H), 7,85-7,74 (м, 1H), 7,72-7,63 (м, 1H), 4,53-4,38 (м, 2H), 4,08-3,91 (м, 1H), 3,61-3,47 (м, 2H), 3,47-3,35 (м, 2H), 3,20-3,07 (м, 2H), 2,95-2,79 (м, 5H), 2,12-2,00 (м, 2H), 2,00-1,93 (м, 2H), 1,93-1,82 (м, 2H), 1,65-1,53 (м, 2H). ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{30}ClF_3N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=584,2; определено: 584,2.

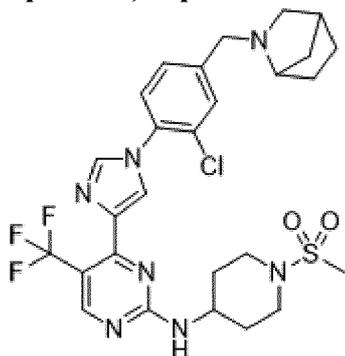
Пример 179. 4-(1-(4-((2-Азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)метил)-2-хлорфенил)-1H-

имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



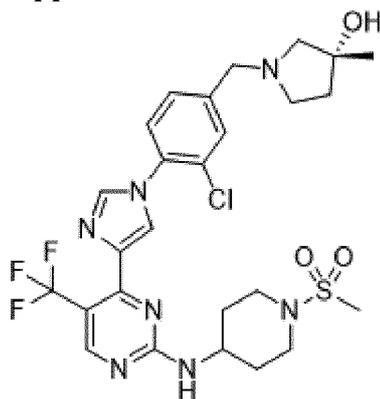
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 175, с использованием 2-азабицикло[2.2.2]октана вместо диметиламина (2 М в ТГФ) в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{28}H_{34}ClF_3N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=624,2; определено 624,2.

Пример 180. 4-(1-(4-((2-Азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



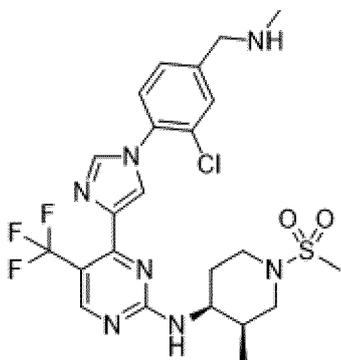
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 175, с использованием 2-аза-бицикло[2.2.1]гептана вместо диметиламина (2 М в ТГФ) в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{32}ClF_3N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=610,2; определено: 610,2.

Пример 181. (R)-1-(3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)-3-метилпирролидин-3-ол



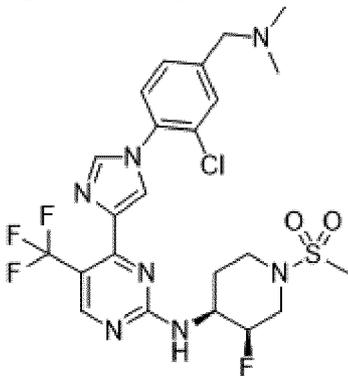
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 175, с использованием (R)-3-метилпирролидин-3-ол гидрохлорида вместо диметиламина (2 М в ТГФ) в качестве исходного материала. ^1H ЯМР (соль ТФУ, 600 МГц, DMSO-d_6 , ротамеры 6:4) δ 10,4 (уш. с, 0,6H), 10,3 (уш с, 0,4H), 8,66 (с, 0,4H), 8,60 (с, 0,6H), 8,20 (с, 0,6H), 8,10 (с, 1H), 8,00 (с, 0,4H), 7,98-7,86 (м, 2H), 7,84-7,73 (м, 1H), 7,73-7,67 (м, 1H), 5,34 (уш.с, 1H), 4,58-4,35 (м, 2H), 4,08-3,92 (м, 1H), 3,65-3,06 (м, 6H), 2,96-2,80 (м, 5H), 2,17-1,81 (м, 4H), 1,64-1,52 (м, 2H), 1,40-1,28 (м, 3H). ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=614,2$; определено: 614,2.

Пример 182. 4-(1-(2-Хлор-4-((метиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

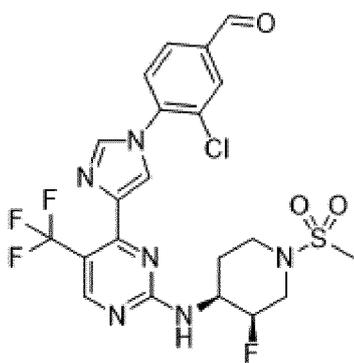


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 3, с использованием 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (промежуточное соединение 22) вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (промежуточное соединение 2) в качестве исходного соединения для стадии 1. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ $(\text{M}+\text{H})^+$: $m/z=558,2$; определено 558,1.

Пример 183. 4-(1-(2-Хлор-4-((диметиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Стадия 1: 3-Хлор-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бенальдегид

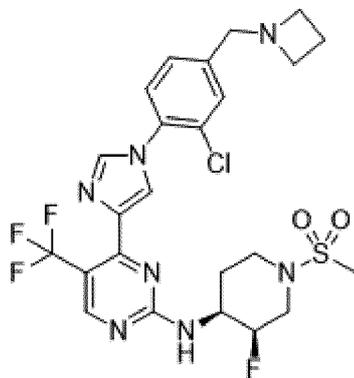


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 3, с использованием N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 17*) вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 2*) в качестве исходного материала для этапа 1. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{20}ClF_4N_6O_3S$ (M+H)⁺: m/z=547,1; определено 547,1.

Стадия 2: 4-(1-(2-Хлор-4-((диметиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

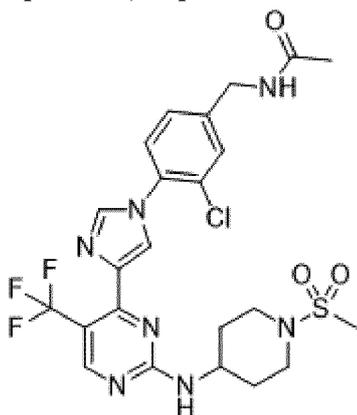
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 175, с использованием 3-хлор-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензальдегида вместо 3-хлор-4-(4-(2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензальдегида (*стадия 1 в примере 3*) в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{23}H_{27}F_4N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=576,2; определено: 576,1.

Пример 184. 4-(1-(4-(Азетидин-1-илметил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

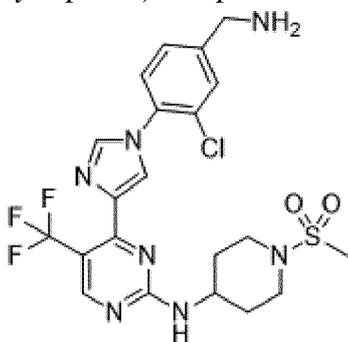


Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в примере 183, с использованием азетидин гидрохлорида вместо диметиламина в качестве исходного соединения для стадии 2. ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{27}ClF_4N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=588,2; определено 588,2.

Пример 185. N-(3-Хлор-4-(4-(2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-

(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)ацетамид

Стадия 1: 4-(1-(4-(Аминометил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 175, с использованием аммиака (0,4 М в диоксане) вместо диметиламина в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{24}ClF_3N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=530,1; определено 530,1.

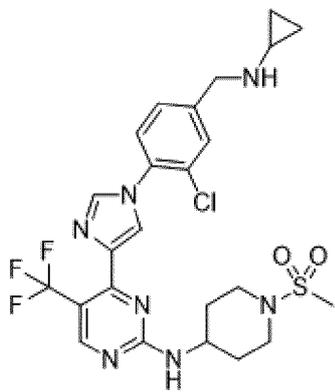
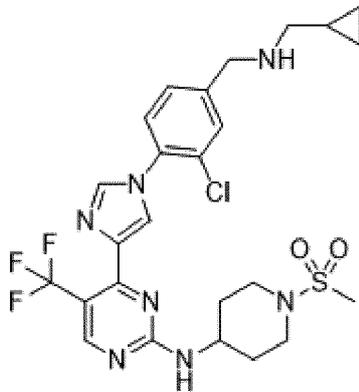
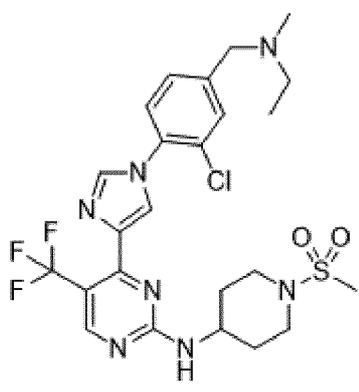
Стадия 2: N-(3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)ацетамид

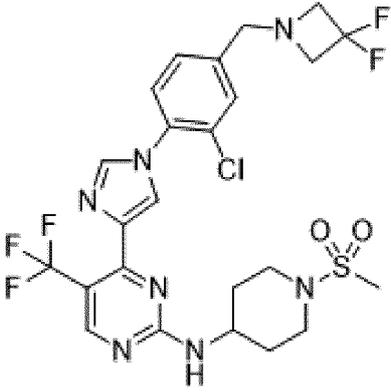
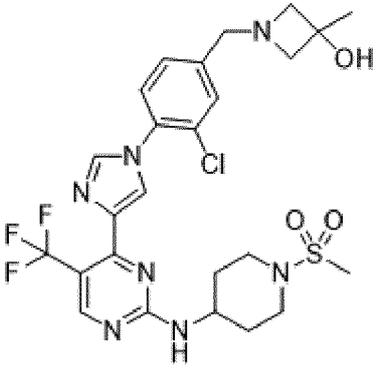
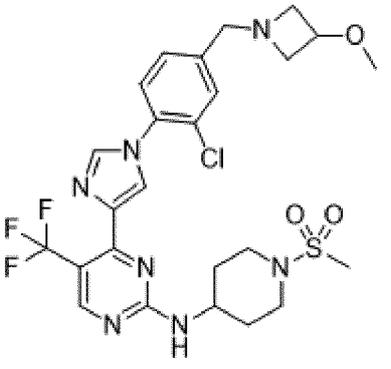
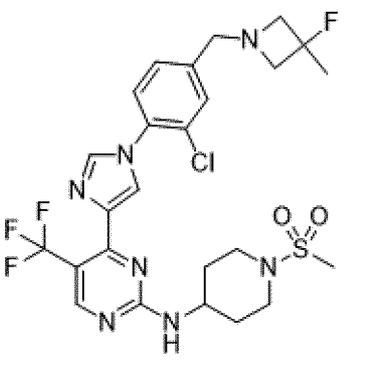
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 174, с использованием 4-(1-(4-(аминометил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*этап 1*) вместо 4-(1-(2-хлор-4-((метиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*пример 3*) в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{23}H_{26}ClF_3N_7O_3S$ (M+H)⁺: m/z=572,1; определено 572,1.

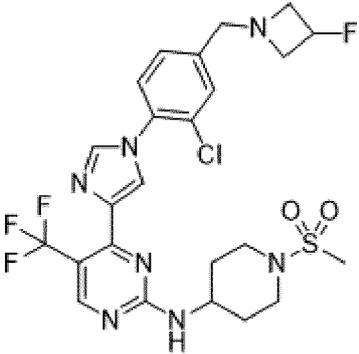
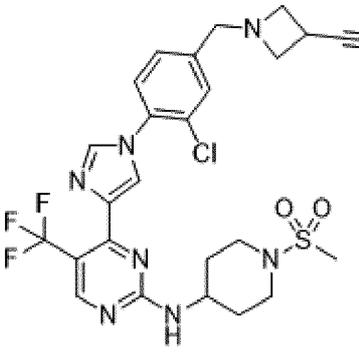
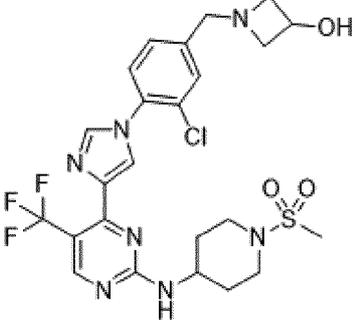
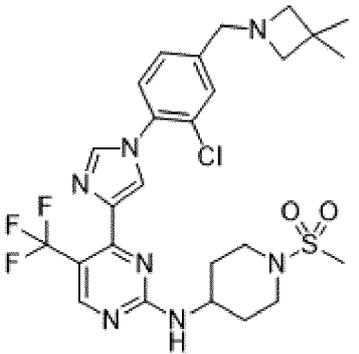
Таблица 20. Соединения в **таблице 20** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 175** с использованием соответствующих исходных продуктов.

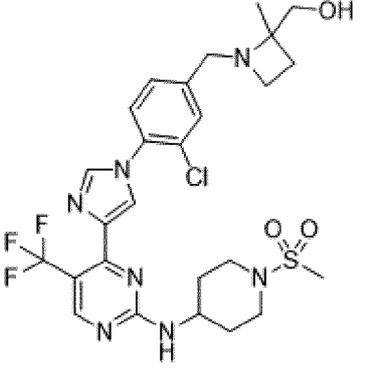
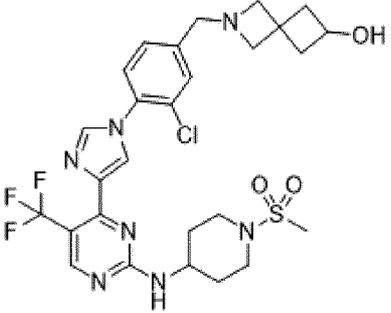
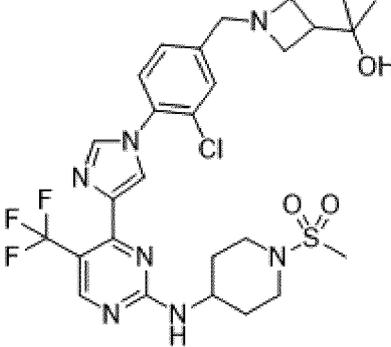
Пример	Название	Структура	Аналитические данные

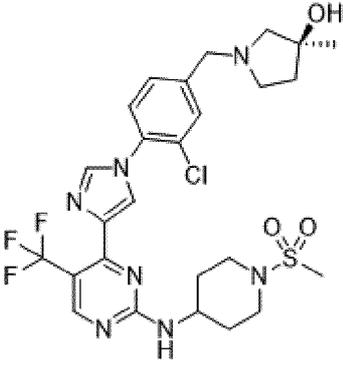
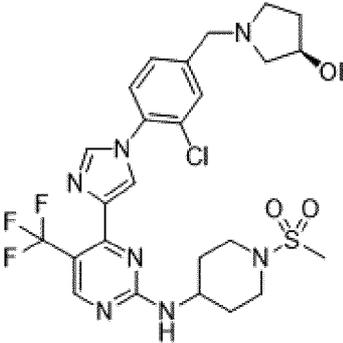
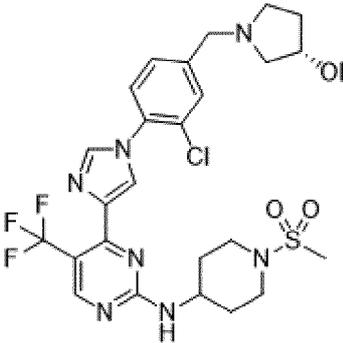
186	4-(1-(2-Хлор-4-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 594,2
187	2-((3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)амино)ацетонитрил		ЖХ-МС определено 569,2
188	4-(1-(2-Хлор-4-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 612,2
189	4-(1-(2-Хлор-4-((этиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 558,3 ¹ H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d ₆ , 1:1 ротамеры) δ 8,87 (шир.с, 2H), 8,70-8,55 (м, 1H), 8,18 (с, 0,5H), 8,10 (с, 1H), 7,99 (с,

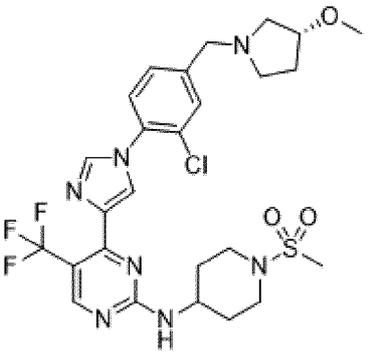
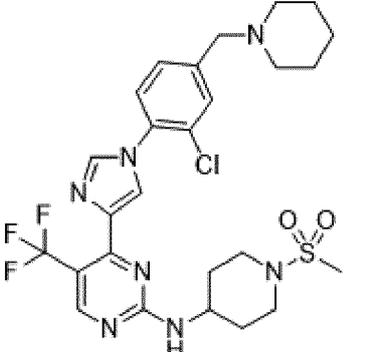
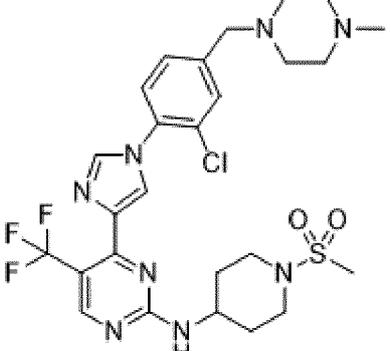
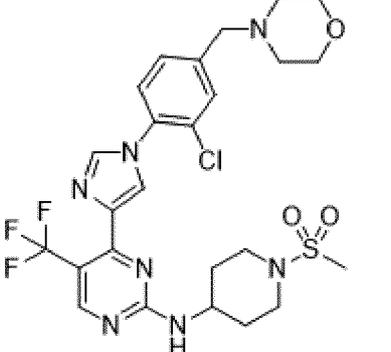
			0,5H), 7,96-7,84 (м, 2H), 7,83-7,70 (м, 1H), 7,69-7,59 (м, 1H), 4,26 (с, 2H), 4,09-3,90 (м, 1H), 3,62-3,43 (м, 2H), 3,08-2,77 (м, 7H), 2,03-1,88 (м, 2H), 1,65-1,51 (м, 2H), 1,22 (т, J=7,2 Гц, 3H)
190	4-(1-(2-Хлор-4-((циклопропиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 570,3
191	4-(1-(2-Хлор-4-(((циклопропилметил)амино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 584,3
192	4-(1-(2-Хлор-4-((этил(метил)амино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 572,2

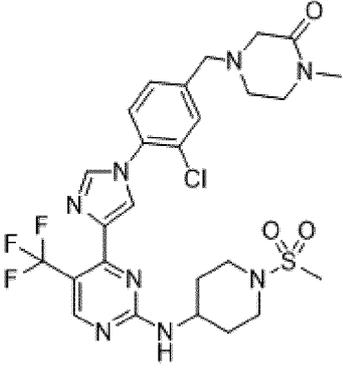
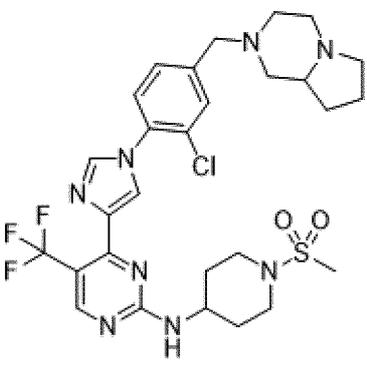
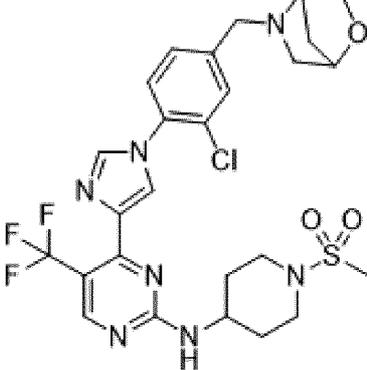
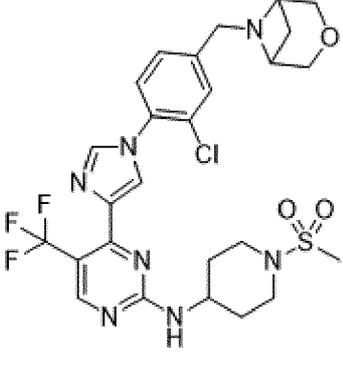
193	4-(1-(2-Хлор-4-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 606,2
194	1-(3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)бензил)-3-метилазетидин-3-ол		ЖХ-МС определено 600,2
195	4-(1-(2-Хлор-4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 600,2
196	4-(1-(2-Хлор-4-((3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 602,1

<p>197</p>	<p>4-(1-(2-Хлор-4-((3-фторазетидин-1-ил)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин</p>		<p>ЖХ-МС определено 588,1</p>
<p>198</p>	<p>1-(3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)бензил)азетидин-3-карбонитрил</p>		<p>ЖХ-МС определено 595,2</p>
<p>199</p>	<p>1-(3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)бензил)азетидин-3-ол</p>		<p>ЖХ-МС определено 586,1</p>
<p>200</p>	<p>4-(1-(2-Хлор-4-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин</p>		<p>ЖХ-МС определено 598,2</p>

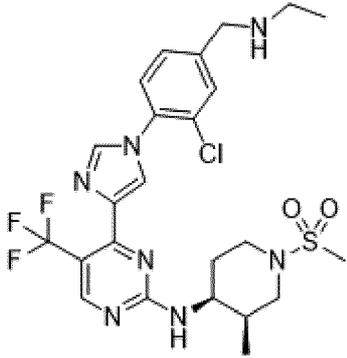
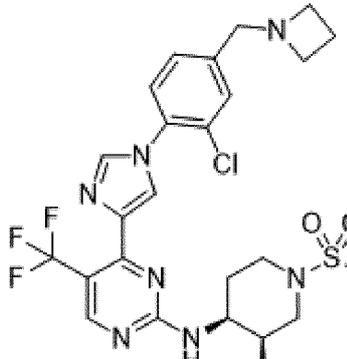
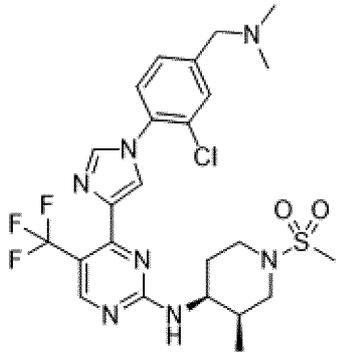
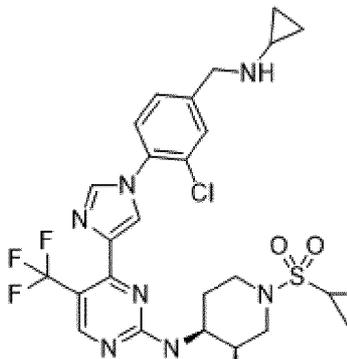
<p>201</p>	<p>(1-(3-Хлор-4-(4-(2- ((1- (метилсульфонил)пип еридин-4-ил)амино)- 5- (трифторметил)пири мидин-4-ил)-1Н- имидазол-1- ил)бензил)-2- метилазетидин-2- ил)метанол</p>		<p>ЖХ-МС определено 614,1</p>
<p>202</p>	<p>2-(3-Хлор-4-(4-(2-((1- (метилсульфонил)пип еридин-4-ил)амино)- 5- (трифторметил)пири мидин-4-ил)-1Н- имидазол-1- ил)бензил)-2- азаспиро[3.3]гептан- 6-ол</p>		<p>ЖХ-МС определено 626,2</p>
<p>203</p>	<p>2-(1-(3-Хлор-4-(4-(2- ((1- (метилсульфонил)пип еридин-4-ил)амино)- 5- (трифторметил)пири мидин-4-ил)-1Н- имидазол- 1- ил)бензил)азетидин- 3-ил)пропан-2-ол</p>		<p>ЖХ-МС определено 628,2</p>

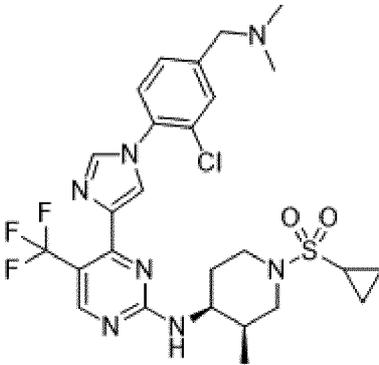
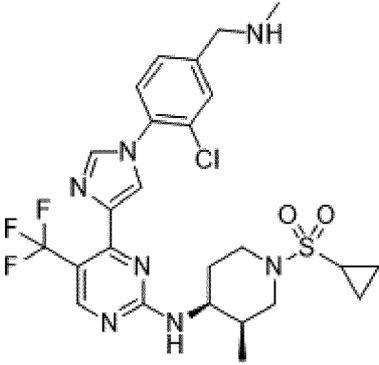
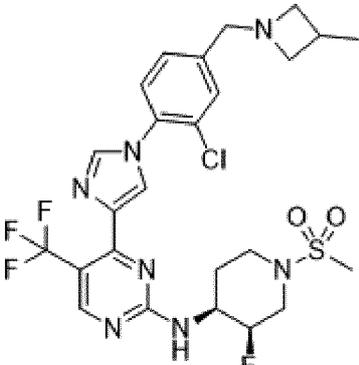
<p>204</p>	<p>(S)-1-(3-Хлор-4-(4-(2- ((1-((метилсульфонил)пип еридин-4-ил)амино)- 5- (трифторметил)пири мидин-4-ил)-1Н- имидазол-1- ил)бензил)-3- метилпирролидин-3- ол</p>		<p>ЖХ-МС определено 614,1</p>
<p>205</p>	<p>(R)-1-(3-Хлор-4-(4-(2- ((1-((метилсульфонил)пип еридин-4-ил)амино)- 5- (трифторметил)пири мидин-4-ил)-1Н- имидазол-1- ил)бензил)пирролиди н-3-ол</p>		<p>ЖХ-МС определено 600,2</p>
<p>206</p>	<p>(S)-1-(3-Хлор-4-(4-(2- ((1-((метилсульфонил)пип еридин-4-ил)амино)- 5- (трифторметил)пири мидин-4-ил)-1Н- имидазол -1- ил)бензил)пирролиди н-3-ол</p>		<p>ЖХ-МС определено 600,2</p>

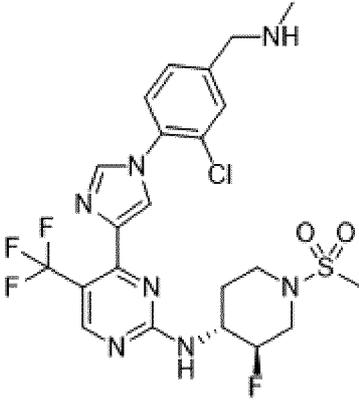
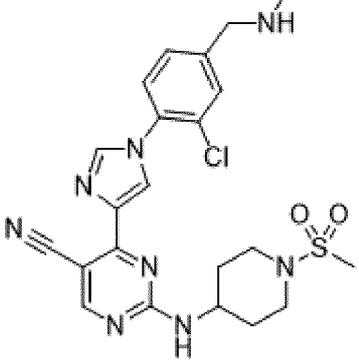
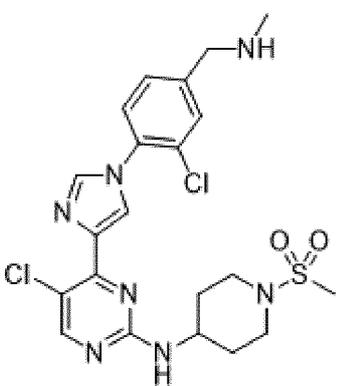
207	(R)-4-(1-(2-Хлор-4-((3-метоксипирролидин-1-ил)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 614,2
208	4-(1-(2-Хлор-4-(пиперидин-1-ил)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 598,4
209	4-(1-(2-Хлор-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 613,4
210	4-(1-(2-Хлор-4-(морфолинометил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 600,3

211	4-(3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)-1-метилпиперазин-2-он		ЖХ-МС определено 627,2
212	4-(1-(2-Хлор-4-((гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1H)-ил)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 639,2
213	4-(1-(4-((2-Окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 612,2
214	4-(1-(4-((3-Окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)метил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 612,2

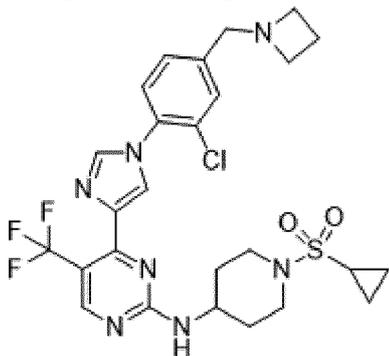
	мидин-2-амин		
215	4-(1-(4-((3-Окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 626,2
216	4-(1-(4-((2-Окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)метил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 626,1
217	2-((3-Хлор-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)амино)ацетонитрил		ЖХ-МС определено 583,2

<p>218</p>	<p>4-(1-(2-Хлор-4-((этиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин</p>		<p>ЖХ-МС определено 572,2</p>
<p>219</p>	<p>4-(1-(4-(Азетидин-1-илметил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин</p>		<p>ЖХ-МС определено 584,2</p>
<p>220</p>	<p>4-(1-(2-Хлор-4-((диметиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин</p>		<p>ЖХ-МС определено 572,2</p>
<p>221</p>	<p>4-(1-(2-Хлор-4-((циклопропиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-1-(циклопропилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-</p>		<p>ЖХ-МС определено 610,2</p>

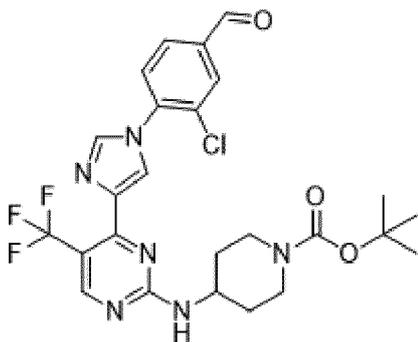
	ил)-5- (трифторметил)пири мидин-2-амин		
222	4-(1-(2-Хлор-4- (диметиламино)мети л)фенил)-1Н- имидазол-4-ил)-N- (3R,4S)-1- (циклопропилсульфо нил)-3- метилпиперидин-4- ил)-5- (трифторметил)пири мидин-2-амин		ЖХ-МС определено 598,2
223	4-(1-(2-Хлор-4- (метиламино)метил) фенил)-1Н-имидазол- 4-ил)-N-((3R,4S)-1- (циклопропилсульфо нил)-3- метилпиперидин-4- ил)-5- (трифторметил)пири мидин-2-амин		ЖХ-МС определено 584,1
224	4-(1-(2-Хлор-4-((3- метилазетидин-1- ил)метил)фенил)-1Н- имидазол-4-ил)-N- (3R,4S)-3-фтор-1- (метилсульфонил)пип еридин-4-ил)-5- (трифторметил)пири мидин-2-амин		ЖХ-МС определено 602,1

225	4-(1-(2-Хлор-4-((метиламино)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 562,2
226	4-(1-(2-Хлор-4-((метиламино)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил		ЖХ-МС определено 501,2
227	5-Хлор-4-(1-(2-хлор-4-((метиламино)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 510,2

Пример 228. 4-(1-(4-(Азетидин-1-илметил)-2-хлорфенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

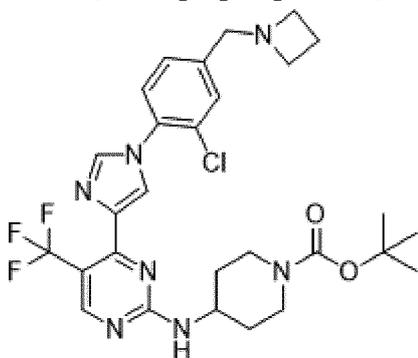


Стадия 1: трет-Бутил 4-((4-(1-(2-хлор-4-формилфенил)-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



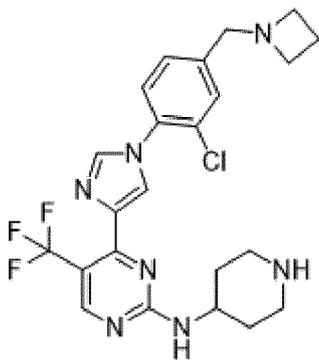
Смесь *tert*-бутил 4-((4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (113 мг, 0,274 ммоль), 3-хлор-4-фторбензальдегида (217 мг, 1,37 ммоль), карбоната цезия (890 мг, 2,74 ммоль) и MeCN (10 мл) продували азотом. Потом реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 минут. После фильтрации полученной смеси при комнатной температуре фильтрат очищали колоночной флэш-хроматографией (Agela Flash Column Silica-CS (40 г), элюирование градиентом от 0 до 10% CH₂Cl₂/метанол) с получением желаемого продукта, который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для C₂₅H₂₇ClF₃N₆O₃ (M+H)⁺: m/z=551,2; определено: 551,2.

Стадия 2: трет-Бутил 4-((4-(1-(4-(азетидин-1-илметил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



В сосуде с мешалкой смесь *tert*-бутил 4-((4-(1-(2-хлор-4-формилфенил)-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата, азетидин гидрохлорида (256 мг, 2,74 ммоль), триэтиламина (0,57 мл, 4,1 ммоль), уксусной кислоты (0,40 мл, 7,0 ммоль), ТГФ (5 мл) и MeOH (5 мл) перемешивали при 70°C в течение 1 часа. К полученному раствору добавляли NaBH₃CN (200 мг, 3,2 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 60°C в течение 30 минут, и затем раствор концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% NH₄OH, при скорости потока 60 мл/мин) с получением желаемого продукта, который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитано для C₂₈H₃₄ClF₃N₇O₂ (M+H)⁺: m/z=592,2; определено: 592,4.

Стадия 3: 4-(1-(4-(Азетидин-1-илметил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

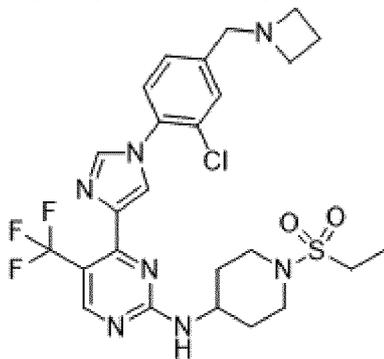


Трет-бутил 4-((4-(1-(4-(азетидин-1-илметил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат обрабатывали ТФУ (5 мл) при комнатной температуре в течение 2 дней. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта, который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_{23}H_{26}ClF_3N_7$ ($M+H$)⁺: $m/z=492,2$; определено: 492,2.

Стадия 4: 4-(1-(4-(Азетидин-1-илметил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(циклопропансульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

В сосуде с мешалкой раствор 4-(1-(4-(азетидин-1-илметил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин, триэтиламина (0,10 мл, 0,72 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл). В реакционную смесь добавляли циклопропансульфонилхлорид (14,3 мг, 0,102 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, и затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный материал растворяли в MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/дюйм). ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{30}ClF_3N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=596,2$; определено: 596,1.

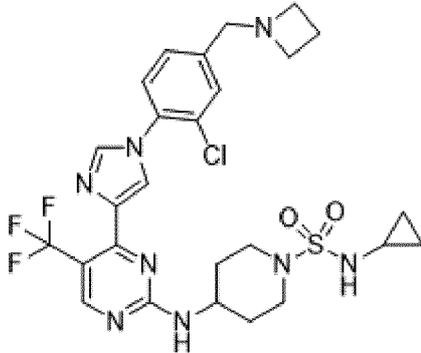
Пример 229. 4-(1-(4-(Азетидин-1-илметил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 228, с использованием этансульфонилхлорида вместо циклопропансульфонилхлорида в

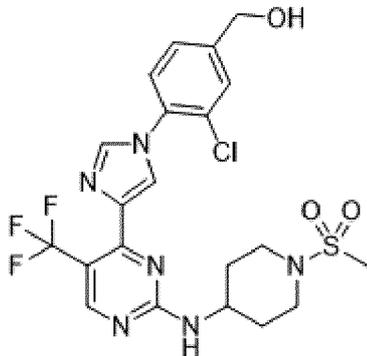
качестве исходного соединения для стадии 4. ЖХ-МС рассчитано для $C_{25}H_{30}ClF_3N_7O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=584,2$; Найдено 584,2.

Пример 230. 4-((4-(1-(4-(Азетидин-1-илметил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-N-циклопропилпиперидин-1-сульфонамид



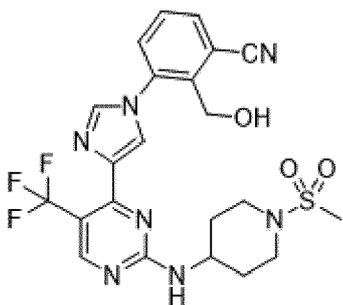
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 228, с использованием циклопропилсульфамоилхлорида вместо циклопропансульфонилхлорида в качестве исходного соединения для стадии 4. ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{31}ClF_3N_8O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=611,2$; определено: 611,2.

Пример 231. (3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанол



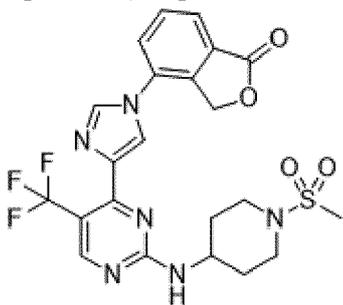
Смесь 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (100 мг, 0,256 ммоль), 3-хлор-4-фторбензальдегида (122 мг, 0,768 ммоль), карбоната цезия (584 мг, 1,79 ммоль) и ацетонитрила (3 мл) продували азотом. Потом реакционную смесь нагревали при $80^{\circ}C$ в течение 30 минут. После фильтрации полученной смеси фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (3 мл) с последующим добавлением боргидрида натрия (48,5 мг, 1,28 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, раствор затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{23}ClF_3N_6O_3S$ $(M+H)^+$: $m/z=531,1$; определено: 531,2.

Пример 232. 2-(Гидроксиметил)-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил



Смесь 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина (20 мг, 0,051 ммоль), метил 2-циано-6-фторбензоата (45,9 мг, 0,256 ммоль), карбоната цезия (167 мг, 0,512 ммоль) и ацетонитрила (3 мл) продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 часа. После фильтрации полученной смеси фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (3 мл) с последующим добавлением боргидрида натрия (19,4 мг, 0,512 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, раствор затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% NH₄OH, при скорости потока 60 мл/мин) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₂₂H₂₃F₃N₇O₃S (M+H)⁺: m/z=522,2; определено 522,2.

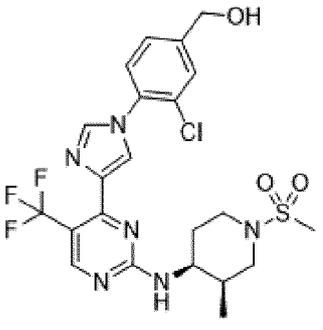
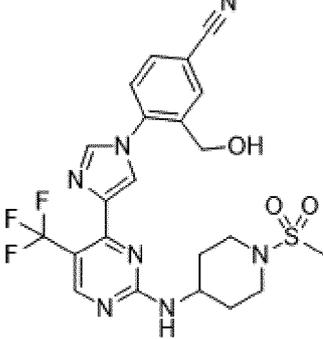
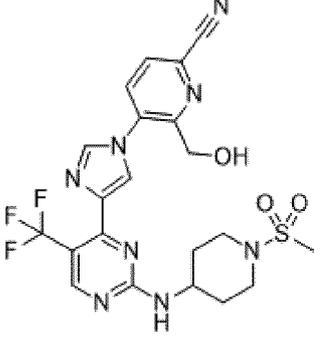
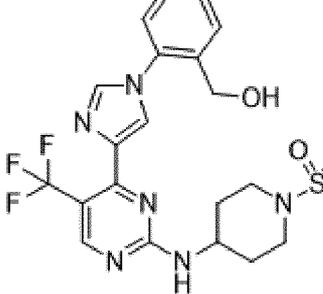
Пример 233. 4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)изобензофуран-1(3H)-он



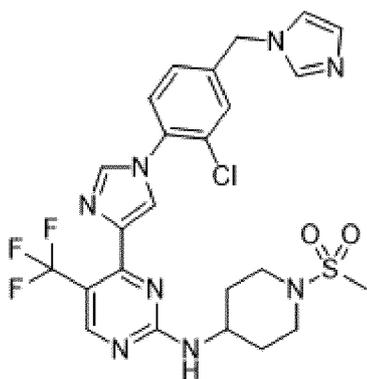
В сосуде с мешалкой 2-(гидроксиметил)-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил (10 мг, 0,019 ммоль) растворяли в ТФУ (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Раствор гасили водой, и полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₂₂H₂₂F₃N₆O₄S (M+H)⁺: m/z=523,1; определено 523,1.

Таблица 21. Соединения в **таблице 21** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 231**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
--------	----------	-----------	----------------------

234	(3-Хлор-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанол		ЖХ-МС определено 545,1
235	3-(Гидроксиметил)-4-(4-(2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил) бензонитрил		ЖХ-МС определено 522,1
236	6-(Гидроксиметил)-5-(4-(2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинитрил		ЖХ-МС определено 523,1
237	(2-(4-(2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанол		ЖХ-МС определено 497,1

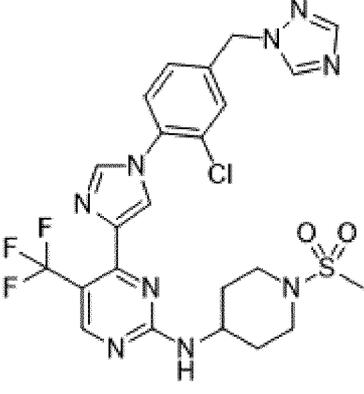
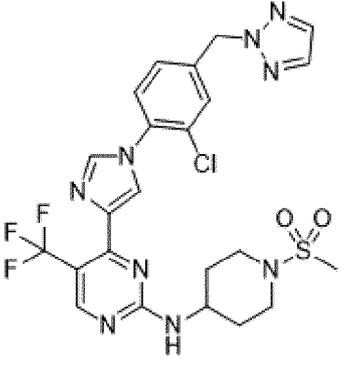
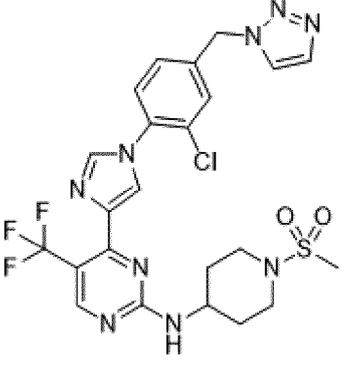
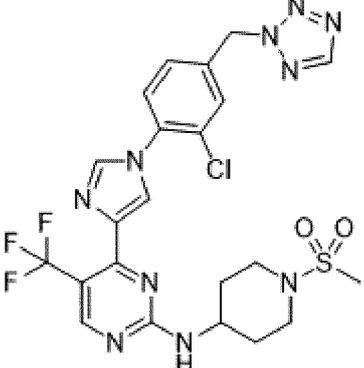
Пример 238. 4-(1-(4-((1H-Имидазол-1-ил)метил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

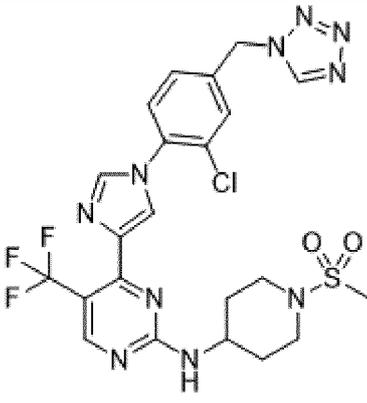


В сосуд с мешалкой к раствору N, N-диизопропилэтиламина (68 мкл, 0,39 ммоль), (3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанола (*пример 231*, 68,6 мг, 0,129 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли метансульфонилхлорид (10 мкл, 0,13 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 1 часа смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток смешивали с имидазолом (18 мг, 0,26 ммоль) и ДМФ (1 мл), а затем раствор нагревали при 100 °С в течение 2 часов. Полученный раствор разбавляли в MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{25}ClF_3N_8O_2S$ (M+H)⁺: m/z=581,1; определено: 581,1.

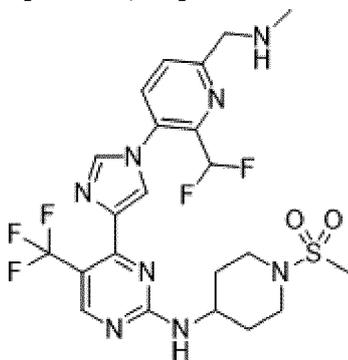
Таблица 22. Соединения в **таблице 22** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 238** с использованием соответствующих исходных продуктов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
239	4-(1-(4-((4H-1,2,4-Триазол-4-ил)метил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 582,1

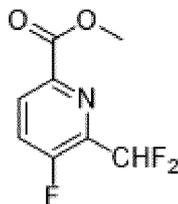
<p>240</p>	<p>4-(1-(4-((1H-1,2,4-Триазол-1-ил)метил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин</p>		<p>ЖХ-МС определено 582,1</p>
<p>241</p>	<p>4-(1-(4-((2H-1,2,3-Триазол-2-ил)метил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин</p>		<p>ЖХ-МС определено 582,3</p>
<p>242</p>	<p>4-(1-(4-((1H-1,2,3-Триазол-1-ил)метил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин</p>		<p>ЖХ-МС определено 582,2</p>
<p>243</p>	<p>4-(1-(4-((2H-Тетразол-2-ил)метил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин</p>		<p>ЖХ-МС определено 583,1</p>

244	4-(1-(4-((1H-Тетразол-1-ил)метил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 583,1
-----	--	--	------------------------------

Пример 245. 4-(1-(2-(Дифторметил)-6-((метиламино)метил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

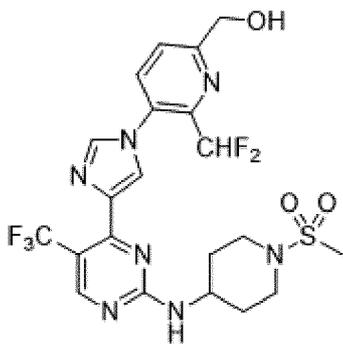


Стадия 1: Метил-6-(дифторметил)-5-фторпиколинат



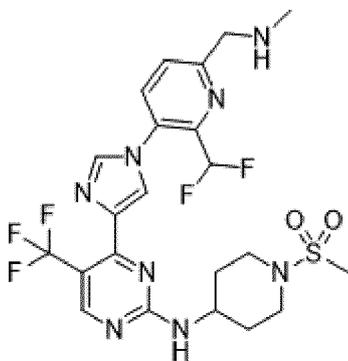
В сосуд с мешалкой к раствору 6-(дифторметил)-5-фторпиколиновой кислоты (115 мг, 0,602 ммоль) в MeOH (10 мл) по каплям добавляли (триметилсилил)диазометан (2,0 М в гексанах, 0,45 мл, 0,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь гасили AcOH и концентрировали *в вакууме* с получением целевого продукта, который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $C_8H_7F_3NO_2$ (M+H)⁺: m/z=206,0; определено 206,2.

Стадия 2: (6-(Дифторметил)-5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)тиридин-2-ил)метанол



Смесь 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 2*, 37,8 мг, 0,0970 ммоль), метил-6-(дифторметил)-5-фторпиколината (59,6 мг, 0,290 ммоль), карбоната цезия (189 мг, 0,581 ммоль) и ацетонитрила (5 мл) продували азотом. Потом реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 минут. После фильтрации полученной смеси фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (3 мл) с последующим добавлением боргидрида натрия (48,5 мг, 1,28 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов раствор очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% NH₄OH, при скорости потока 60 мл/мин) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₂₁H₂₃F₅N₇O₃S (M+H)⁺: m/z=548,1; определено: 548,3.

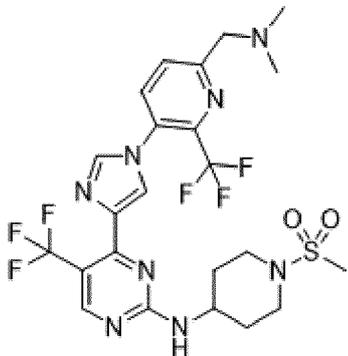
Стадия 3: 4-(1-(2-(Дифторметил)-6-((метиламино)метил)тиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



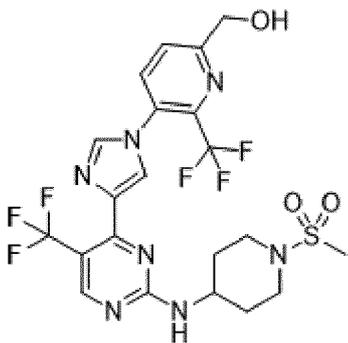
В сосуд для микроволновой печи с мешалкой к раствору N, N-диизопропилэтиламина (68 мкл, 0,39 ммоль), 6-(дифторметил)-5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиридин-2-ил)метанола (10,6 мг, 0,019 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли метансульфонилхлорид (6 мкл, 0,08 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 1 часа смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток смешивали с метиламином (2 М в ТГФ, 0,100 мл, 0,200 ммоль) и ДМФ (1 мл), и затем раствор нагревали при 100 °С в течение 2 часов. Полученный раствор разбавляли в MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока

60 мл/мин) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{22}H_{26}F_5N_8O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=561,2$; определено 561,2.

Пример 246. 4-(1-(6-((Диметиламино)метил)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Стадия 1: (5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-6-(трифторметил)тиридин-2-ил)метанол

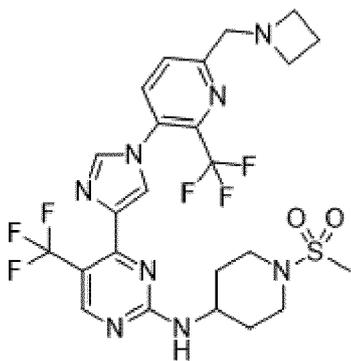


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 245, с использованием 5-фтор-6-(трифторметил)пиколиновой кислоты вместо 6-(дифторметил)-5-фторпиколиновой кислоты в качестве исходного материала для стадии 1 и метил-5-фтор-6-(трифторметил)пиколинат вместо метил 6-(дифторметил)-5-фторпиколината на этапе 2. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{22}F_6N_7O_3S$ $(M+H)^+$: $m/z=566.1$; определено 566.2.

Стадия 2: 4-(1-(6-((Диметиламино)метил)-2-(трифторметил)тиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

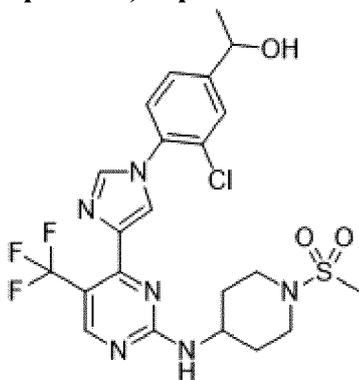
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 245, с использованием диметиламина вместо метиламина в качестве исходного соединения на стадии 3. ЖХ-МС рассчитана для $C_{23}H_{27}F_6N_8O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=593,2$; определено 593,2.

Пример 247. 4-(1-(6-(Азетидин-1-илметил)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



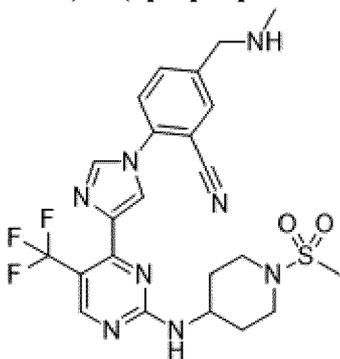
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 246, с использованием азетидина вместо диметиламина в качестве исходного соединения на стадии 2. ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{27}F_6N_8O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=605,2$; определено 605,1.

Пример 248. 1-(3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)этан-1-ол



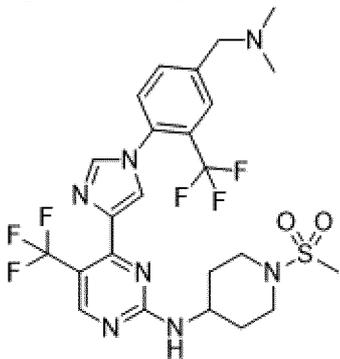
В сосуд с мешалкой к раствору 3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензальдегида (*стадия 1 в примере 3*, 10 мг, 0,019 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли метилмагнийбромид (1,0 М в дибутиловом эфире, 0,10 мл, 0,10 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа смесь фильтровали, и затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{22}H_{25}ClF_3N_6O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=545,1$; определено: 545,2.

Пример 249. 5-((Метиламино)метил)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил

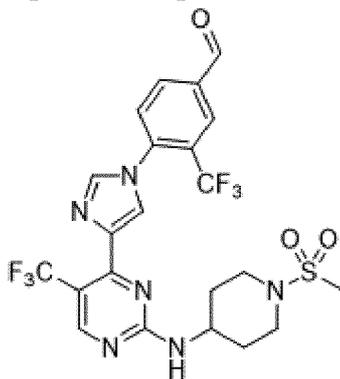


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 3, с использованием 2-фтор-5-формилбензонитрил вместо 3-хлор-4-фторбензальдегида в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{23}H_{26}F_3N_8O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=535,2$; определено 535,2.

Пример 250. 4-(1-(4-((Диметиламино)метил)-2-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Стадия 1: 4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-3-(трифторметил)бензальдегид



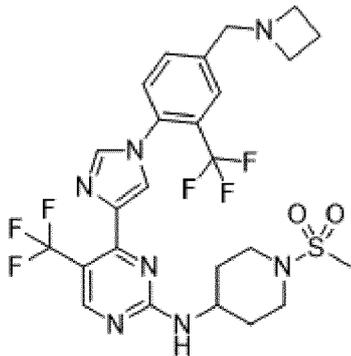
В сосуде с мешалкой смесь 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (280 мг, 0,717 ммоль), 4-фтор-3-(трифторметил)бензальдегида (490 мкл, 3,6 ммоль), карбоната цезия (2,3 г, 7,2 ммоль) и ацетонитрила (10 мл) продували N_2 , и смесь перемешивали при 70 °C в течение 30 минут. После фильтрации полученной смеси при комнатной температуре фильтрат очищали колоночной флэш-хроматографией (Agela Flash Column Silica-CS (40 г), элюирование градиентом от 0 до 10% CH_2Cl_2 /метанол) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{22}H_{21}F_6N_6O_3S$ $(M+H)^+$: $m/z=563,1$; определено: 563,1.

Стадия 2: 4-(1-(4-((Диметиламино)метил)-2-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

В сосуде с мешалкой смесь 3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензальдегида, диметиламина (2 М в ТГФ, 3,0 мл, 6,0 ммоль), триэтиламина (0,10 мл, 0,72 ммоль), уксусной кислоты (0,5 мл, 8,7 ммоль), ТГФ (10 мл), и MeOH (10 мл) перемешивали при 70

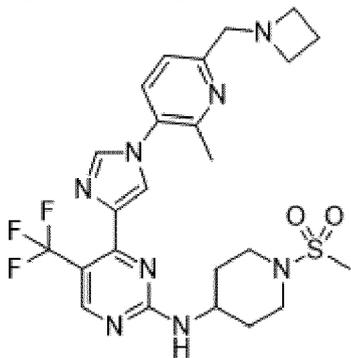
°С в течение 1 часа. К полученному раствору добавляли NaBH_3CN (200 мг, 3,2 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 60 °С в течение 30 минут, и затем раствор концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% NH_4OH , при скорости потока 60 мл/мин). Затем фракции, содержащие целевой продукт, концентрировали, и полученный материал растворяли в ацетонитриле и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ^1H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, DMSO-d_6 , ротамеры 1:1) δ 9,96 (уш.с, 1H), 8,65 (с, 0,5H), 8,60 (с, 0,5H), 8,17 (с, 1H), 8,13 (с, 0,5H), 8,03 (с, 1H), 8,00-7,76 (м, 3,5H), 4,48 (с, 2H), 4,04-3,90 (м, 1H), 3,60-3,45 (м, 2H), 2,91-2,82 (м, 5H), 2,79 (с, 6H), 2,01-1,89 (м, 2H), 1,66-1,50 (м, 2H). ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=592,2$; определено: 592,2.

Пример 251. 4-(1-(4-(Азетидин-1-илметил)-2-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



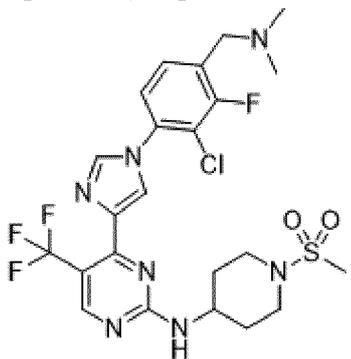
В сосуде с мешалкой смесь 4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-3-(трифторметил)бензальдегида (стадия 1 в примере 250, 60 мг, 0,11 ммоль), азетидин гидрохлорида (50 мг, 0,53 ммоль), уксусной кислоты (0,20 мл, 3,5 ммоль), триэтиламина (0,20 мл, 1,4 ммоль), MeOH (10 мл) и ТГФ (10 мл) перемешивали при 70 °С в течение 1 часа. После охлаждения раствора до комнатной температуры к полученной смеси добавляли NaCNBH_3 (200 мг, 3,2 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем при 60 °С в течение 30 минут. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ^1H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, DMSO-d_6 , ротамеры 1:1) δ 10,54 (с, 1H), 8,65 (с, 0,5H), 8,59 (с, 0,5H), 8,12 (с, 1,5H), 8,03 (с, 1H), 8,00-7,76 (м, 3,5H), 4,56 (с, 2H), 4,24-3,91 (м, 5H), 3,62-3,43 (м, 2H), 2,95-2,76 (м, 5H), 2,46-2,27 (м, 2H), 2,03-1,88 (м, 2H), 1,66-1,51 (м, 2H). ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=604,2$; определено: 604,3.

Пример 252. 4-(1-(6-(Азетидин-1-илметил)-2-метилпиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-

(трифторметил)пиримидин-2-амин

Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 250, с использованием 5-фтор-6-метилпиринальдегида вместо 4-фтор-3-(трифторметил)бензальдегида в качестве исходного материала для стадии 1 и азетидин гидрохлорида вместо диметиламина в качестве исходного материала для стадии 2. ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{30}F_3N_8O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=551,2$; определено 551,2.

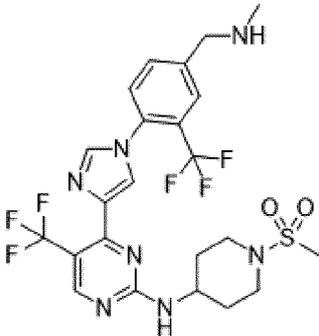
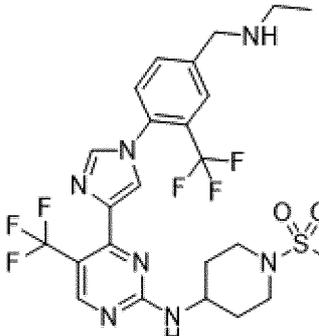
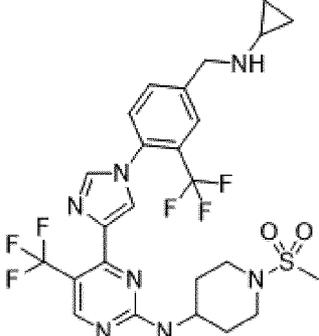
Пример 253. 4-(1-(2-Хлор-4-((диметиламино)метил)-3-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

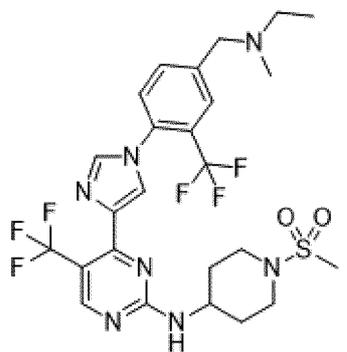
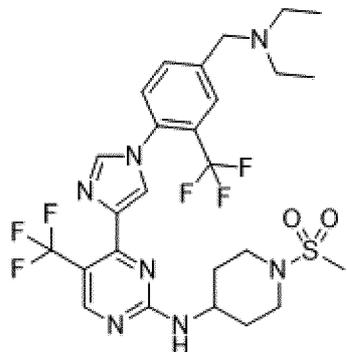
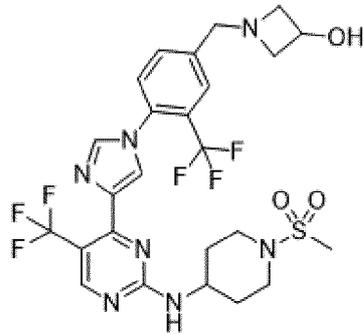
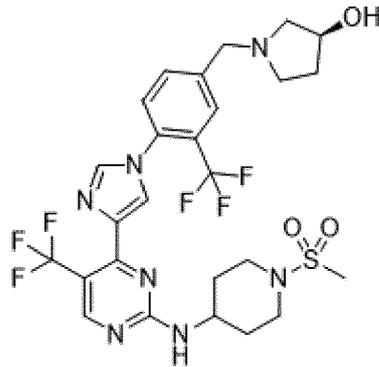


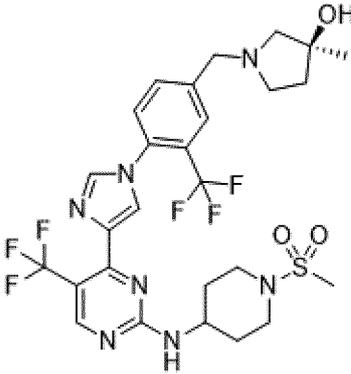
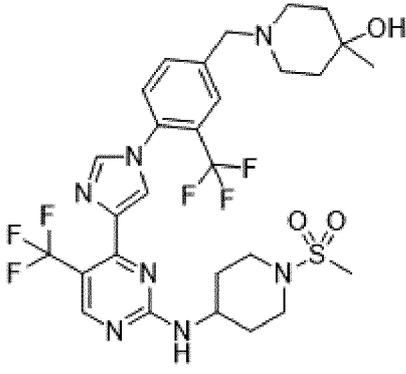
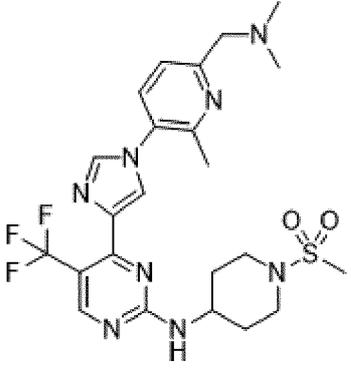
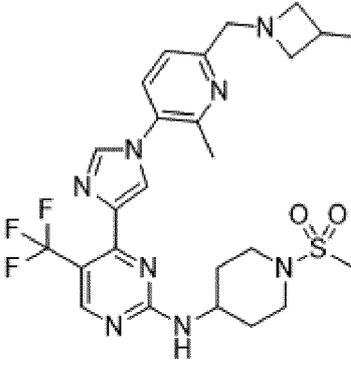
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 250, с использованием 3-хлор-2,4-дифторбензальдегида вместо 4-фтор-3-(трифторметил)бензальдегида в качестве исходного соединения. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆, ротамеры 1:1) δ 10,1 (уш.с, 1H), 8,66 (с, 0,5H), 8,60 (с, 0,5H), 8,22 (с, 0,5H), 8,14 (с, 1H), 8,04 (с, 0,5H), 7,98-7,87 (м, 1H), 7,80-7,64 (м, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,08-3,91 (м, 1H), 3,59-3,47 (м, 2H), 2,94-2,76 (м, 11H), 2,00-1,91 (м, 2H), 1,65-1,53 (м, 2H). ЖХ-МС рассчитана для $C_{23}H_{27}ClF_4N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=576,2$; определено: 576,3.

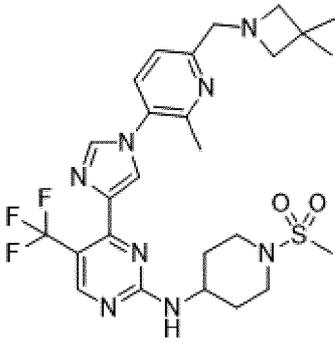
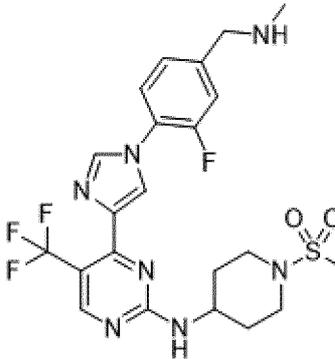
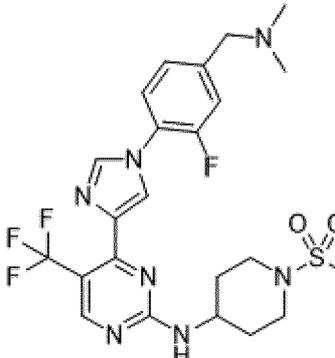
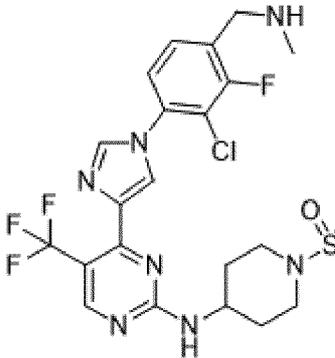
Таблица 23 Соединения в **таблице 23** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 250**, с использованием соответствующих исходных материалов.

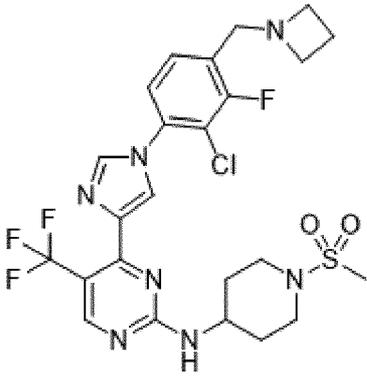
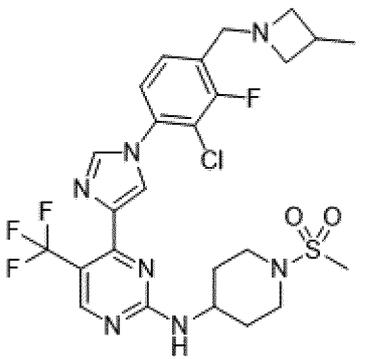
Пример	Название	Структура	Аналитические данные
--------	----------	-----------	----------------------

254	4-(1-(4-((Метиламино)метил)-2-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 578,3 ¹ H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d ₆ , 1:1 ротамеры) δ 8,96 (шир.с, 2H), 8,72-8,54 (м, 1H), 8,18-8,08 (м, 1,5H), 8,04 (с, 1H), 7,98-7,75 (м, 3,5H), 4,41-4,27 (м, 2H), 4,06-3,90 (м, 1H), 3,62-3,43 (м, 2H), 2,93-2,76 (м, 5H), 2,68-2,57 (м, 3H), 2,01-1,89 (м, 2H), 1,65-1,52 (м, 2H)
255	4-(1-(4-((Этиламино)метил)-2-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 592,2
256	4-(1-(4-((Циклопропиламино)метил)-2-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 604,2

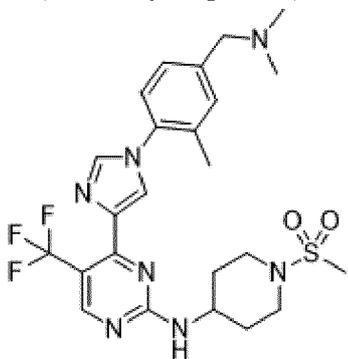
	ин-2-амин		
257	4-(1-(4- ((Этил(метил)амино)мет ил)-2- (трифторметил)фенил)- 1 <i>H</i> -имидазол-4-ил)- <i>N</i> -(1- (метилсульфонил)пипер идин-4-ил)-5- (трифторметил)пиримид ин-2-амин		ЖХ-МС определено 606,1
258	4-(1-(4- ((Диэтиламино)метил)-2- (трифторметил)фенил)- 1 <i>H</i> -имидазол-4-ил)- <i>N</i> -(1- (метилсульфонил)пипер идин-4-ил)-5- (трифторметил)пиримид ин-2-амин		ЖХ-МС определено 620,2
259	1-(4-(4-(2-((1- (Метилсульфонил)пипер идин-4-ил)амино)-5- (трифторметил)пиримид ин-4-ил)-1 <i>H</i> -имидазол-1- ил)-3- (трифторметил)бензил)аз етидин-3-ол		ЖХ-МС определено 620,2
260	(<i>S</i>)-1-(4-(4-(2-((1- (Метилсульфонил)пипер идин-4-ил)амино)-5- (трифторметил)пиримид ин-4-ил)-1 <i>H</i> -имидазол-1- ил)-3- (трифторметил)бензил)п ирролидин-3-ол		ЖХ-МС определено 634,1

261	(S)-3-Метил-1-(4-(4-(2- ((1-((метилсульфонил)пипер идин-4-ил)амино)-5- (трифторметил)пиримид ин-4-ил)-1H-имидазол-1- ил)-3- (трифторметил)бензил)п ирролидин-3-ол		ЖХ-МС определено 648,2
262	4-Метил-1-(4-(4-(2-((1-((метилсульфонил)пипер идин-4-ил)амино)-5- (трифторметил)пиримид ин-4-ил)-1H-имидазол-1- ил)-3- (трифторметил)бензил)п иперидин-4-ол		ЖХ-МС определено 662,3
263	4-(1-(6- ((Диметиламино)метил)- 2-метилпиридин-3-ил)- 1H-имидазол-4-ил)-N-(1- (метилсульфонил)пипер идин-4-ил)-5- (трифторметил)пиримид ин-2-амин		ЖХ-МС определено 539,2
264	4-(1-(2-Метил-6-((3- метилазетидин-1- ил)метил)пиридин-3-ил)- 1H-имидазол-4-ил)-N-(1- (метилсульфонил)пипер идин-4-ил)-5- (трифторметил)пиримид ин-2-амин		ЖХ-МС определено 565,2

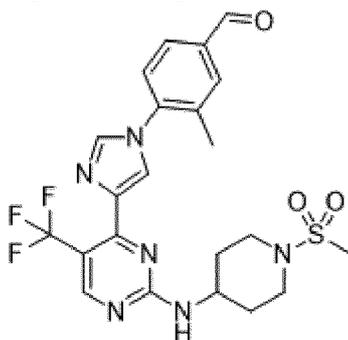
265	4-(1-(6-((3,3- Диметилазетидин-1- ил)метил)-2- метилпиридин-3-ил)-1Н- имидазол-4-ил)-N-(1- (метилсульфонил)пипер идин-4-ил)-5- (трифторметил)пиримид ин-2-амин		ЖХ-МС определено 579,3
266	4-(1-(2-Фтор-4- (метиламино)метил)фен ил)-1Н-имидазол-4-ил)- N-(1- (метилсульфонил)пипер идин-4-ил)-5- (трифторметил)пиримид ин-2-амин		ЖХ-МС определено 528,1
267	4-(1-(4- (Диметиламино)метил)- 2-фторфенил)-1Н- имидазол-4-ил)-N-(1- (метилсульфонил)пипер идин-4-ил)-5- (трифторметил)пиримид ин -2-амин		ЖХ-МС определено 542,2
268	4-(1-(2-Хлор-3-фтор-4- (метиламино)метил)фен ил)-1Н-имидазол-4-ил)- N-(1- (метилсульфонил)пипер идин-4-ил)-5- (трифторметил)пиримид ин-2-амин		ЖХ-МС определено 562,2

269	4-(1-(4-(Азетидин-1-илметил)-2-хлор-3-фторфенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 588,1
270	4-(1-(2-Хлор-3-фтор-4-((3-метилазетидин-1-ил)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 602,2

Пример 271. 4-(1-(4-((Диметиламино)метил)-2-метилфенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Стадия 1: 3-Метил-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)бензальдегид



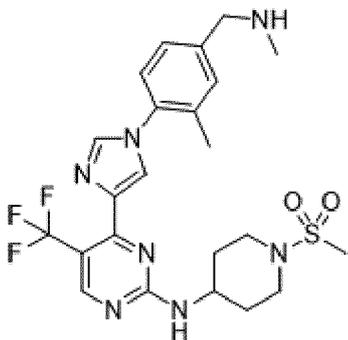
В сосуде с мешалкой смесь 4-фтор-3-метилбензальдегида (270 мкл, 2,2 ммоль), 4-(1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-

(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 2*, 170 мг, 0,435 ммоль), карбоната цезия (1,4 г, 4,4 ммоль) и ДМФ (10 мл) продували азотом. Смесь нагревали при 100 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (Agela Flash Column Silica-CS (40 г), элюировали градиентом от 0 до 10% CH₂Cl₂/метанол) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₂₂H₂₄F₃N₆O₃S (M+H)⁺: m/z=509,2; определено 509,2.

Стадия 2: 4-(1-(4-((Диметиламино)метил)-2-метилфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

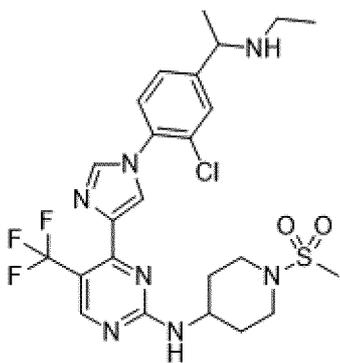
В сосуде с мешалкой смесь 3-метил-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензальдегида (110 мг, 0,216 ммоль), диметиламин (2 М в ТГФ, 2,0 мл, 4,0 ммоль), уксусной кислоты (0,30 мл, 5,2 ммоль), триэтиламина (0,30 мл, 2,2 ммоль), MeOH (5 мл) и ТГФ (5 мл) перемешивали при 70 °С в течение 1 часа. После охлаждения раствора до комнатной температуры к полученной смеси добавляли NaCNBH₃ (200 мг, 3,2 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем при 60 °С в течение 30 минут. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆, ротамеры 4:6) δ 9,83 (уш.с, 1H), 8,65 (с, 0,4H), 8,59 (с, 0,6H), 8,15 (с, 0,6H), 8,04 (с, 1H), 7,95-7,82 (м, 1,4H), 7,61-7,45 (м, 3H), 4,38-4,27 (м, 2H), 4,11-3,92 (м, 1H), 3,60-3,45 (м, 2H), 2,94-2,81 (м, 5H), 2,81-2,66 (м, 6H), 2,24 (с, 3H), 2,02-1,89 (м, 2H), 1,65-1,51 (м, 2H). ЖХ-МС рассчитана для C₂₄H₃₁F₃N₇O₂S (M+H)⁺: m/z=538,2; определено: 538,3.

Пример 272. 4-(1-(2-Метил-4-((метиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

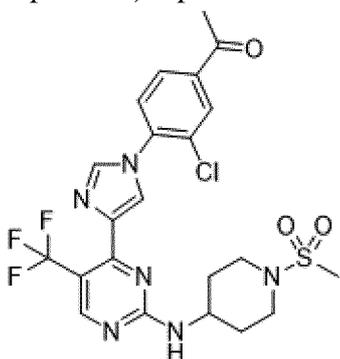


Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в примере 271, с использованием метанамина вместо диметиламина в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитано для C₂₃H₂₉F₃N₇O₂S (M+H)⁺: m/z=524,2; определено 524,2.

Пример 273. 4-(1-(2-Хлор-4-(1-(этиламино)этил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Стадия 1: 1-(3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)этан-1-он



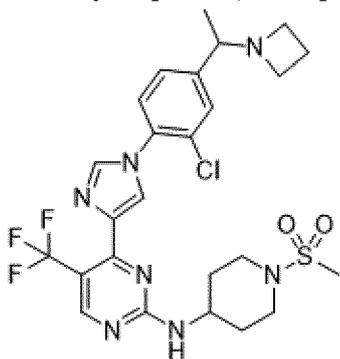
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 250, с использованием 1-(3-хлор-4-фторфенил)этан-1-она вместо 4-фтор-3-(трифторметил)бенальдегида в качестве исходного соединения для стадии 1. ЖХ-МС рассчитана для $C_{22}H_{23}ClF_3N_6O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=543,1$; определено: 543,1.

Стадия 2: 4-(1-(2-Хлор-4-(1-(этиламино)этил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

В сосуде с мешалкой смесь 1-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)этан-1-она (250 мг, 0,46 ммоль), этиламина (2 М в ТГФ, 1,0 мл, 2,0 ммоль), уксусной кислоты (0,20 мл, 3,5 ммоль), триэтиламина (0,20 мл, 1,4 ммоль), MeOH (5 мл) и ТГФ (5 мл) перемешивали при 70 °С в течение 1 часа. После охлаждения раствора до комнатной температуры к полученной смеси добавляли $NaCNBH_3$ (200 мг, 3,2 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем при 60 °С в течение 30 минут. Полученную в результате смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, $DMCO-d_6$, ротамеры 4:6) δ 9,09 (уш.с, 1H), 8,94 (уш.с, 1H), 8,65 (с, 0,4H), 8,59 (с, 0,6H), 8,20 (с, 0,6H), 8,09 (с, 1H), 7,99 (с, 0,4H), 7,95-7,85 (м, 2H), 7,84-7,74 (м, 1H), 7,67 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,58-4,47 (м, 1H), 4,08-3,93 (м, 1H), 3,59-3,47 (м, 2H), 3,01-2,70 (м, 7H), 2,01-1,90 (м, 2H), 1,65-1,52 (м, 5H), 1,18 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{30}ClF_3N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=572,2$; определено: 572,3.

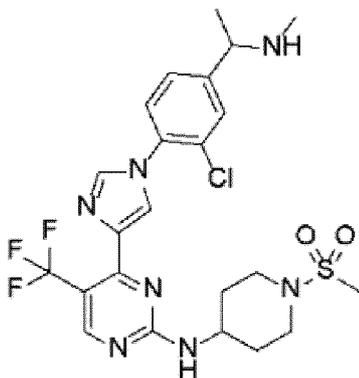
Пример 274. 4-(1-(4-(1-(Азетидин-1-ил)этил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-

N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



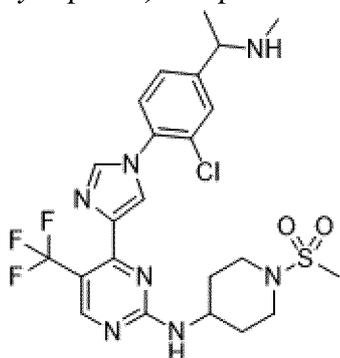
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 273, с использованием азетидин гидрохлорида вместо этиламина в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{30}ClF_3N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=584,2$; определено 584,1.

Пример 275. 4-(1-(2-Хлор-4-(1-(метиламино)этил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



пик 1

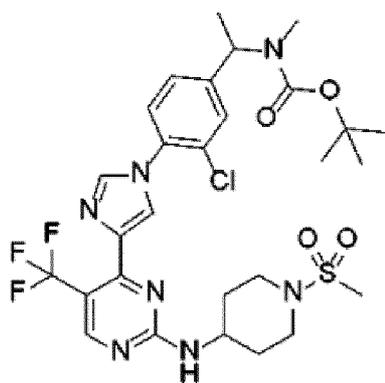
Стадия 1: 4-(1-(2-Хлор-4-(1-(метиламино)этил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



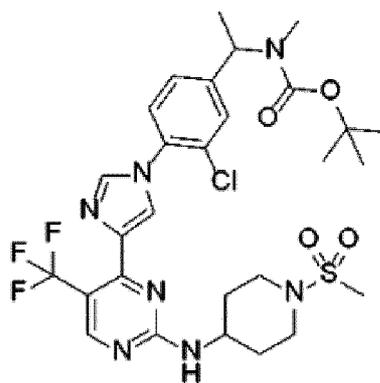
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 273, с использованием метанамина вместо этиламина в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитана для $C_{23}H_{28}ClF_3N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=558,2$; определено 558,2.

Стадия 2: трет-Бутил-(1-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-

ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)этил)(метил)карбамат



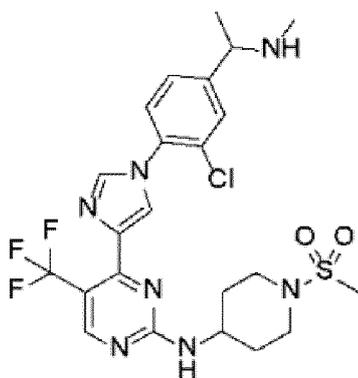
пик 1



пик 2

В сосуде с мешалкой смесь 4-(1-(2-хлор-4-(1-(метиламино)этил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (12,8 мг, 0,023 ммоль), триэтиламина (14 мкл, 0,10 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (11 мг, 0,051 ммоль) и ДХМ (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После концентрирования полученной смеси остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (Agela Flash Column Silica-CS (24 г), элюируя градиентом от 0 до 10% CH₂Cl₂/метанол) с получением целевого продукта. Затем два энантиомера разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Lux Cellulose-1, 21,2×250 мм, 5 мкм, элюирование 45% EtOH в гексанах при скорости потока 20 мл/мин, $t_{R, \text{пик } 1}$ =6,9 мин, $t_{R, \text{пик } 2}$ =10,7 мин). Пик 1: ЖХ-МС рассчитана для C₂₈H₃₆ClF₃N₇O₄S (M+H)⁺: m/z=658,2; определено 658,4. Пик 2: ЖХ-МС рассчитана для C₂₈H₃₆ClF₃N₇O₄S (M+H)⁺: m/z=658,2; определено 658,4.

Стадия 3: 4-(1-(2-Хлор-4-(1-(метиламино)этил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

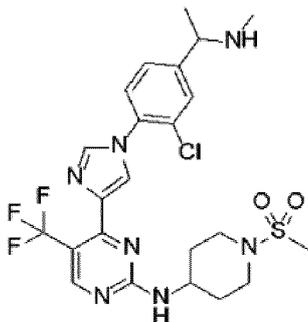


пик 1

В сосуде с мешалкой *трет*-бутил-(1-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)этил)(метил)карбамат (*тик 1*, 7,0 мг, 10 мкмоль) растворяли в ТФУ

(3 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После того как полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в MeOH. Раствор очищали препаративной ЖХ-МС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащая 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для $C_{23}H_{28}ClF_3N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=558,2; определено 558,2.

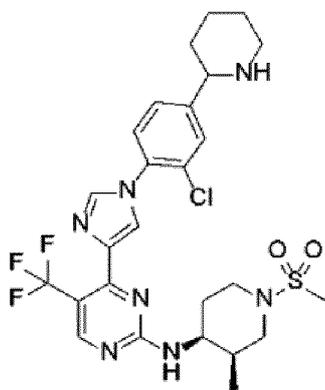
Пример 276. 4-(1-(2-Хлор-4-(1-(метиламино)этил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



пик 2

В сосуде с мешалкой *трет*-бутил-(1-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)этил)(метил)карбамат (*пример 275 на этапе 2, пик 2*, 7,0 мг, 10 мкмоль) растворяли в ТФУ (3 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После того, как полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в MeOH. Раствор очищали препаративной ЖХ-МС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для $C_{23}H_{28}ClF_3N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=558,2; определено 558,1.

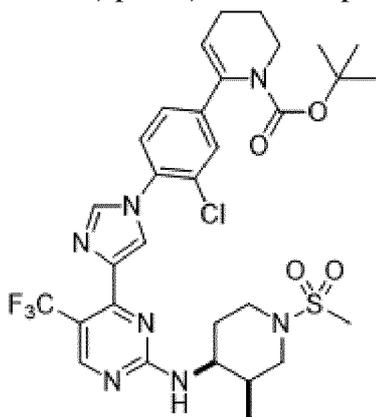
Пример 277. 4-(1-(2-Хлор-4-(пиперидин-2-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



пик 1

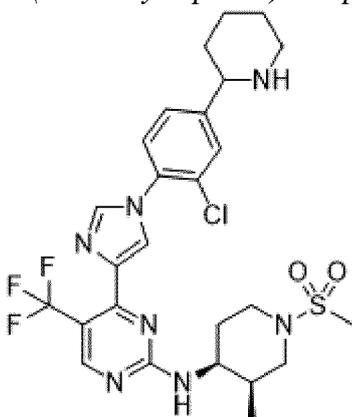
Стадия 1: *трет*-Бутил 6-(3-хлор-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-метил-1-

(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенил)-3,4-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат



В сосуде для микроволновой обработки с мешалкой смесь 4-(1-(2-хлор-4-йодофенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 42*, 51 мг, 0,080 ммоль), *трет*-бутил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (73,8 мг, 0,239 ммоль), Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (65,0 мг, 0,080 ммоль), карбоната натрия (25,3 мг, 0,239 ммоль), ацетонитрила (3 мл) и воды (0,6 мл) продували азотом и нагревали при 80°C в течение 10 часов. После охлаждения до комнатной температуры раствор фильтровали через слой SiliaMetS Thiol® и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (Agela Flash Column Silica-CS (24 г), элюирование градиентом от 0 до 20% CH₂Cl₂/метанол) с получением целевого продукта, который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для C₃₁H₃₈ClF₃N₇O₄S (M+H)⁺: m/z=696,2; определено: 696,3.

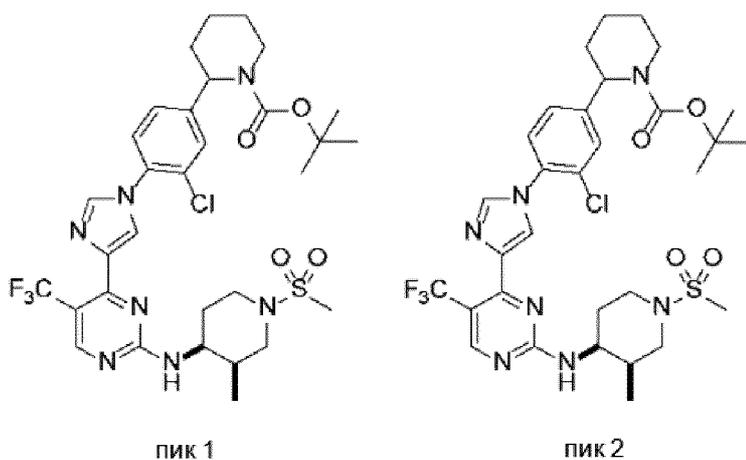
Стадия 2: 4-(1-(2-Хлор-4-(пиперидин-2-ил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



В сосуде с мешалкой *трет*-бутил 6-(3-хлор-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенил)-3,4-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат растворяли в ТФУ (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали *под вакуумом* и затем растворяли в ТГФ (5 мл). К этому раствору добавляли триэтиламин (300

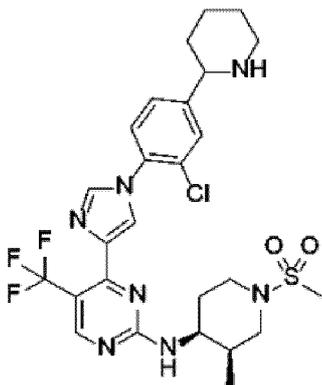
мкл, 2,15 ммоль) и уксусную кислоту (100 мкл, 1,75 ммоль), а затем триацетоксиборгидрид натрия (84 мг, 0,40 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученный раствор гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 , и затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный материал растворяли в MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/дюйм) с получением целевого продукта, который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=598,2$; определено: 598,2.

Стадия 3: трет-Бутил 2-(3-хлор-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилат



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 275, с использованием 4-(1-(2-хлор-4-(пиперидин-2-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин) вместо 4-(1-(2-хлор-4-(1-(метиламино)этил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного соединения на стадии 2. Условия разделения хиральной препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Lux Cellulose-1, 21,2×250 мм, 5 микрон, элюирование 30% EtOH в гексанах, скорость потока 20 мл/мин, $t_{\text{R, пик 1}}=7,7$ мин, $t_{\text{R, пик 2}}=10,2$ мин). Пик 1: ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=698,2$; определено 698,2; определено 698,2. Пик 2: ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=698,2$; определено 698,2.

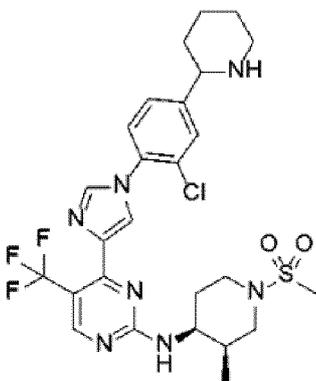
Стадия 4: 4-(1-(2-Хлор-4-(пиперидин-2-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



пик 1

Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 275, с использованием *трет*-бутил 2-(3-хлор-4-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (*пример 277 на стадии 3, тик 1*) вместо *трет*-бутил (1-(3-хлор-4-(4-(2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-1-ил)фенил)этил)(метил)карбамата в качестве исходного соединения на стадии 3. ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{32}ClF_3N_7O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=598,2$; определено: 598,2.

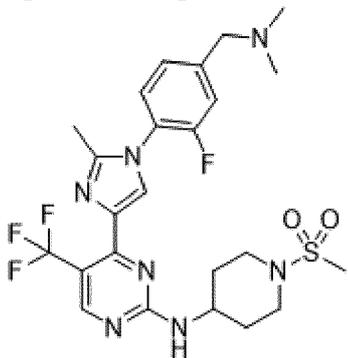
Пример 278. 4-(1-(2-Хлор-4-(пиперидин-2-ил)фенил)-1*H*-имидазол-4-ил)-*N*-(((3*R*,4*S*)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



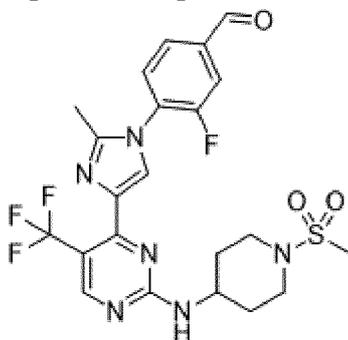
пик 2

Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 276, с использованием *трет*-бутил 2-(3-хлор-4-(4-(2-(((3*R*,4*S*)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-1-ил)фенил)пиперидин-1-карбоксилата (*пример 277 на стадии 3, тик 2*) вместо *трет*-бутил-(1-(3-хлор-4-(4-(2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-1-ил)фенил)этил)(метил)карбамата в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{32}ClF_3N_7O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=598,2$; определено 598,2.

Пример 279. 4-(1-(4-((Диметиламино)метил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Стадия 1: 3-Фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензальдегид



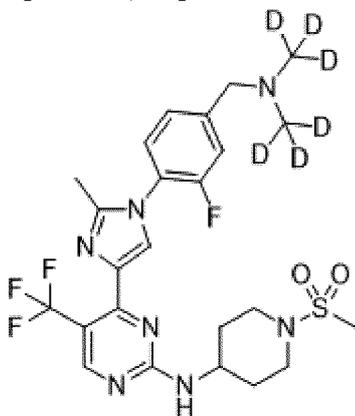
Во флаконе с мешалкой смесь 4-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 38*, 200 мг, 0,50 ммоль), 3,4-дифторбензальдегида (0,27 мл, 2,5 ммоль), карбоната цезия (1,6 г, 5,0 ммоль) и MeCN (10 мл) продували N₂, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. После фильтрации полученной смеси фильтрат очищали колоночной флэш-хроматографией (Agela Flash Column Silica-CS (40 г), элюирование градиентом от 0 до 10% CH₂Cl₂/метанол) с получением целевого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₂₂H₂₃F₄N₆O₃S (M+H)⁺: m/z=527,1; определено: 527,3.

Стадия 2: 4-(1-(4-((Диметиламино)метил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

В сосуде с мешалкой смесь 3-фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензальдегида (0,23 г, 0,44 ммоль), диметиламина (2 М в ТГФ, 2,0 мл, 4,0 ммоль), триэтиламина (0,20 мл, 1,4 ммоль), уксусной кислоты (0,20 мл, 3,5 ммоль), ТГФ (10 мл) и MeOH (10 мл) перемешивали при 70 °С в течение 1 часа. К полученному раствору при комнатной температуре добавляли NaBH₃CN (200 мг, 3,2 ммоль). Смесь нагревали при 60 °С в течение 30 минут, и затем раствор концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонок XBridge,

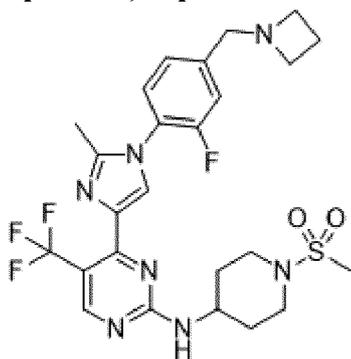
элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% NH₄OH, при скорости потока 60 мл/мин). Затем фракции, содержащие целевой продукт, концентрировали, и полученный материал растворяли в ацетонитриле и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆, ротамеры 1:1) δ 9,95 (уш.с, 1H), 8,63 (с, 0,5H), 8,58 (с, 0,5H), 8,01 (с, 0,5H), 7,95-7,85 (м, 1H), 7,85-7,73 (м, 1,5H), 7,69 (д, J=10,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,08-3,91 (м, 1H), 3,59-3,43 (м, 2H), 2,95-2,82 (м, 5H), 2,79 (с, 6H), 2,27 (с, 3H), 2,00-1,88 (м, 2H), 1,64-1,51 (м, 2H). ЖХ-МС рассчитана для C₂₄H₃₀F₄N₇O₂S (M+H)⁺: m/z=556,2; определено: 556,2.

Пример 280. 4-(1-(4-((Бис(метил-d₃)амино)метил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 279, с использованием диметил-d₆-амин гидрохлорида вместо диметиламина (2 М в ТГФ) в качестве исходного соединения. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆, ротамеры 1:1) δ 9,82 (уш.с, 1H), 8,63 (с, 0,5H), 8,57 (с, 0,5H), 8,02 (с, 0,5H), 7,93-7,86 (м, 1H), 7,85-7,75 (м, 1,5H), 7,69 (д, J=10,7 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,07-3,90 (м, 1H), 3,59-3,44 (м, 2H), 2,94-2,79 (м, 5H), 2,26 (с, 3H), 2,01-1,89 (м, 2H), 1,64-1,52 (м, 2H). ЖХ-МС рассчитана для C₂₄H₂₄D₆F₄N₇O₂S (M+H)⁺: m/z=562,2; определено: 562,3.

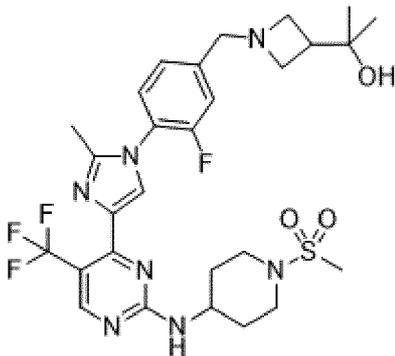
Пример 281. 4-(1-(4-(Азетидин-1-илметил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере

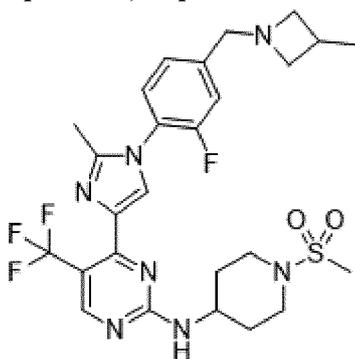
279, с использованием азетидин гидрохлорида вместо диметиламина (2 М в ТГФ) в качестве исходного вещества. ^1H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО- d_6 , ротамеры 1:1) δ 10,4 (уш.с, 1H), 8,63 (с, 0,5H), 8,57 (с, 0,5H), 8,03 (с, 0,5H), 7,95-7,87 (м, 1H), 7,85-7,72 (м, 1,5H), 7,65 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,19-3,91 (м, 5H), 3,58-3,46 (м, 2H), 2,93-2,80 (м, 5H), 2,46-2,29 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,99-1,89 (м, 2H), 1,63-1,53 (м, 2H). ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=568,2$; определено: 568,3.

Пример 282. 2-(1-(3-Фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)азетидин-3-ил)пропан-2-ол



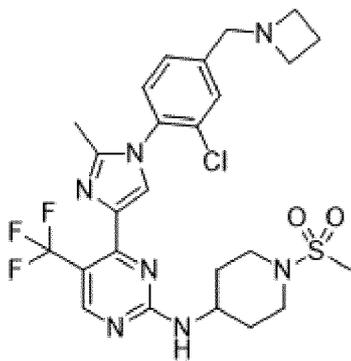
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 279, с использованием 2-(азетидин-3-ил)пропан-2-ол гидрохлорида вместо диметиламина в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{F}_4\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=626,3$; определено 626,3.

Пример 283. 4-(1-(2-Фтор-4-((3-метилазетидин-1-ил)метил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

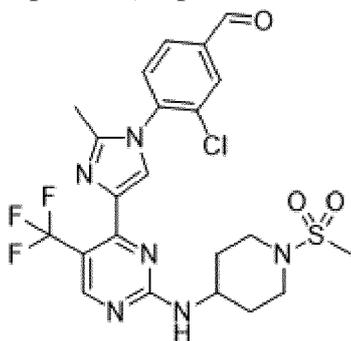


Это соединение было получено в соответствии с процедурами, описанными в примере 279, с использованием 3-метилазетидин гидрохлорида вместо диметиламина в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_4\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=582,2$; определено 582,2.

Пример 284. 4-(1-(4-(Азетидин-1-илметил)-2-хлорфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Стадия 1: 3-Хлор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензальдегид



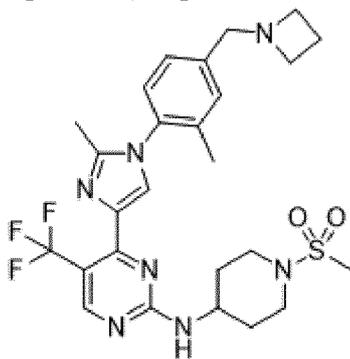
В сосуде с мешалкой смесь 4-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (промежуточное соединение 38, 70 мг, 0,17 ммоль), 3-хлор-4-фторбензальдегида (140 мг, 0,87 ммоль), карбоната цезия (560 мг, 1,7 ммоль) и ацетонитрила (3 мл) продували N_2 , и смесь перемешивали при 70 °С в течение 30 минут. После фильтрации полученной смеси фильтрат очищали колоночной флэш-хроматографией (Agela Flash Column Silica-CS (40 г), элюирование градиентом от 0 до 10% CH_2Cl_2 /метанол) с получением целевого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{22}H_{23}ClF_3N_6O_3S$ (M+H)⁺: m/z=543,1; определено: 543,3.

Стадия 2: 4-(1-(4-(азетидин-1-илметил)-2-хлорфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

В сосуде с мешалкой смесь 3-хлор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензальдегида (80 мг, 0,15 ммоль), азетидин гидрохлорида (160 мг, 1,7 ммоль), триэтиламина (0,40 мл, 2,9 ммоль), уксусной кислоты (0,40 мл, 7,0 ммоль), ТГФ (3 мл) и MeOH (3 мл) перемешивали при 70 °С в течение 1 часа. К полученному раствору при комнатной температуре добавляли $NaBH_3CN$ (200 мг, 3,2 ммоль). Смесь нагревали при 60 °С в течение 30 минут, и затем раствор концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка XBridge, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% NH_4OH , при скорости потока 60 мл/мин). Затем фракции, содержащие целевой продукт, концентрировали, и полученный материал растворяли в ацетонитриле и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости

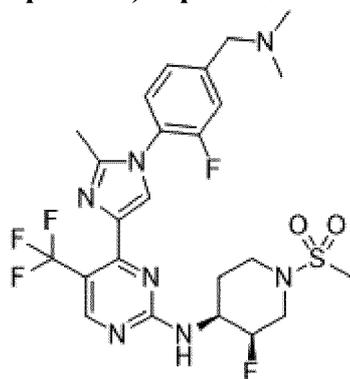
потока 60 мл/мин). ^1H ЯМР (соль ТФУ, 600 МГц, ДМСО- d_6 , ротамеры 1:1) δ 10,4 (с, 1H), 8,63 (с, 0,5H), 8,57 (с, 0,5H), 8,00 (с, 0,5H), 7,94-7,85 (м, 2H), 7,83-7,71 (м, 1,5H), 7,63 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,20-3,91 (м, 5H), 3,58-3,45 (м, 2H), 2,93-2,81 (м, 5H), 2,46-2,29 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,01-1,88 (м, 2H), 1,63-1,51 (м, 2H). ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=584,2$; определено: 584,3.

Пример 285. 4-(1-(4-(Азетидин-1-илметил)-2-метилфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 271, с использованием 4-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина (*промежуточное соединение 38*) и азетидин гидрохлорида вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина (*промежуточное соединение 2*) и диметиламина в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=564,2$; определено 564,3.

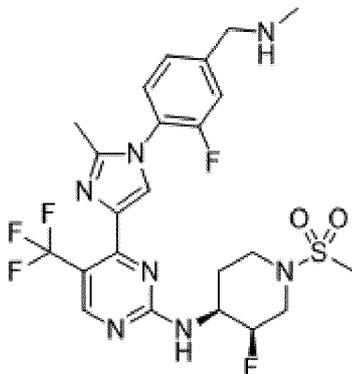
Пример 286. 4-(1-(4-((Диметиламино)метил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 279, с использованием N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина (*промежуточное соединение 39*) вместо 4-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина (*промежуточное соединение 38*) в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_5\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=574,2$;

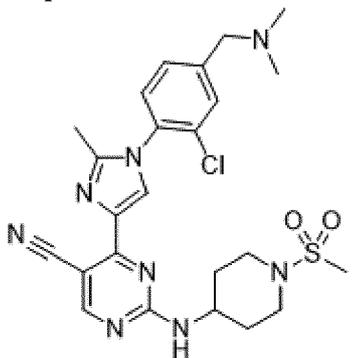
определено 574,2.

Пример 287. N-((3R,4S)-3-Фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1-(2-фтор-4-((метиламино)метил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

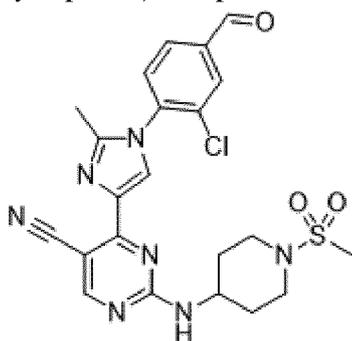


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 279, с использованием N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 39*) и метанамина вместо 4-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 38*) и диметиламина в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{27}F_5N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=560,2$; определено 560,1.

Пример 288. 4-(1-(2-Хлор-4-((диметиламино)метил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил



Стадия 1: 4-(1-(2-Хлор-4-формилфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил

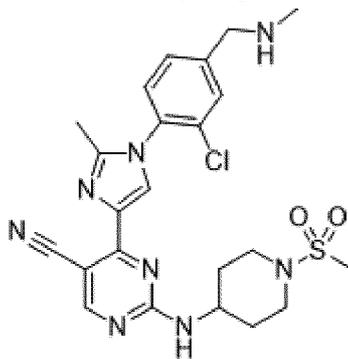


В сосуде с мешалкой смесь 4-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (60,0 мг, 0,166 ммоль), 3-хлор-4-фторбензальдегида (132 мг, 0,830 ммоль), карбоната цезия (540 мг, 1,66 ммоль) и MeCN (3 мл) продували N₂, и смесь перемешивали при 70 °С в течение 30 минут. После фильтрации полученного раствора фильтрат очищали колоночной флэш-хроматографией (Agela Flash Column Silica-CS (40 г), элюирование градиентом от 0 до 10% CH₂Cl₂/метанол) с получением целевого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₂₂H₂₃ClN₇O₃S (M+H)⁺: m/z=500,1; определено: 500,3.

Стадия 2: 4-(1-(2-Хлор-4-((диметиламино)метил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил

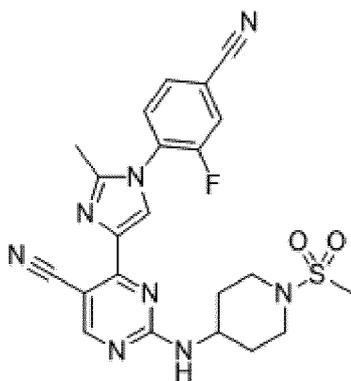
В сосуде с мешалкой смесь 4-(1-(2-хлор-4-формилфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (20 мг, 0,040 ммоль), диметиламина (2 М в ТГФ, 0,42 мл, 0,84 ммоль), триэтиламина (0,10 мл, 0,72 ммоль), уксусной кислоты (0,10 мл, 1,7 ммоль), ТГФ (1 мл) и MeOH (2 мл) перемешивали при 70 °С в течение 1 часа. К полученному раствору при комнатной температуре добавляли NaBH₃CN (200 мг, 3,2 ммоль). Смесь нагревали при 60 °С в течение 30 минут, и затем раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH и очищали препаративной ЖХ-МС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением желаемого продукта. ЖХ-МС рассчитана для C₂₄H₃₀ClN₈O₂S (M+H)⁺: m/z=529,2; определено: 529,2.

Пример 289. 4-(1-(2-Хлор-4-((метиламино)метил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил



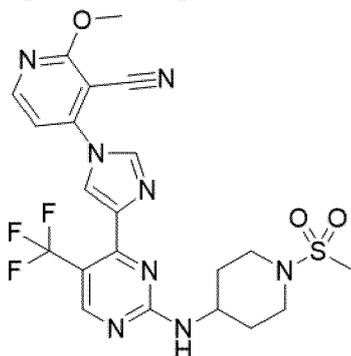
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 288, с использованием метанамина вместо диметиламина в качестве исходного вещества на *стадии 2*. ЖХ-МС рассчитана для C₂₃H₂₈ClN₈O₂S (M+H)⁺: m/z=515,2; определено: 515,1.

Пример 290. 4-(1-(4-Циано-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил



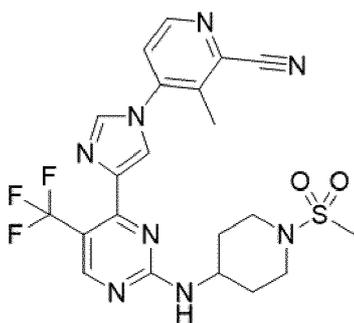
В сосуде с мешалкой смесь 4-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (10 мг, 0,028 ммоль), 3,4-дифторбензонитрила (19,2 мг, 0,138 ммоль), карбоната цезия (90 мг, 0,277 ммоль) и ацетонитрила (3 мл) продували N_2 . После перемешивания смеси при 70 °С в течение 1 часа реакционную смесь фильтровали. Затем фильтрат очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением целевого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{22}H_{22}FN_8O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=481,2$, определено: 481,1.

Пример 291. 2-Метокси-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)никотинитрил



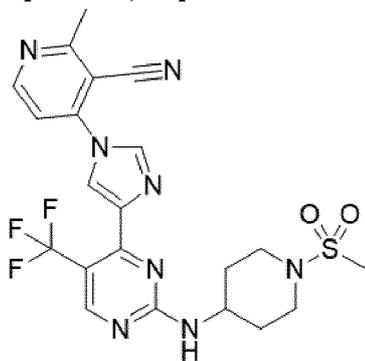
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 1, с использованием 4-хлор-2-метоксиникотинитрила вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{22}F_3N_8O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=523,1$; определено 523,1. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆, ротамеры 1:1) δ 8,69 (с, 0,5H), 8,63 (м, 1,5H), 8,55 (с, 0,5H), 8,45 (с, 1H), 8,30 (с, 0,5H), 8,02 (м, 1H), 7,58 (д, J=5,5 Гц, 0,5H), 7,52 (д, J=5,4 Гц, 0,5H), 4,10 (с, 3H), 4,01 (уш, 1H), 3,56 (д, J=12,2 Гц, 2H), 2,91 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,00 (м, 2H), 1,59 (м, 2H).

Пример 292. 3-Метил-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинитрил



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 1, с использованием 4-хлор-3-метилпиколинонитрила вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{22}F_3N_8O_2S$ (M+H)⁺: m/z=507,2; определено 507,2. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆, ротамеры 1:1) δ 8,79 (м, 1H), 8,68 (с, 0,5H), 8,62 (с, 0,5H), 8,31 (с, 0,5H), 8,23 (с, 1H), 8,10 (с, 0,5H), 7,95 (м, 2H), 4,01 (уш, 1H), 3,55 (м, 2H), 2,89 (м, 5H), 2,47 (с, 3H), 1,97 (м, 2H), 1,60 (м, 2H).

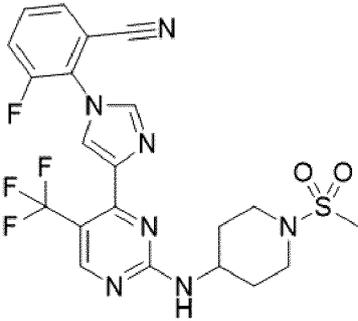
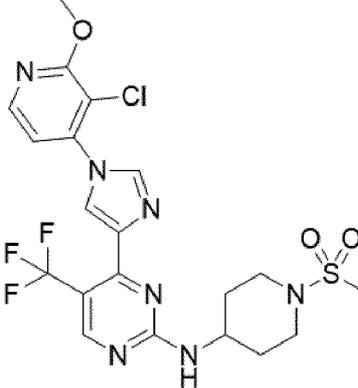
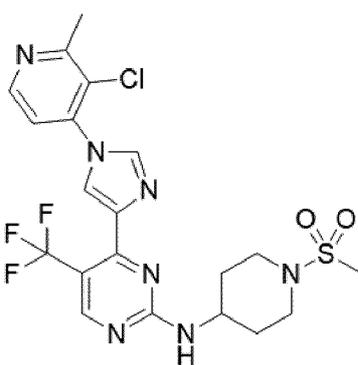
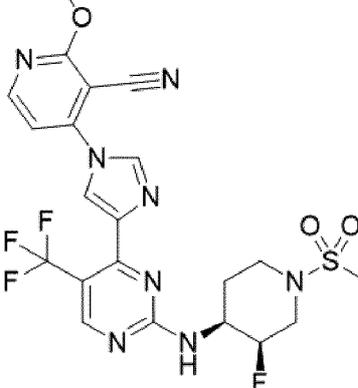
Пример 293. 2-Метил-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрил

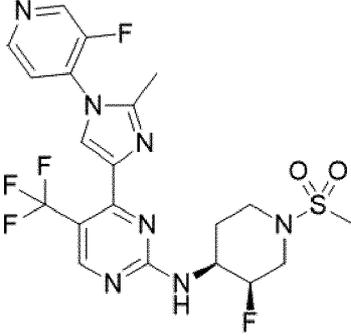
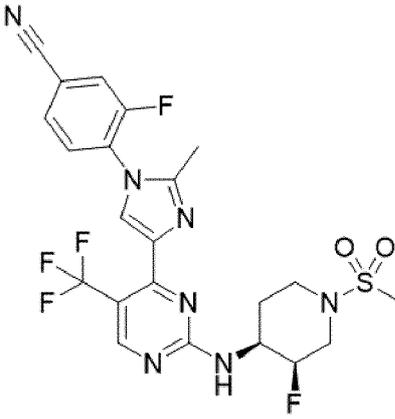


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 1, с использованием 4-хлор-2-метилникотинонитрила вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{22}F_3N_8O_2S$ (M+H)⁺: m/z=507,2; определено 507,2. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆, ротамеры 1:1) δ 8,90 (м, 1H), 8,67 (м, 1H), 8,53 (с, 0,5H), 8,42 (с, 1H), 8,29 (с, 0,5H), 8,02 (м, 1H), 7,77 (м, 1H), 4,02 (уш, 1H), 3,56 (м, 2H), 2,88 (м, 5H), 2,80 (с, 3H), 2,02 (м, 2H), 1,60 (м, 2H).

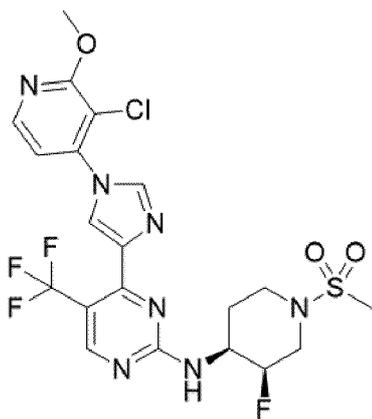
Таблица 24 Соединения в **таблице 24** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 1**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные

294	3-Фтор-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил		ЖХ-МС определено 510,1
295	4-(1-(3-Хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 532,1
296	4-(1-(3-Хлор-2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 516,0
297	4-(4-(2-(((3R,4S)-3-Фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-метоксиникотиннитрил		ЖХ-МС определено 541,1

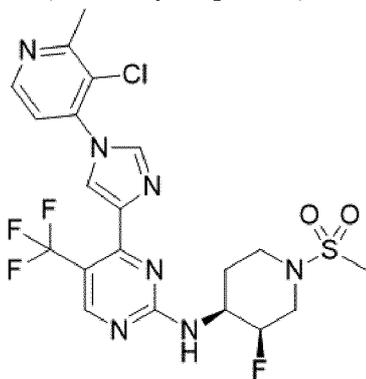
298	N-((3R,4S)-3-Фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1-(3-фторпиридин-4-ил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 518,1
299	3-Фтор-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-метил-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил		ЖХ-МС определено 542,3 ¹ H ЯМР (соль ТФУ, 600 МГц, ДМСО-d ₆ , 1:1 ротамеры) δ 8,66 (с, 0,5H), 8,63 (с, 0,5H), 8,27 (м, 1H), 8,18 (с, 0,5H), 7,99 (м, 3,5H), 4,99 (с, 0,5H), 4,90 (с, 0,5H), 4,21 (м, 1H), 3,83 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,21 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 2,92 (м, 3H), 2,29 (м, 3H), 1,97 (м, 1H), 1,80 (м, 1H)

Пример 300. 4-(1-(3-Хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 1, с использованием N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 17*) вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин и 3,4-дихлор-2-метоксипиридина вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{20}H_{21}ClF_4N_7O_3S$ (M+H)⁺: m/z=550,1; определено 550,1. ¹H NMR (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆, ротaмеры 1:1) δ 8,67 (д, J=16,3 Гц, 1H), 8,34 (м, 1,5H), 8,24 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,18 (с, 0,5H), 8,62 (с, 0,5H), 8,07 (м, 1H), 7,38 (м, 1H), 4,95 (м, 1H), 4,21 (м, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,85 (м, 1H), 3,67 (д, J=12,0 Гц, 1H), 3,22 (м, 1H), 3,01 (т, J=11,4 Гц, 1H), 2,92 (с, 3H), 1,98 (м, 1H), 1,81 (м, 1H).

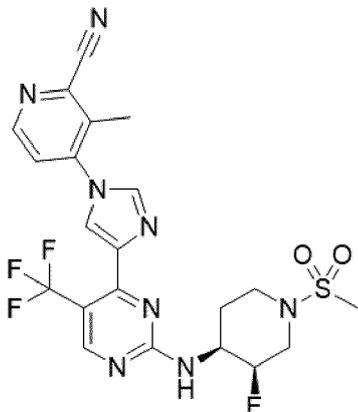
Пример 301. 4-(1-(3-Хлор-2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 1, с использованием N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 17*) вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин и 3,4-дихлор-2-метилпиридин вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитана для $C_{20}H_{21}ClF_4N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=534,1; определено 534,1. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆, ротaмеры 1:1) δ 8,64 (м, 2H), 8,36 (с, 0,5H), 8,22 (т, J=6,9 Гц, 1H), 8,16 (с, 0,5H), 8,07 (м, 1H), 7,63 (м, 1H), 4,96 (м, 1H), 4,23 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,66 (д, J=12,9 Гц, 1H),

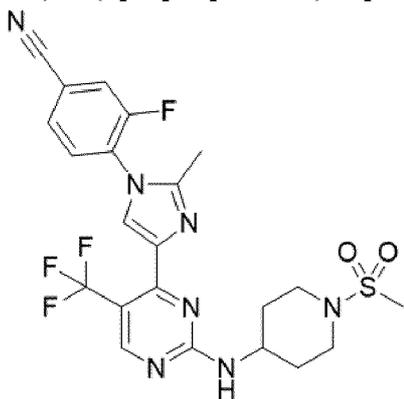
3,22 (м, 1H), 3,01 (т, J=11,5 Гц, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 1,98 (м, 1H), 1,80 (м, 1H).

Пример 302. 4-(4-(2-(((3R,4S)-3-Фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-3-метилпиколинонитрил



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 1, с использованием N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 17*) вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин и 4-хлор-3-метилпиколинонитрила вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитано для $C_{21}H_{21}F_4N_8O_2S$ (M+H)⁺: m/z=525,1; определено 525,2. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆, ротaмеры 1:1) δ 8,80 (м, 1H), 8,68 (м, 1H), 8,36 (с, 0,5H), 8,23 (с, 1H), 8,12 (м, 1H), 8,03 (м, 0,5H), 7,93 (м, 1H), 4,99 (м, 1H), 4,21 (м, 1H), 3,85 (м, 1H), 3,68 (м, 1H), 3,22 (м, 1H), 3,01 (м, 1H), 2,93 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 1,98 (м, 1H), 1,81 (м, 1H).

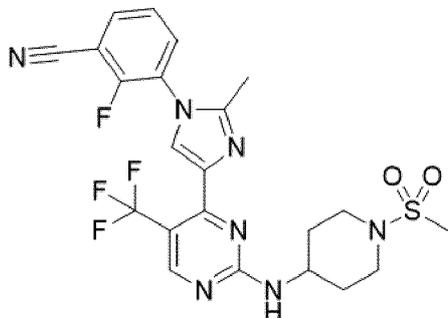
Пример 303. 3-Фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил



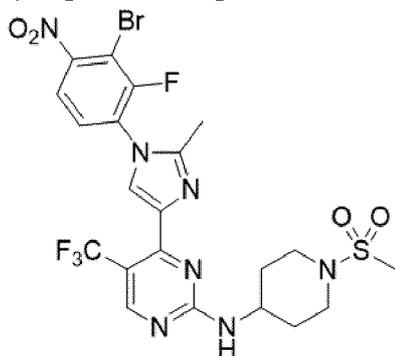
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 1, с использованием 4-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 38*) вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин и 3,4-дифторбензонитрила вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитано для $C_{22}H_{22}F_4N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=524,1; определено 524,1.

^1H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО- d_6 , ротамеры 1:1) δ 8,66 (с, 0,5H), 8,61 (с, 0,5H), 8,27 (м, 1H), 8,14 (с, 0,5H), 7,96 (м, 2,5H), 4,02 (м, 1H), 3,55 (м, 2H), 2,88 (м, 5H), 2,31 (с, 3H), 1,97 (м, 2H), 1,60 (м, 2H).

Пример 304. 2-Фтор-3-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил

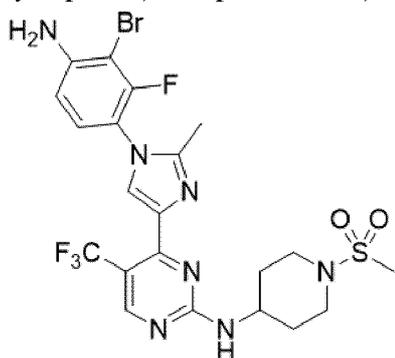


Стадия 1: 4-(1-(3-Бром-2-фтор-4-нитрофенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 1, с использованием 4-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина (*промежуточное соединение 38*) вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина и 2-бром-3,4-дифтор-1-нитробензола вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитано для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrF}_4\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=622,0$; определено 622,0.

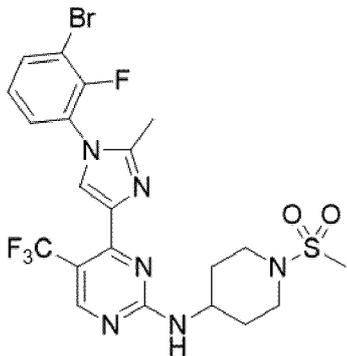
Стадия 2: 4-(1-(4-Амино-3-бром-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Смесь 4-(1-(3-бром-2-фтор-4-нитрофенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-

(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (130 мг, 0,21 ммоль), порошка железа (58,3 мг, 1,04 ммоль), хлорида аммония (112 мг, 2,09 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл), воде (1 мл) и метаноле (2 мл) перемешивали при 55°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры к реакционной смеси добавляли дихлорметан (20 мл), затем фильтровали и промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали и затем очищали колоночной флэш-хроматографией (метанол/дихлорметан) с получением целевого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{23}BrF_4N_7O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=592,1$; определено 592,1.

Стадия 3: 4-(1-(3-Бром-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

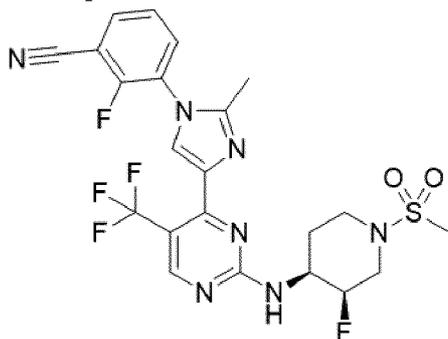


Раствор 4-(1-(4-амино-3-бром-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (100 мг, 0,17 ммоль) и *трет*-бутилнитрита (30,1 мкл, 0,25 ммоль) в ТГФ (3 мл) перемешивали при 65 °С в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали, а затем очищали колоночной флэш-хроматографией (метанол/дихлорметан) с получением целевого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{22}BrF_4N_6O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=577,1$; определено 576,9.

Стадия 4: 2-Фтор-3-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил

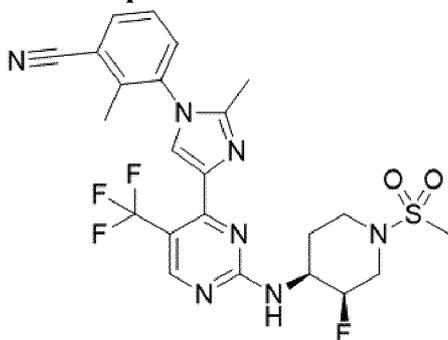
Смесь 4-(1-(3-бром-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (163 мг, 0,282 ммоль), $Zn(CN)_2$ (66,3 мг, 0,565 ммоль) и *t*BuXPhos Pd G3 (44,8 мг, 0,056 ммоль) в ДМФ (4 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры полученную смесь разбавляли ацетонитрилом и фильтровали. Раствор, содержащий целевой продукт, затем очищали с помощью препаративной ЖХ-МС (колонок Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин) с получением целевого продукта. ЖХ-МС рассчитана для $C_{22}H_{22}F_4N_7O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=524,1$; определено 524,1. 1H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО- d_6 , ротамеры 1:1) δ 8,63 (м, 1H), 8,12 (м, 2,5H), 7,94 (м, 1,5H), 7,63 (м, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,54 (м, 2H), 2,87 (м, 5H), 2,30 (с, 3H), 1,96 (м, 2H), 1,60 (м, 2H).

Пример 305. 2-Фтор-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-метил-1H-имидазол-1-

ил)бензонитрил

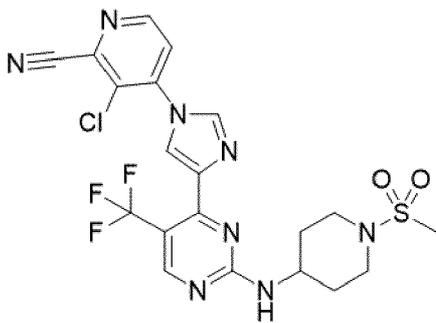
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 304, с использованием N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 39*) вместо 4-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{22}H_{21}F_5N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=542,1; определено 542,1. ¹H NMR (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆, ротамеры 4:6) δ 8,66 (м, 1H), 8,30-7,90 (м, 4H), 7,65 (м, 1H), 4,95 (д, J=48,8 Гц, 1H), 4,22 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,66 (д, J=12,5 Гц, 1H), 3,21 (м, 1H), 3,01 (т, J=12,0 Гц, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,96 (м, 1H), 1,80 (м, 1H).

Пример 306. 3-(4-(2-(((3R,4S)-3-Фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-метил-1H-имидазол-1-ил)-2-метилбензонитрил

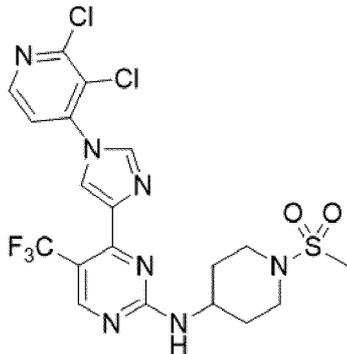


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 42, с использованием N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 39*) вместо N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитано для $C_{23}H_{24}F_4N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=538,2; определено 538,1. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆, ротамеры 1:1) δ 8,66 (м, 1H), 8,13 (с, 0,5H), 8,03 (м, 2H), 7,85 (м, 1,5H), 7,64 (м, 1H), 4,95 (м, 1H), 4,22 (м, 1H), 3,82 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,21 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 2,92 (д, J=6,9 Гц, 3H), 2,20 (м, 6H), 1,96 (м, 1H), 1,80 (м, 1H).

Пример 307. 3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрил



Стадия 1: 4-(1-(2,3-Дихлорпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

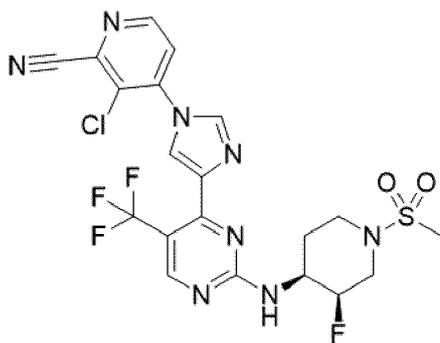


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 1, с использованием 2,3,4-трихлорпиридина вместо 3-хлор-4-фторбензонитрила в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{19}H_{19}Cl_2F_3N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=536,1$; определено 536,0.

Стадия 2: 3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинитрил

Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 304, стадия 4, с использованием 4-(1-(2,3-дихлорпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин вместо 4-(1-(3-бром-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{20}H_{19}ClF_3N_8O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=527,1$; определено 527,0. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆, ротамеры 1:1) δ 8,90 (м, 1H), 8,69 (с, 0,5H), 8,63 (с, 0,5H), 8,36 (с, 0,5H), 8,28 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,18 (м, 1,5H), 8,13 (м, 1H), 8,00 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,01 (уш, 1H), 3,56 (уш, 2H), 2,89 (м, 5H), 1,98 (уш, 2H), 1,61 (уш, 2H).

Пример 308. 3-Хлор-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинитрил

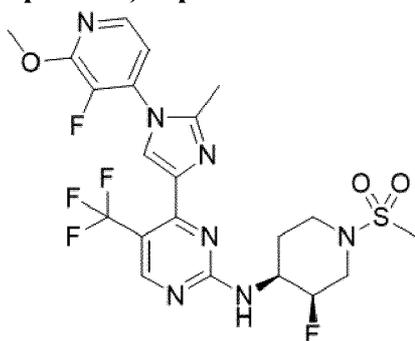


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 307, с использованием N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 17*) вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{20}H_{18}ClF_4N_8O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=545,1$; определено 545,1. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆, ротaмеры 1:1) δ 8,91 (м, 1H), 8,69 (м, 1H), 8,41 (с, 0,5H), 8,29 (с, 1H), 8,24 (с, 0,5H), 8,16 (м, 2H), 8,08 (м, 1H), 4,98 (м, 1H), 4,21 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 3,67 (м, 1H), 3,23 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 2,93 (с, 3H), 1,98 (м, 1H), 1,81 (м, 1H).

Таблица 25. Соединения в **таблице 25** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 307**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
309	3-Фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинитрил		ЖХ-МС определено 525,1
310	3-Фтор-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-метил-1H-имидазол-1-ил)пиколинитрил		ЖХ-МС определено 543,0

Пример 311. N-((3R,4S)-3-Фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1-(3-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 39, с использованием N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина (*промежуточное соединение 39*) вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина и 2,3,4-трифторпиридина вместо 6-хлор-3-фторпиколинонитрила в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{23}F_5N_7O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=548,2$; определено 548,1. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆, ротамеры 1:1) δ 8,66 (м, 1H), 8,18 (м, 2H), 8,06 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,37 (м, 1H), 4,99 (с, 0,5H), 4,91 (с, 0,5H), 4,21 (м, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,83 (м, 1H), 3,66 (м, 1H), 3,21 (м, 1H), 3,01 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,97 (м, 1H), 1,80 (м, 1H).

Таблица 26. Соединения в **таблице 26** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 42**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
312	4-(1-(2-Метокси-3-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 512,0

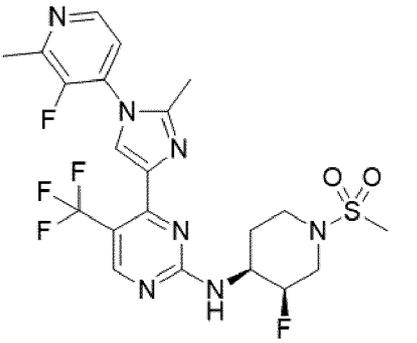
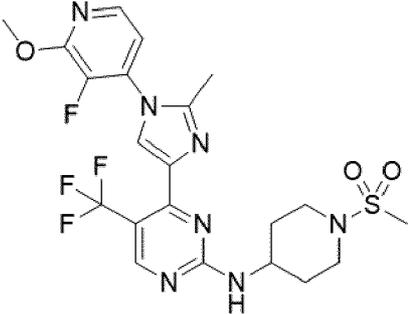
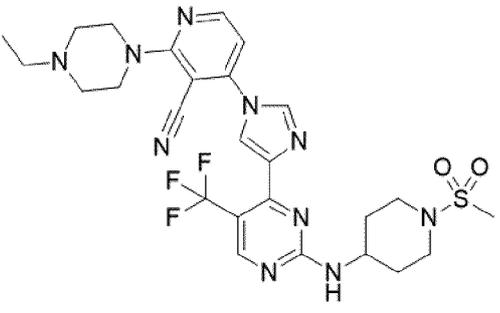
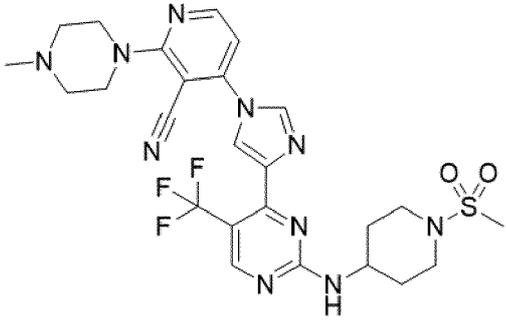
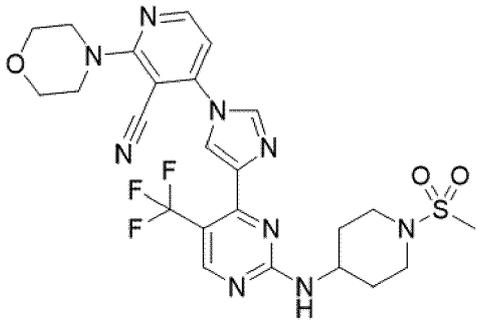
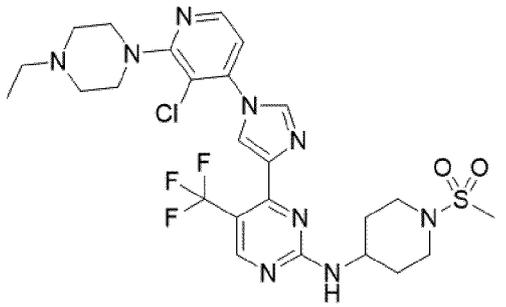
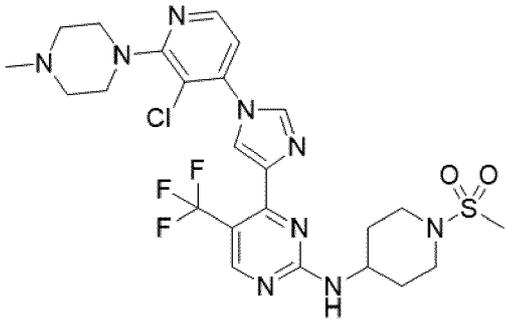
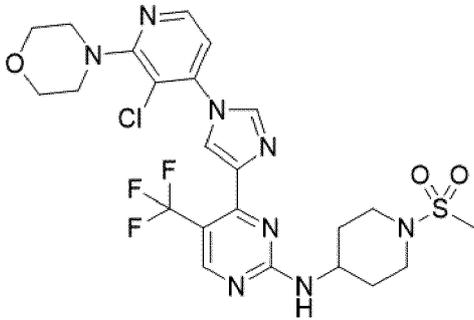
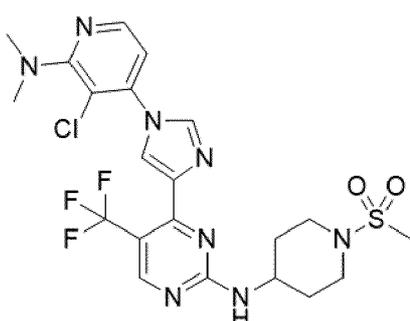
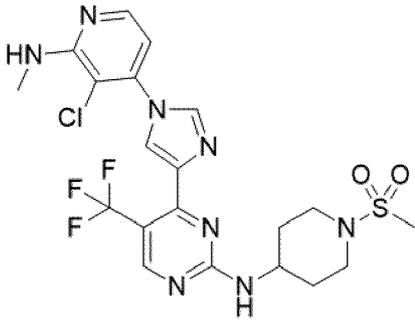
313	N-((3R,4S)-3-Фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1-(3-фтор-2-метилпиридин-4-ил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 532,1
-----	--	--	------------------------------

Таблица 27. Соединения в **таблице 27** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 39** с использованием соответствующих исходных материалов.

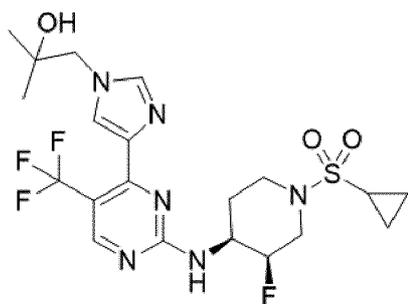
Пример	Название	Структура	Аналитические данные
314	4-(1-(3-Фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 530,2
315	2-(4-Этилпиперазин-1-ил)-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)никотинитрил		ЖХ-МС определено 605,3

316	2-(4-Метилпиперазин-1-ил)-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)нитрил		ЖХ-МС определено 591,2
317	4-(4-(2-((1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-морфолинонитрилонитрил		ЖХ-МС определено 578,2
318	4-(1-(3-Хлор-2-(4-этилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 614,1

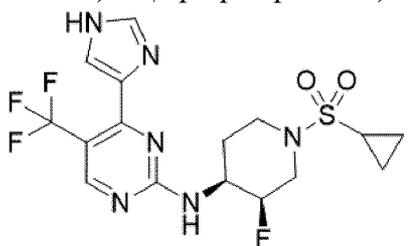
319	4-(1-(3-Хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 600,2
320	4-(1-(3-Хлор-2-морфолинопиридин-4-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 587,2
321	4-(1-(3-Хлор-2-(диметиламино)пиридин-4-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 545,1

322	4-(1-(3-Хлор-2-(метиламино)пириндин-4-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 531,1
-----	---	--	------------------------------

Пример 323. 1-(4-(2-(((3R,4S)-1-(Циклопропилсульфонил)-3-фторпиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



Стадия 1: N-(((3R,4S)-1-(Циклопропилсульфонил)-3-фторпиперидин-4-ил)-4-(1Н-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



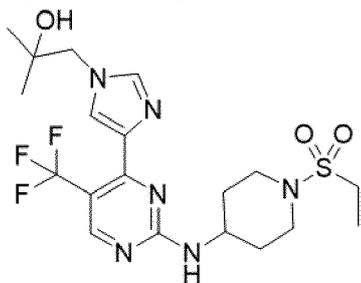
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для промежуточного соединения 17, с использованием циклопропансульфонилхлорида вместо метансульфонилхлорида в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{16}H_{19}F_4N_6O_2S$ (M+H)⁺: m/z=435,1; определено 435,1.

Пример 2. 1-(4-(2-(((3R,4S)-1-(Циклопропилсульфонил)-3-фторпиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол

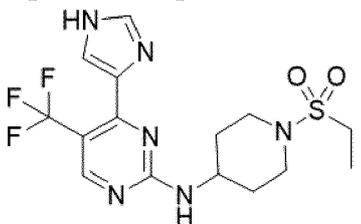
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 21, с использованием N-(((3R,4S)-1-(циклопропилсульфонил)-3-фторпиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин) вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин и 2,2-диметилоксирана вместо 1,1-дифтор-2-йодэтана в качестве исходного соединения. ЖХ-

МС рассчитана для $C_{20}H_{27}F_4N_6O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=507,2$; определено 507,2. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆, ротaмеры 1:1) δ 8,69 (м, 1H), 8,34 (уш, 0,5H), 8,19 (уш, 0,5H), 8,04 (м, 1,5H), 7,92 (с, 0,5H), 4,97 (м, 1H), 4,30 (м, 1H), 4,15 (с, 1H), 4,05 (с, 1H), 3,91 (уш, 1H), 3,71 (м, 1H), 3,26 (м, 1H), 3,07 (м, 1H), 2,62 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,81 (уш, 1H), 1,12 (с, 3H), 1,09 (с, 3H), 1,00 (м, 4H).

Пример 324. 1-(4-(2-((1-(Этилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол



Стадия 1: N-(1-(Этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



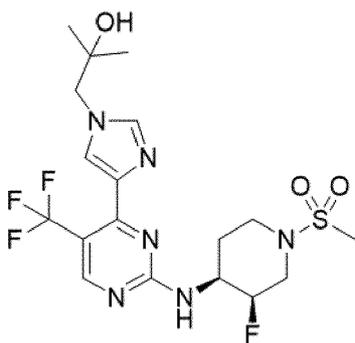
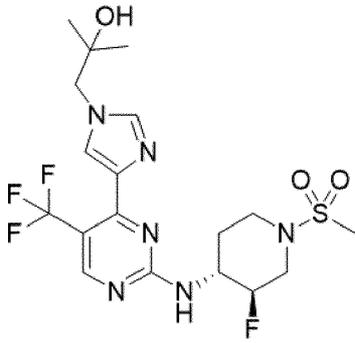
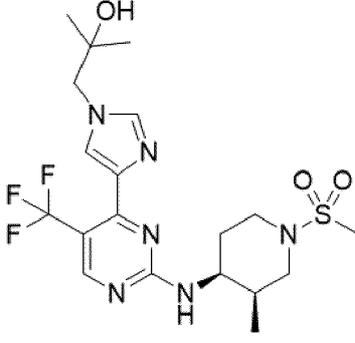
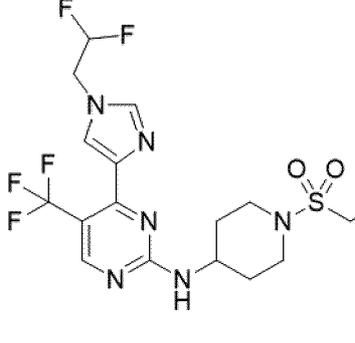
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для промежуточного соединения 2, с использованием этансульфонилхлорида вместо метансульфонилхлорида в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{15}H_{20}F_3N_6O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=405,1$; определено 405,1.

Стадия 2: 1-(4-(2-((1-(Этилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол

Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 21, с использованием N-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина вместо 4-(1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина и 2,2-диметилоксирана вместо 1,1-дифтор-2-йодэтана в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{19}H_{28}F_3N_6O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=477,2$; определено 477,3. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆, ротaмеры 1:1) δ 8,65 (уш, 2H), 8,18 (уш, 0,5H), 8,01 (м, 1H), 7,88 (с, 0,5H), 4,11 (м, 3H), 3,62 (д, $J=12,2$ Гц, 2H), 3,07 (м 2H), 2,98 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,23 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,09 (с, 3H).

Таблица 28 Соединения в **таблице 28** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 21**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические
--------	----------	-----------	---------------

			данные
325	1-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол		ЖХ-МС определено 481,2
326	1-(4-(2-(((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол		ЖХ-МС определено 481,2
327	2-Метил-1-(4-(2-(((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пропан-2-ол		ЖХ-МС определено 477,2
328	4-(1-(2,2-Дихлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 469,0

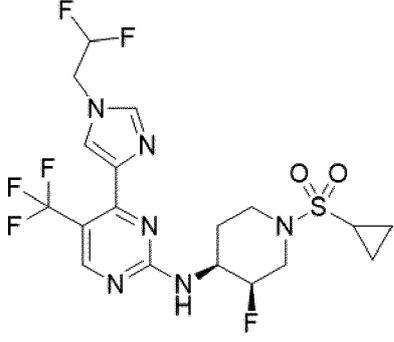
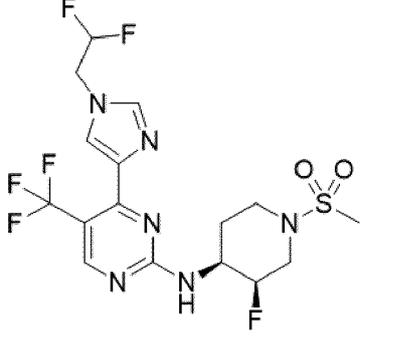
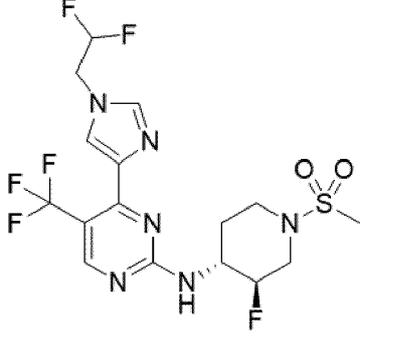
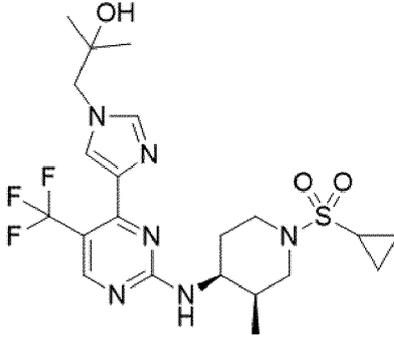
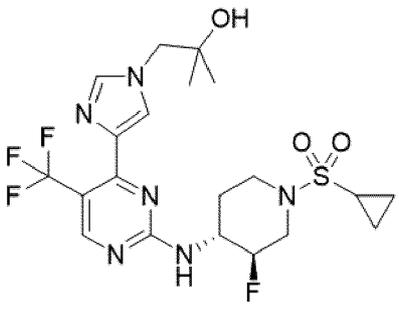
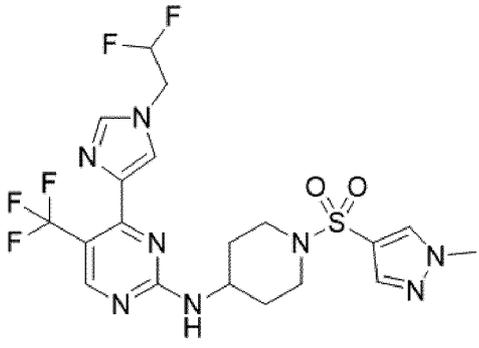
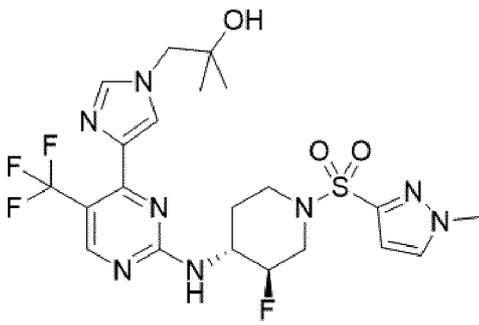
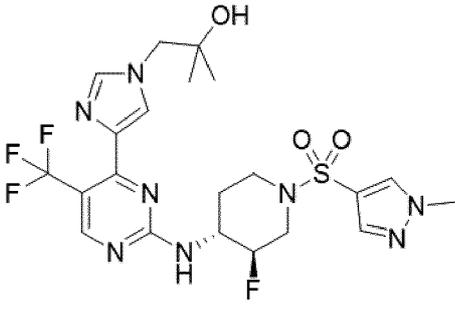
329	N-((3R,4S)-1-(Циклопропилсульфонил)-3-фторпиперидин-4-ил)-4-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 499,0
330	4-(1-(2,2-Дифторэтил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 473,0
331	4-(1-(2,2-Дифторэтил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 473,0
332	1-(4-(2-(((3R,4S)-1-(Циклопропилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол		ЖХ-МС определено 503,1

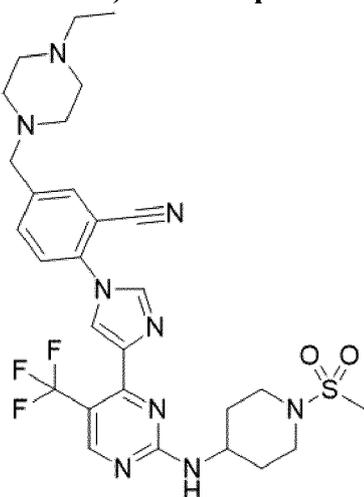
Таблица 29 Соединения в таблице 29 получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в примере 87 с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
--------	----------	-----------	----------------------

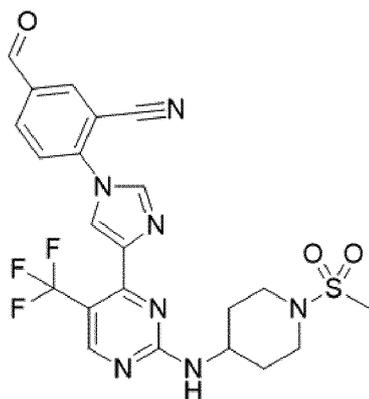
333	1-(4-(2-(((3R,4R)-1-(Циклопропилсульфонил)-3-фторпиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол		ЖХ-МС определено 507,2
334	4-(1-(2,2-Дифторэтил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 521,1
335	1-(4-(2-(((3R,4R)-3-Фтор-1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ол		ЖХ-МС определено 547,2
336	1-(4-(2-(((3R,4R)-3-Фтор-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-		ЖХ-МС определено 547,1

	метилпропан-2-ол		
337	4-(1-(2,2-Дифторэтил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 535,1
338	2-Метил-1-(4-(2-((1-(пиридин-2-илсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пропан-2-ол		ЖХ-МС определено 526,1

Пример 339. 5-((4-Этилпиперазин-1-ил)метил)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил



Стадия 1: 5-Формил-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил

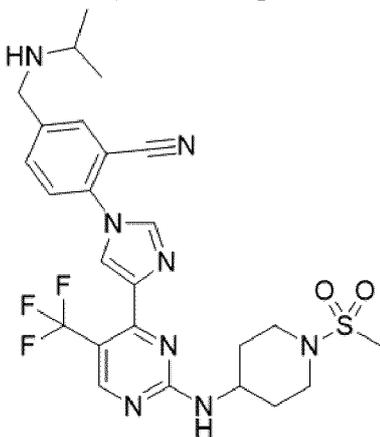


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 250, стадия 1, с использованием в качестве исходного вещества 2-фтор-5-формилбензонитрила вместо 4-фтор-3-(трифторметил)бензальдегида. ЖХ-МС рассчитана для $C_{22}H_{21}F_3N_7O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=520,1$; определено 520,1.

Стадия 2: 5-((4-Этилтиперазин-1-ил)метил)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил

Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 175, с использованием 5-формил-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила вместо 3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензальдегида и 1-этилпиперазина вместо диметиламина в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{28}H_{35}F_3N_9O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=618,3$; определено 618,3. ¹H ЯМР (соль ТФУ, 500 МГц, ДМСО-d₆, ротамеры 1:1) δ 8,69 (с, 0,5H), 8,63 (с, 0,5H), 8,41 (с, 0,5H), 8,28 (с, 1H), 8,16 (с, 0,5H), 8,06 (с, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,86 (уш, 1,5H), 7,81 (м, 0,5H), 4,02 (уш, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,56 (уш, 2H), 3,48 (д, J=11,7 Гц, 2H), 3,15 (д, J=7,1 Гц, 2H), 2,96 (м, 6H), 2,87 (с, 3H), 2,43 (м, 2H), 2,01 (м, 2H), 1,60 (м, 2H), 1,22 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 340. 5-((Изопропиламино)метил)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил

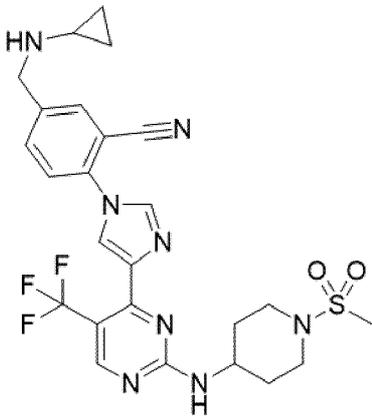
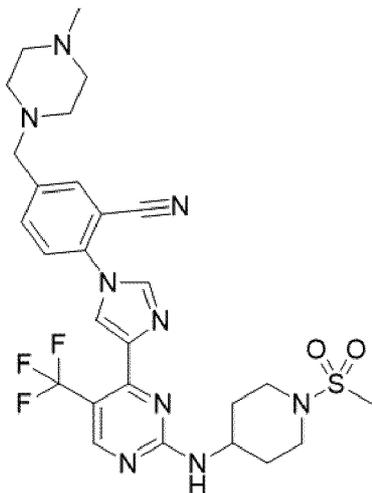
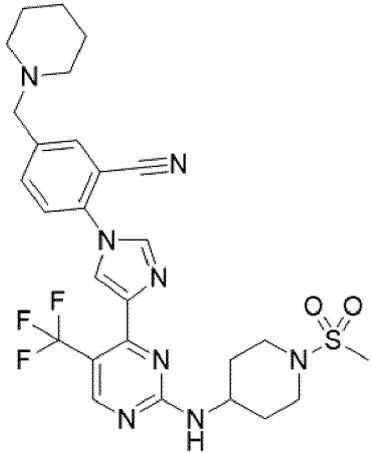


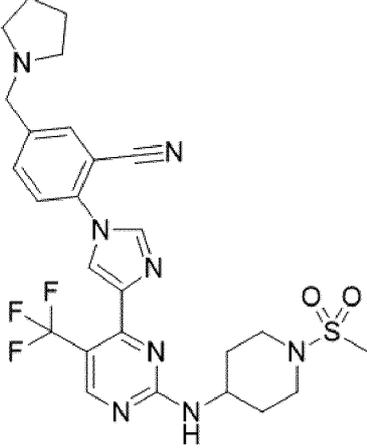
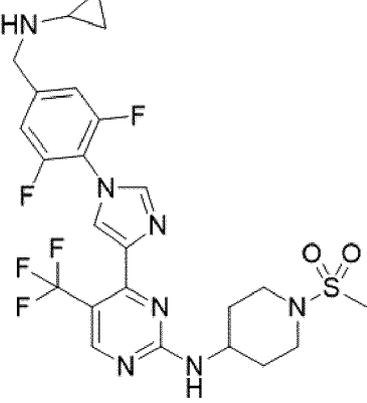
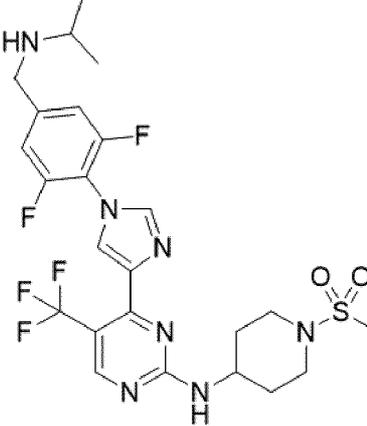
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере

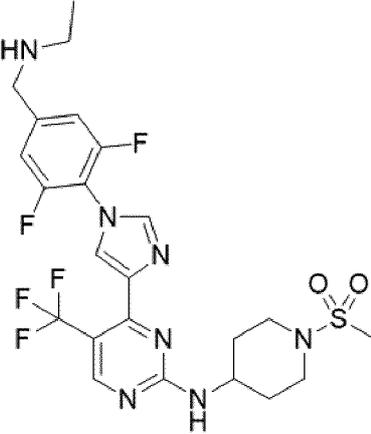
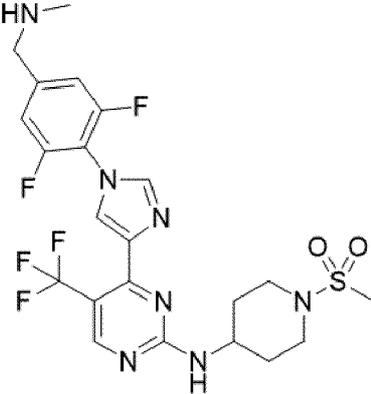
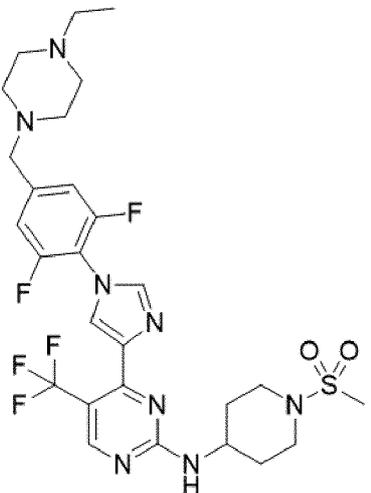
339, с использованием пропан-2-амина вместо 1-этилпиперазина в качестве исходного вещества. ЖХМС рассчитана для $C_{25}H_{30}F_3N_8O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=563,2$; найдено: 563,1, ¹H ЯМР (соль ТФУ, 600 МГц, ДМСО-d₆, 1:1 ротамеры) δ 8,83 (с, 1H), 8,69 (с, 0,5H), 8,64 (с, 0,5H), 8,45 (с, 0,5H), 8,34 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,21 (с, 0,5H), 7,98 (м, 3H), 4,33 (с, 2H), 4,02 (шир, 1H), 3,56 (шир, 2H), 3,37 (м, 1H), 2,90 (м, 2H), 2,87 (с, 3H), 1,99 (м, 2H), 1,61 (м, 2H), 1,31 (д, J=6,5 Гц, 6H).

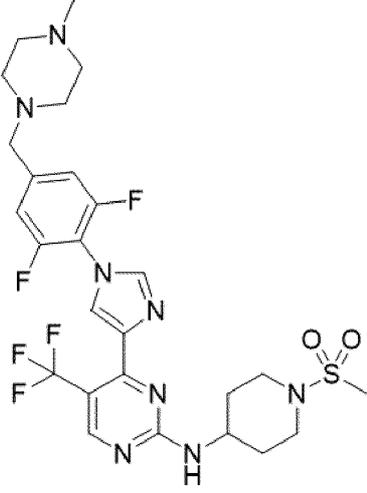
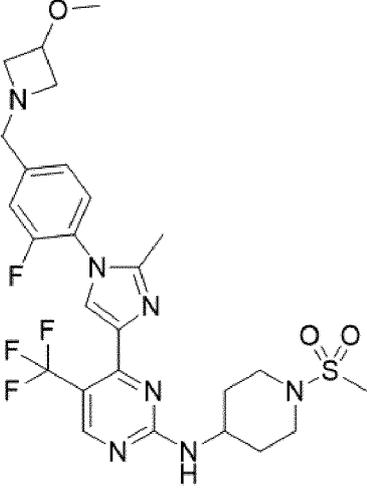
Таблица 30. Соединения в **таблице 30** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 175** с использованием соответствующих исходных материалов.

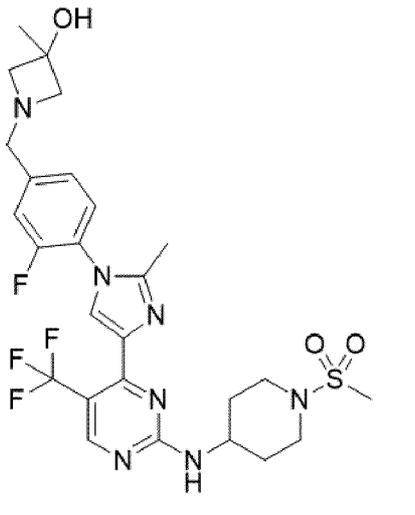
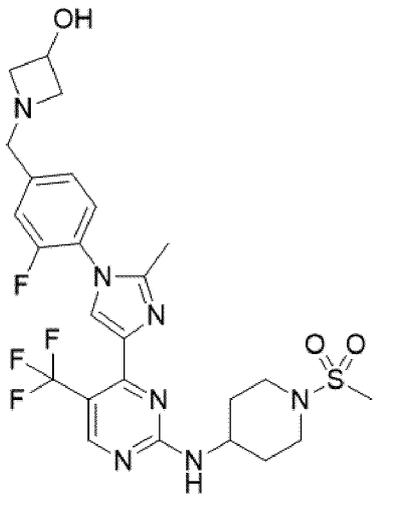
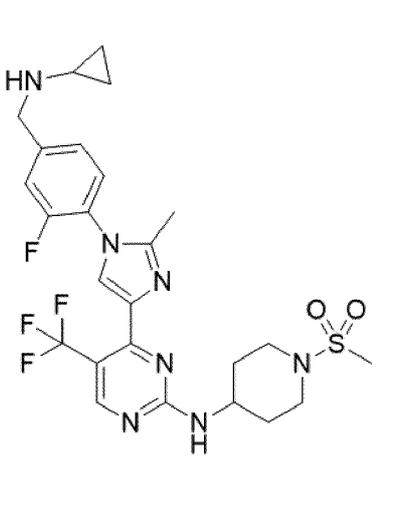
Пример	Название	Структура	Аналитические данные
341	5-((Этиламино)метил)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил		ЖХ-МС определено 549,0 ¹ H ЯМР (соль ТФУ, 600 МГц, ДМСО-d ₆ , 1:1 ротамеры) δ 8,90 (шир, 1H), 8,69 (с, 0,5H), 8,63 (с, 0,5H), 8,45 (с, 0,5H), 8,33 (с, 1H), 8,22 (шир, 1,5H), 7,96 (м, 3H), 4,31 (м, 2H), 4,02 (м, 1H), 3,56 (м, 2H), 3,02 (м, 2H), 2,90 (м, 5H), 2,00 (м, 2H), 1,61 (м, 2H), 1,24 (т, J=7,2 Гц, 3H)
342	(R)-5-((3-Гидроксипирролидин-1-ил)метил)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил		ЖХ-МС определено 591,1

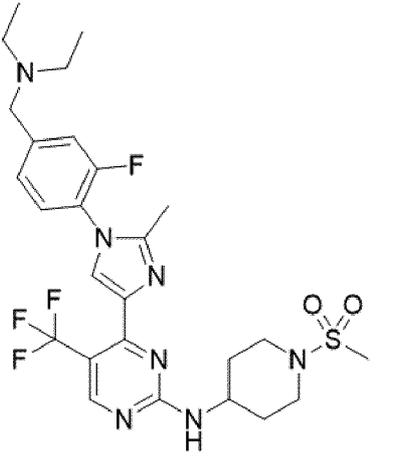
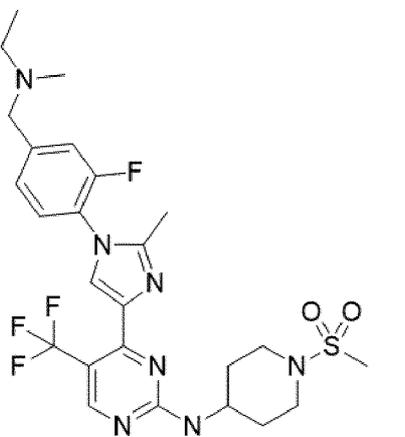
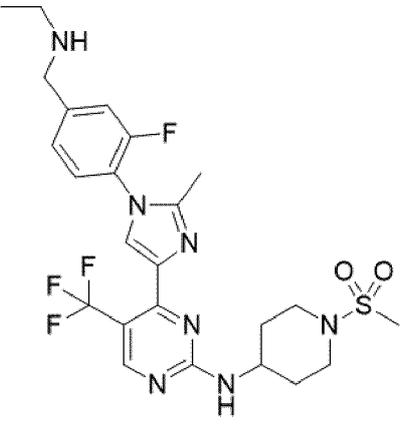
	ил)бензонитрил		
343	5- (Циклопропиламин о)метил)-2-(4-(2-((1- (метилсульфонил)пи перидин-4- ил)амино)-5- (трифторметил)пири мидин-4-ил)-1Н- имидазол-1- ил)бензонитрил		ЖХ-МС определено 561,1
344	5-((4- Метилпиперазин-1- ил)метил)-2-(4-(2- ((1- (метилсульфонил)пи перидин-4- ил)амино)-5- (трифторметил)пири мидин-4-ил)-1Н- имидазол-1- ил)бензонитрил		ЖХ-МС определено 604,1
345	2-(4-(2-((1- (Метилсульфонил)п иперидин-4- ил)амино)-5- (трифторметил)пири мидин-4-ил)-1Н- имидазол-1-ил)-5- (пиперидин-1- илметил)бензонитри л		ЖХ-МС определено 589,1

346	2-(4-(2-((1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-5-(пирролидин-1-илметил)бензонитрил		ЖХ-МС определено 575,0
347	4-(1-(4-((Циклопропиламино)метил)-2,6-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 572,0
348	4-(1-(2,6-Дифтор-4-((изопропиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 574,0

349	4-(1-(4-((Этиламино)метил)-2,6-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 560,0 ¹ H ЯМР (соль ТФУ, 600 МГц, ДМСО-d ₆ , 1:1 ротамеры) δ 8,98 (шир, 1H), 8,68 (с, 0,5H), 8,62 (с, 0,5H), 8,22 (с, 0,5H), 8,18 (с, 1H), 8,05 (с, 0,5H), 7,98 (м, 1H), 7,59 (м, 2H), 4,29 (с, 2H), 4,02 (м, 1H), 3,54 (м, 2H), 3,01 (м, 2H), 2,90 (м, 5H), 1,98 (м, 2H), 1,60 (м, 2H), 1,24 (т, J=7,2 Гц, 3H)
350	4-(1-(2,6-Дифтор-4-((метиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 546,0
351	4-(1-(4-((4-Этилпиперазин-1-ил)метил)-2,6-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 629,1 ¹ H ЯМР (соль ТФУ, 600 МГц, ДМСО-d ₆ , 1:1 ротамеры) δ 9,29 (шир, 1H), 8,68 (с, 0,5H), 8,62 (с, 0,5H), 8,21 (с, 0,5H), 8,13 (с, 1H), 8,00 (с, 0,5H), 7,96 (м, 1H), 7,42 (м, 2H), 4,03 (м, 1H), 3,70

			(с, 2H), 3,54 (м, 2H), 3,48 (м, 2H), 3,15 (м, 2H), 3,04 (м, 2H), 2,98 (м, 2H), 2,90 (м, 5H), 2,42 (т, J=12,1 Гц, 2H), 1,98 (м, 2H), 1,59 (м, 2H), 1,23 (т, J=7,3 Гц, 3H)
352	4-(1-(2,6-Дифтор-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 615,0
353	4-(1-(2-Фтор-4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 598,0

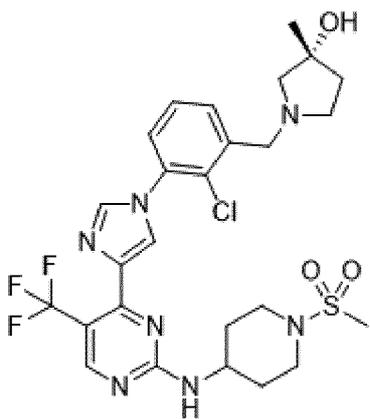
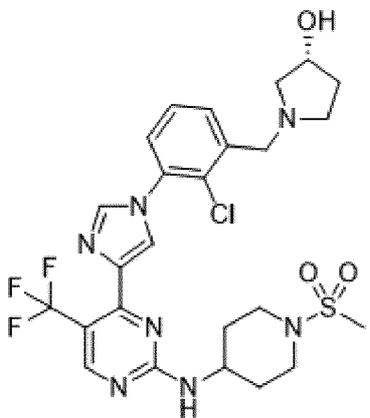
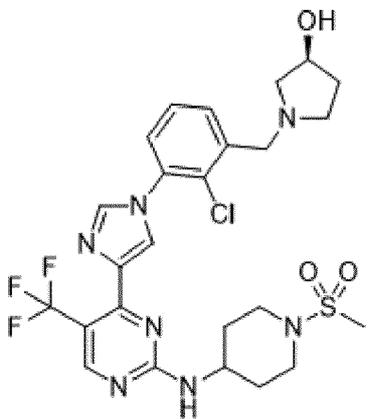
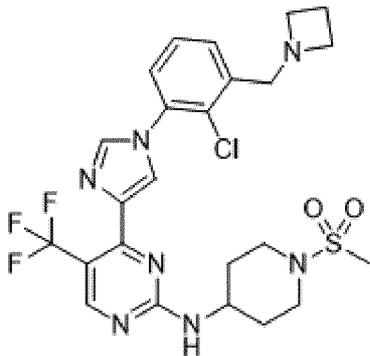
354	1-(3-Фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)-3-метилазетидин-3-ол		ЖХ-МС определено 598,0
355	1-(3-Фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)азетидин-3-ол		ЖХ-МС определено 584,0
356	4-(1-(4-((Циклопропиламино)метил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 568,0

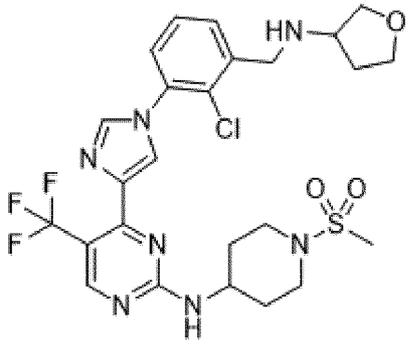
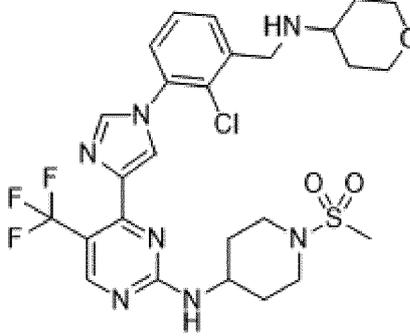
357	4-(1-(4-((Диэтиламино)метил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 584,1
358	4-(1-(4-((Этил(метил)амино)метил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 570,0
359	4-(1-(4-((Этиламино)метил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 556,0 ¹ H ЯМР (соль ТФУ, 600 МГц, ДМСО-d ₆ , 1:1 ротамеры) δ 8,90 (шир, 1H), 8,65 (с, 0,5H), 8,59 (с, 0,5H), 8,02 (с, 0,5H), 7,91 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,80 (м, 1,5H), 7,70 (д, J=10,7 Гц, 1H), 7,54 (шир, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,01 (м, 1H), 3,54 (м, 2H), 3,04 (м, 2H), 2,88 (м, 5H), 2,26 (с, 3H), 1,96 (м, 2H), 1,59 (м, 2H),

			1,24 (т, J=7,2 Гц, 3H)
--	--	--	------------------------

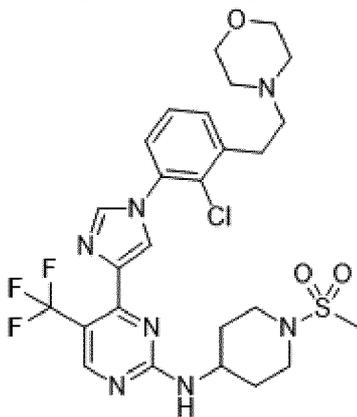
Таблица 31. Соединения в **таблице 31** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 77**, с использованием соответствующего амина в качестве исходного соединения.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
360	4-(1-(2-Хлор-3-((изопропиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 572,3
361	4-(1-(2-Хлор-3-((этиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 558,3
362	1-(2-Хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)-3-метилазетидин-3-ол		ЖХ-МС определено 600,3

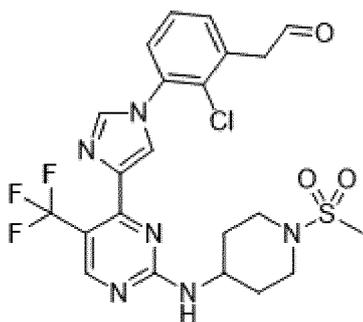
363	(R)-1-(2-Хлор-3-(4-(2- ((1- (метилсульфонил)пипе ридин-4-ил)амино)-5- (трифторметил)пирими дин-4-ил)-1Н- имидазол-1-ил)бензил)- 3-метилпирролидин-3- ол		ЖХ-МС определено 614,2
364	(R)-1-(2-Хлор-3-(4-(2- ((1- (метилсульфонил)пипе ридин-4-ил)амино)-5- (трифторметил)пирими дин-4-ил)-1Н- имидазол-1- ил)бензил)пирролидин- 3-ол		ЖХ-МС определено 600,2
365	(S)-1-(2-Хлор-3-(4-(2- ((1- (метилсульфонил)пипе ридин-4-ил)амино)-5- (трифторметил)пирими дин-4-ил)-1Н- имидазол-1- ил)бензил)пирролидин- 3-ол		ЖХ-МС определено 600,2
366	4-(1-(3-(Азетидин-1- илметил)-2- хлорфенил)-1Н- имидазол-4-ил)-N-(1- (метилсульфонил)пипе ридин-4-ил)-5- (трифторметил)пирими дин-2-амин		ЖХ-МС определено 570,3

367	4-(1-(2-Хлор-3-(((тетрагидрофуран-3-ил)амино)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 600,3
368	4-(1-(2-Хлор-3-(((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 614,4

Пример 369. 4-(1-(2-Хлор-3-(2-морфолиноэтил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Стадия 1: 2-(2-Хлор-3-(4-(2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенил)ацетальдегид



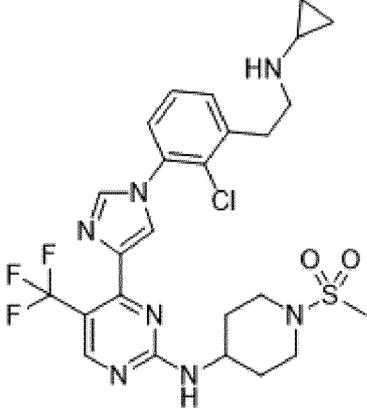
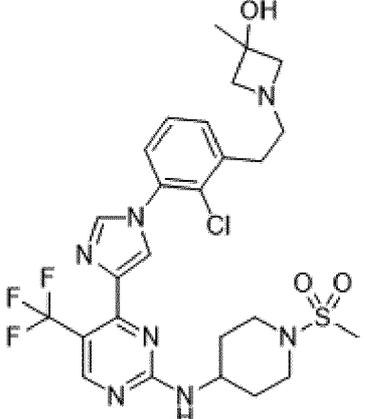
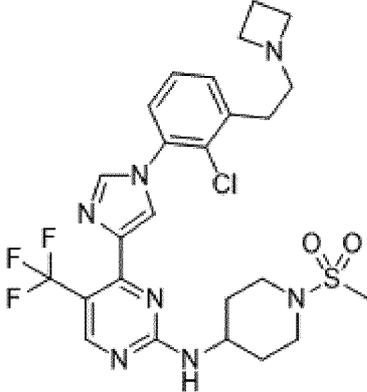
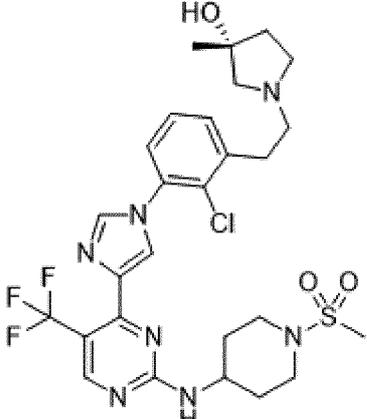
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для промежуточного соединения 35, с использованием 2-аллил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана вместо 4,4,5,5-тетраметил-2-винила-1,3,2-диоксаборолана в качестве исходного материала на стадии 1. ЖХ-МС рассчитана для $C_{22}H_{23}ClF_3N_6O_3S$ (M+H)⁺: m/z=543,1; определено 543,1.

Стадия 2: 4-(1-(2-Хлор-3-(2-морфолиноэтил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

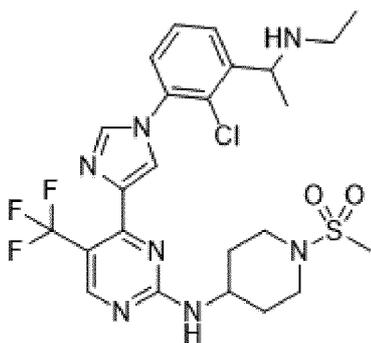
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 77, с использованием 2-(2-хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)ацетальдегида и морфолина вместо 2-хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензальдегида и диметиламина в качестве исходных соединений. ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{32}ClF_3N_7O_3S$ (M+H)⁺: m/z=614,2; определено 614,2.

Таблица 32 Соединения в **таблице 32** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 369**, с использованием соответствующего амина в качестве исходного соединения.

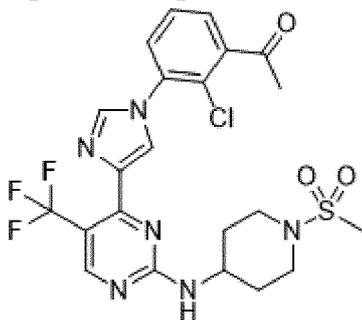
Пример	Название	Структура	Аналитические данные
370	4-(1-(2-Хлор-3-(2-(диметиламино)этил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 572,2

371	4-(1-(2-Хлор-3-(2-(циклопропиламино)этил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 584,2
372	1-(2-Хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенетил)-3-метилазетидин-3-ол		ЖХ-МС определено 614,3
373	4-(1-(3-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-хлорфенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 584,3
374	(R)-1-(2-Хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенетил)-3-метилпирролидин-3-ол		ЖХ-МС определено 628,3

Пример 375. 4-(1-(2-Хлор-3-(1-(этиламино)этил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Стадия 1: 1-(2-Хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)этан-1-он



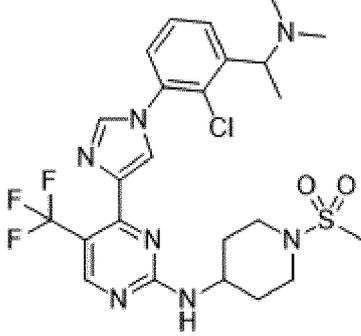
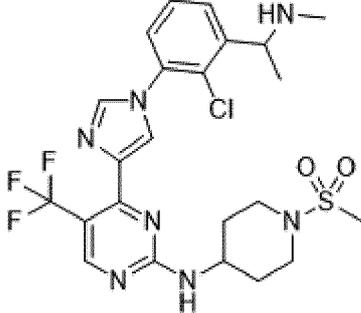
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в промежуточном соединении 35, с использованием 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана вместо 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана в качестве исходного соединения на стадии 1. ЖХ-МС рассчитана для $C_{22}H_{23}ClF_3N_6O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=543,1$; определено 543,0.

Стадия 2: 4-(1-(2-Хлор-3-(1-(этиламино)этил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

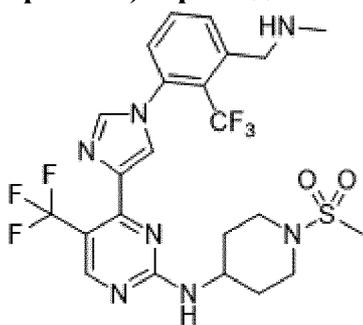
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 175, с использованием 1-(2-хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)этан-1-она и этанамина вместо 3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензальдегида и диметиламина в качестве исходных соединений. ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{30}ClF_3N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=572,2$; определено 572,3.

Таблица 33 Соединения в **таблице 33** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 375**, с использованием соответствующего амина в качестве исходного соединения.

рим ер	Название	Структура	Аналит ические данные

76	4-(1-(2-Хлор-3-(1-(диметиламино)этил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 572,3
77	4-(1-(2-Хлор-3-(1-(метиламино)этил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 558,2

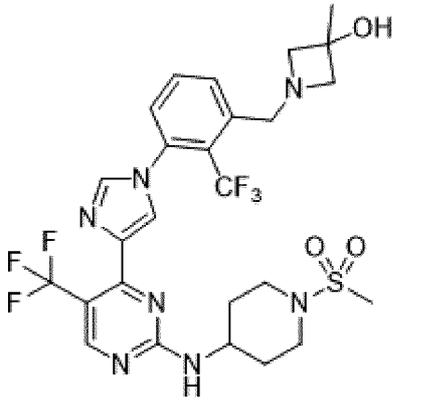
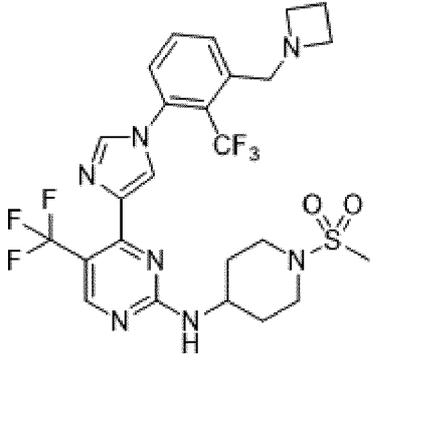
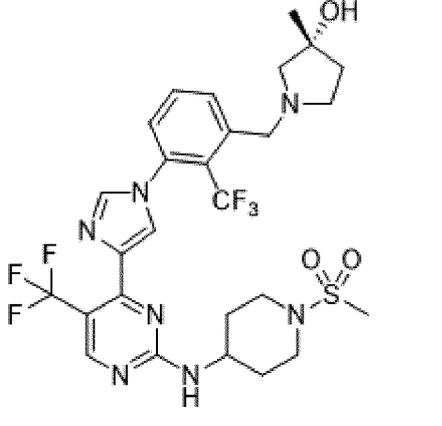
Пример 378. 4-(1-(3-((Метиламино)метил)-2-(трифторметил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



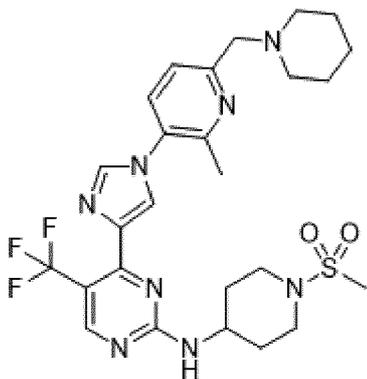
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 3, с использованием 3-фтор-2-(трифторметил)бензальдегида вместо 3-хлор-4-фторбензальдегида в качестве исходного соединения на *стадии 1*. ЖХ-МС рассчитана для $C_{23}H_{26}F_6N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=578,2; определено: 578,4.

Таблица 34 Соединения в **таблице 34** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 378**, с использованием соответствующего амина в качестве исходного соединения.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
--------	----------	-----------	----------------------

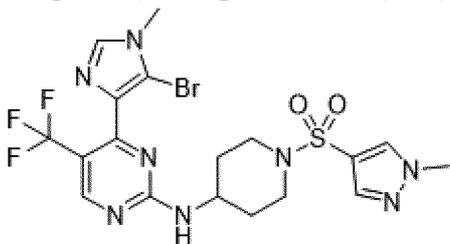
379	3-Метил-1-(3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-3-ол		ЖХ-МС определено 634,4
380	4-(1-(3-(Азетидин-1-илметил)-2-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 604,4
381	(R)-3-Метил-1-(3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)пирролидин-3-ол		ЖХ-МС определено 648,4

Пример 382. 4-(1-(2-Метил-6-(пиперидин-1-илметил)пиримидин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

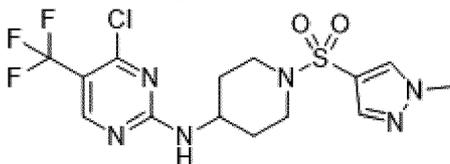


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 250, с использованием 5-фтор-6-метилпиринальдегида вместо 4-фтор-3-(трифторметил)бензальдегида на *стадии 1* и пиперидина вместо диметиламина в качестве исходного соединения на *стадии 2*. ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{34}F_3N_8O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=579,3$; определено: 579,4.

Пример 383. 4-(5-Бром-1-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

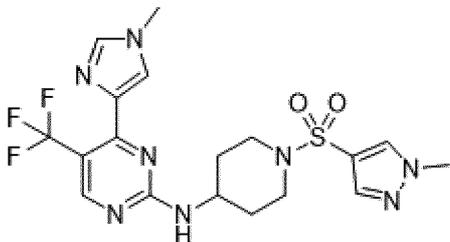


Стадия 1: 4-Хлор-N-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для промежуточного соединения 4, с использованием 1-метил-1H-пиразол-4-сульфонилхлорида вместо 1-метил-1H-имидазол-4-сульфонилхлорида в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитано для $C_{14}H_{17}ClF_3N_6O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=425,1$; определено 425,2.

Стадия 2: 4-(1-Метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 10, с использованием 4-хлор-N-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин вместо 4-хлор-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{18}H_{22}F_3N_8O_2S$ (M+H)⁺: m/z=471,2; определено 471,2.

Стадия 3: 4-(5-Бром-1-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

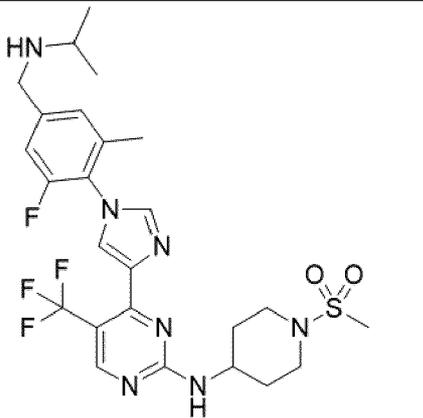
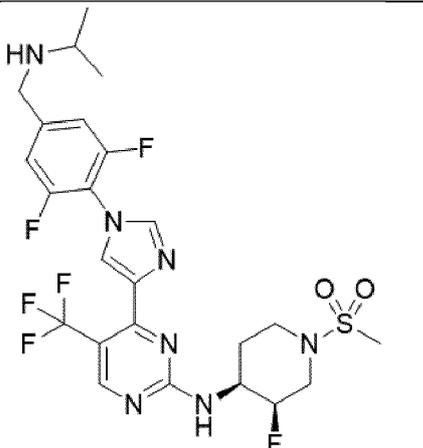
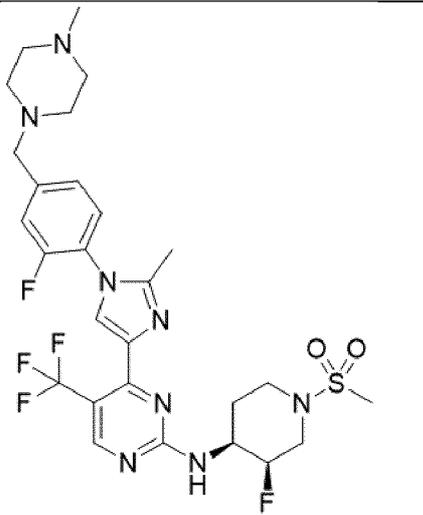
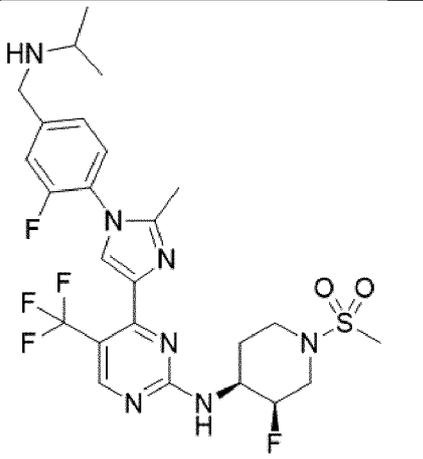
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 13, с использованием 4-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин вместо 4-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{18}H_{21}BrF_3N_8O_2S$ (M+H)⁺: m/z=549,1; определено 549,1.

Таблица 35 Соединения в **таблице 35** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 1** с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
384	2-Хлор-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-метил-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил		ЖХ-МС определено 558,1

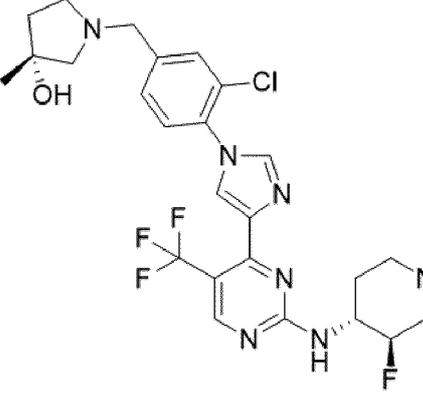
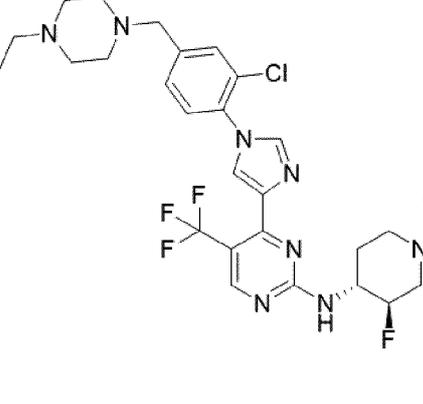
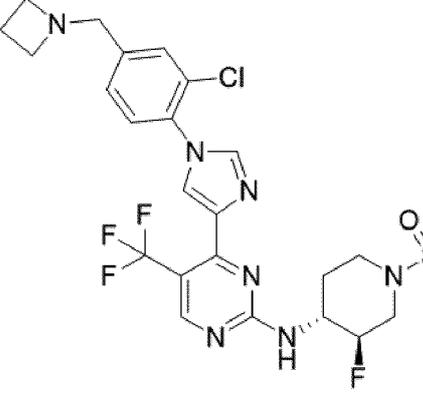
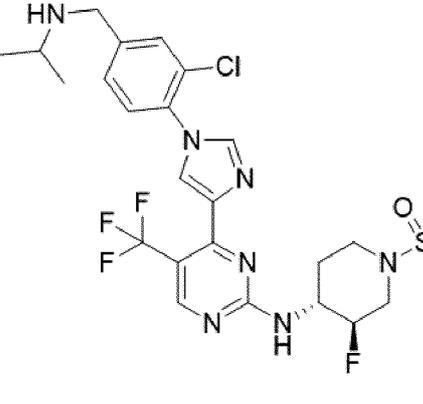
Таблица 36 Соединения в **таблице 36** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 175**, с использованием соответствующих исходных материалов.

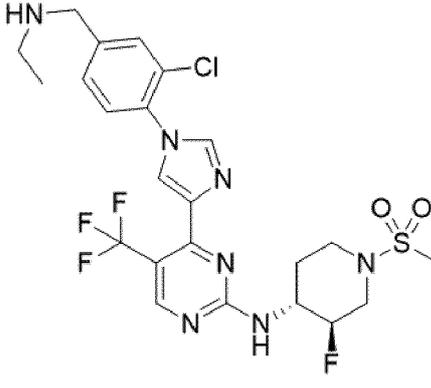
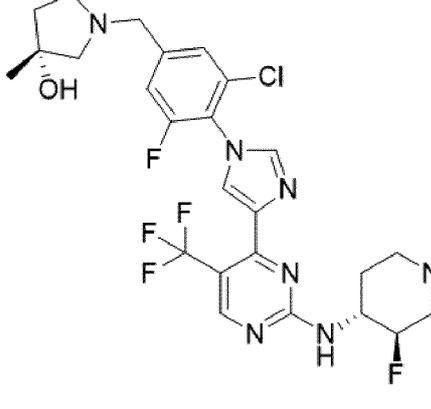
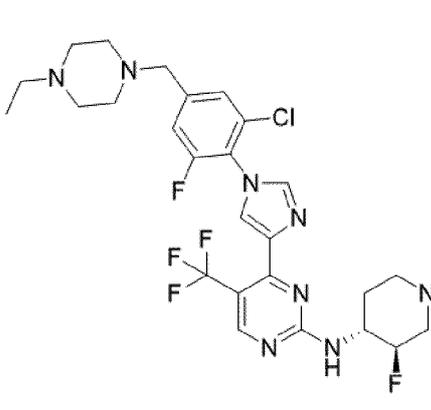
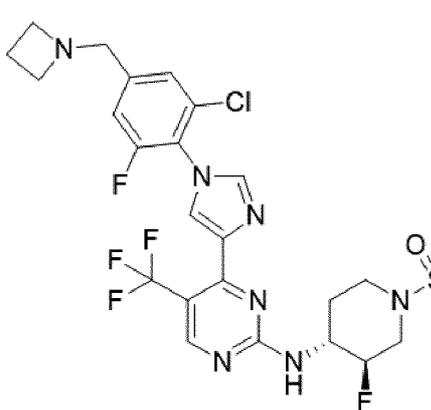
Пример	Название	Структура	Аналитические данные
--------	----------	-----------	----------------------

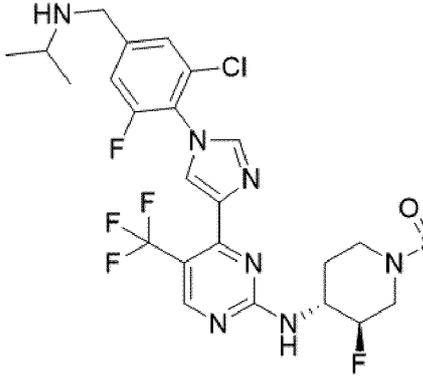
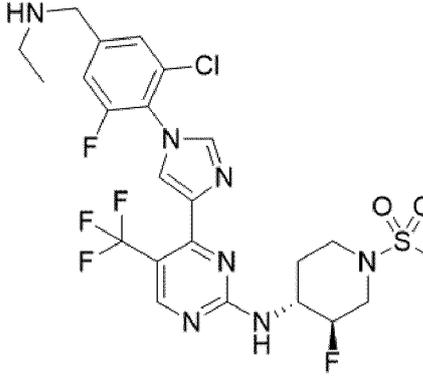
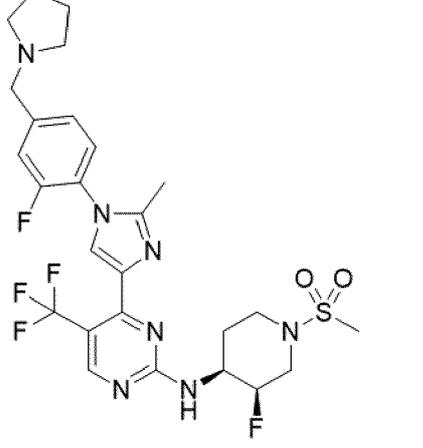
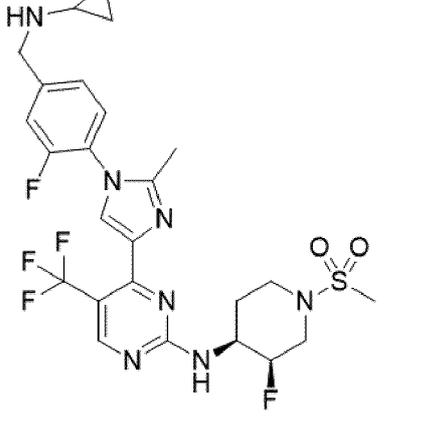
385	4-(1-(2-Фтор-4-((изопропиламино)метил)-6-метилфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 570,2
386	4-(1-(2,6-Дифтор-4-((изопропиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 592,1
387	N-((3R,4S)-3-Фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1-(2-фтор-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 629,2
388	N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1-(2-фтор-4-((изопропиламино)метил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 588,1

	ин-2-амин		
389	4-(1-(4- ((Этиламино)метил)-2- фторфенил)-2-метил-1H- имидазол-4-ил)-N- ((3R,4S)-3-фтор-1- (метилсульфонил)пипер идин-4-ил)-5- (трифторметил)пиримид ин-2-амин		ЖХ-МС определено 574,2
390	4-(1-(4- ((Этиламино)метил)-2,6- дифторфенил)-1H- имидазол-4-ил)-N- ((3R,4R)-3-фтор-1- (метилсульфонил)пипер идин-4-ил)-5- (трифторметил)пиримид ин-2-амин		ЖХ-МС определено 578,2
391	4-(1-(2,6-Дифтор-4- ((изопропиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4- ил)-N-((3R,4R)-3-фтор-1- (метилсульфонил)пипер идин-4-ил)-5- (трифторметил)пиримид ин-2-амин		ЖХ-МС определено 592,2
392	4-(1-(4-((4- Этилпиперазин-1- ил)метил)-2,6- дифторфенил)-1H- имидазол-4-ил)-N- ((3R,4R)-3-фтор-1- (метилсульфонил)пипер идин-4-ил)-5- (трифторметил)пиримид ин-2-амин		ЖХ-МС определено 647,3

	(трифторметил)пиримидин-2-амин		
393	4-(1-(2-Хлор-4-((этиламино)метил)-6-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 576,2
394	4-(1-(2-Хлор-6-фтор-4-((изопропиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 590,2
395	4-(1-(4-(Азетидин-1-илметил)-2-хлор-6-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 588,1
396	4-(1-(2-Хлор-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-6-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 645,2

397	(R)-1-(3-Хлор-4-(4-(2-(((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)-3-метилпирролидин-3-ол		ЖХ-МС определено 632,2
398	4-(1-(2-Хлор-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 645,3
399	4-(1-(4-(Азетидин-1-ил)метил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 588,1
400	4-(1-(2-Хлор-4-((изопропиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 590,2

<p>401</p>	<p>4-(1-(2-Хлор-4-((этиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин</p>		<p>ЖХ-МС определено 576,1</p>
<p>402</p>	<p>(R)-1-(3-Хлор-5-фтор-4-(4-(2-(((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)-3-метилпирролидин-3-ол</p>		<p>ЖХ-МС определено 650,1</p>
<p>403</p>	<p>4-(1-(2-Хлор-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-6-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин</p>		<p>ЖХ-МС определено 663,3</p>
<p>404</p>	<p>4-(1-(4-(Азетидин-1-ил)метил)-2-хлор-6-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин</p>		<p>ЖХ-МС определено 606,2</p>

405	4-(1-(2-Хлор-6-фтор-4-((изопропиламино)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 608,2
406	4-(1-(2-Хлор-4-((этиламино)метил)-6-фторфенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 594,1
407	N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1-(2-фтор-4-(пирролидин-1-илметил)фенил)-2-метил-1Н-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 600,2
408	4-(1-(4-((циклопропиламино)метил)-2-фторфенил)-2-метил-1Н-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 586,1

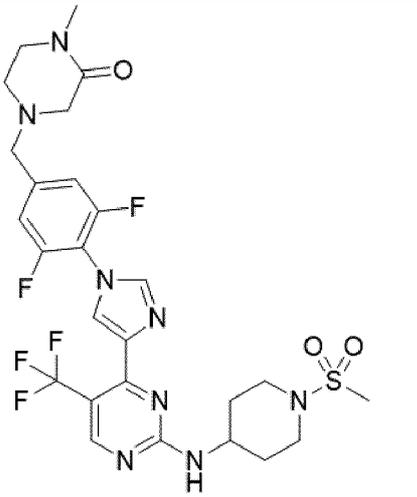
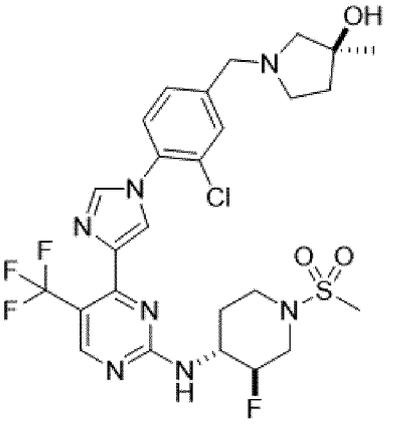
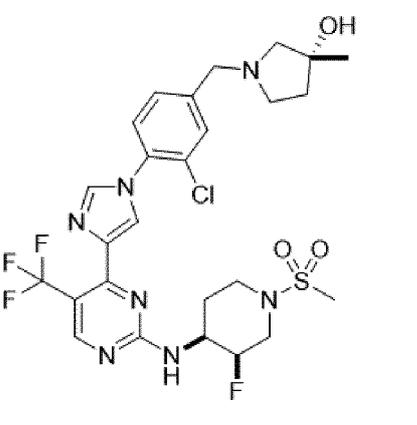
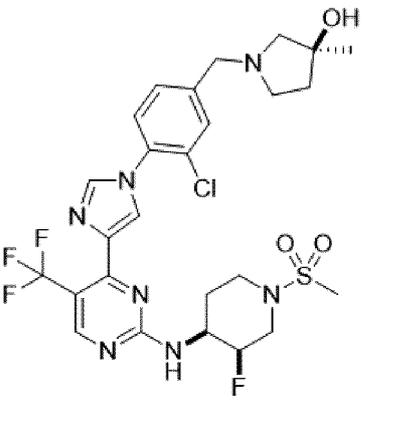
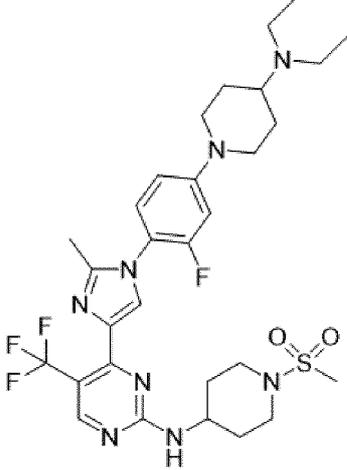
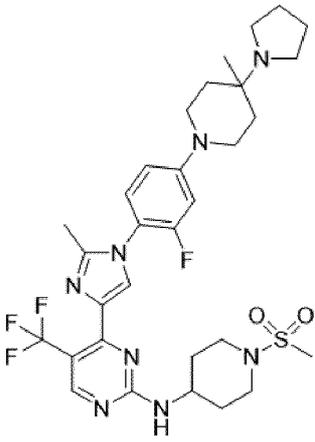
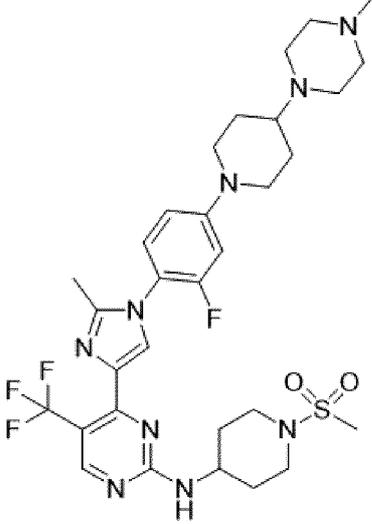
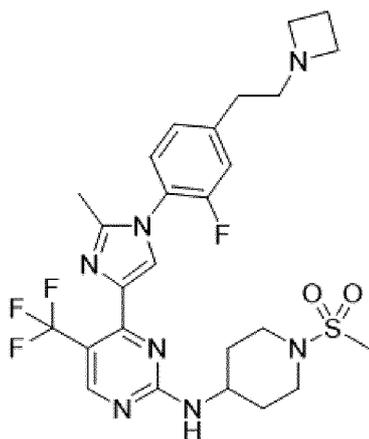
409	4-(3,5-Дифтор-4-(4-(2- ((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)бензил)-1-метилпиперазин-2-он		ЖХ-МС определено 629,3
410	(S)-1-(3-Хлор-4-(4-(2- (((3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)бензил)-3-метилпирролидин-3-ол		ЖХ-МС определено 632,4
411	(R)-1-(3-Хлор-4-(4-(2- (((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)бензил)-3-метилпирролидин-3-ол		ЖХ-МС определено 632,4
412	(S)-1-(3-Хлор-4-(4-(2- (((3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1 <i>H</i> -имидазол-1-ил)бензил)-3-метилпирролидин-3-ол		ЖХ-МС определено 632,4

Таблица 37 Соединения в таблице 37 получали в соответствии с протоколами

синтеза, изложенными в **примере 101**, с использованием соответствующих исходных материалов.

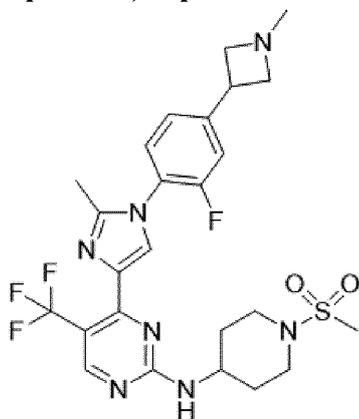
Пример	Название	Структура	Аналитические данные
413	4-(1-(4-(4-(Диэтиламино)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 653,3
414	4-(1-(2-Фтор-4-(4-метил-4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 665,3
415	4-(1-(2-Фтор-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 680,3

Пример 416. 4-(1-(4-(2-(Азетидин-1-ил)этил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 157, с использованием 4-(1-(2-фтор-4-йодофенил)-2-метил-1*H*-имидазол-4-ил)-*N*-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (промежуточное соединение 41) и азетидина вместо 4-(1-(2-хлор-4-йодофенил)-1*H*-имидазол-4-ил)-*N*-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин и диметиламина в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{32}F_4N_7O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=582,2$; определено 582,2.

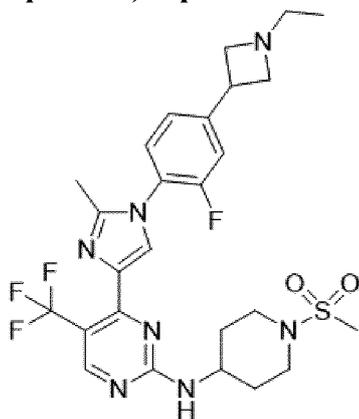
Пример 417. 4-(1-(2-Фтор-4-(1-метилазетидин-3-ил)фенил)-2-метил-1*H*-имидазол-4-ил)-*N*-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Смесь 4-(1-(4-(азетидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-метил-1*H*-имидазол-4-ил)-*N*-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (пример 160, 19,2 мг, 0,035 ммоль), формальдегида (5,2 мг, 0,17 ммоль) и уксусной кислоты (2,0 мкл, 0,035 ммоль) в ДХМ (0,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (11 мг, 0,052 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали. Затем остаток разбавляли MeOH и фильтровали, а фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆, ротамеры 1:1) δ 10,28-9,72 (м, 1H), 8,62 (м, 1H), 8,01-7,81 (м, 1H), 7,93 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,79-7,64 (м, 2H), 7,48 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,56-4,39 (м, 2H), 4,36-4,26 (м, 1H),

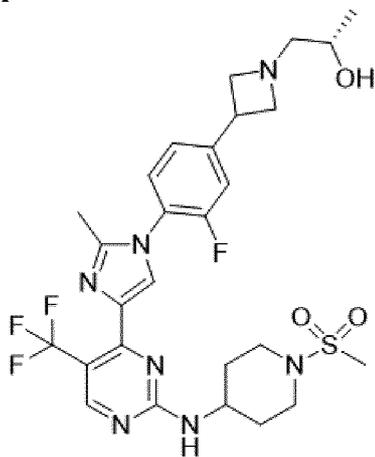
4,24-4,15 (м, 2H), 4,02 (м, 1H), 3,62-3,47 (м, 2H), 3,02-2,87 (м, 5H), 2,86 (с, 3H), 2,27 (д, $J=3,6$ Гц, 3H), 2,01-1,92 (м, 2H), 1,59 (с, 2H). ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{30}F_4N_7O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=568,2$; определено: 568,2.

Пример 418. 4-(1-(4-(1-Этилазетидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

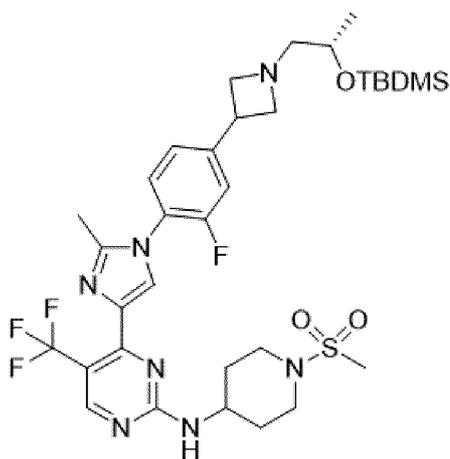


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 157, с использованием ацетальдегида вместо формальдегида в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{26}H_{32}F_4N_7O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=582,2$; определено 582,2.

Пример 419. (S)-1-(3-(3-Фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)азетидин-1-ил)пропан-2-ол



Стадия 1: (S)-4-(1-(4-(1-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропил)азетидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



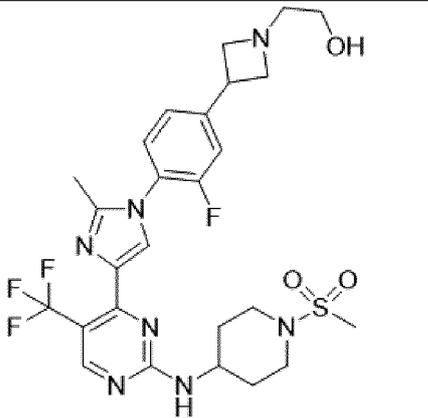
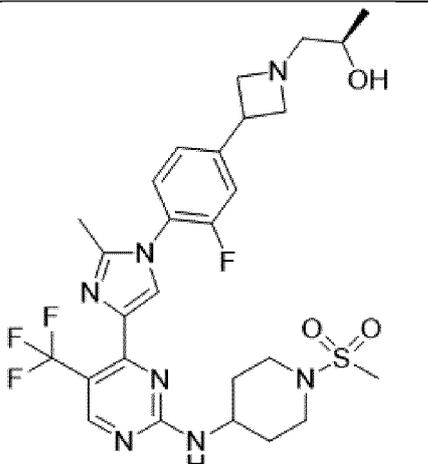
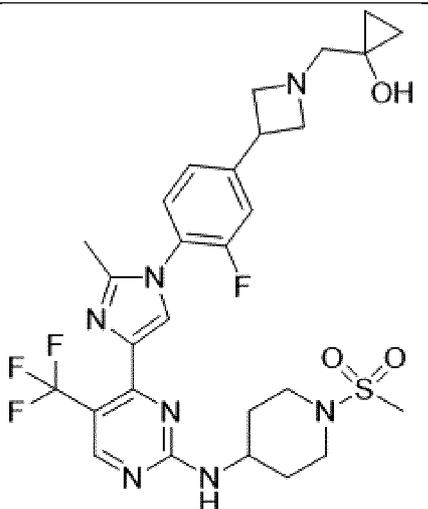
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 417, с использованием (S)-2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)пропаналя вместо формальдегида в качестве исходного соединения. После завершения реакцию смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (градиент DCM/MeOH 0-10%). ЖХ-МС рассчитана для $C_{33}H_{48}F_4N_7O_3SSi$ (M+H)⁺: m/z=726,3; определено: 726,3.

Стадия 2: (S)-1-(3-(3-Фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)азетидин-1-ил)пропан-2-ол

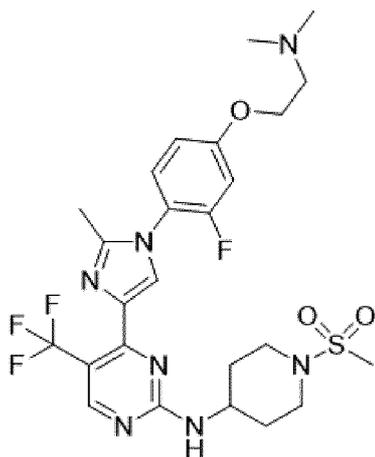
(S)-4-(1-(4-(1-(2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)пропил)азетидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (20 мг, 0,027 ммоль) в ТГФ (0,14 мл) обрабатывали ТВАФ (0,05 мл, 1,0 М в ТГФ). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали. Остаток затем разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{34}F_4N_7O_3S$ (M+H)⁺: m/z=612,2; определено: 612,2.

Таблица 38 Соединения в **таблице 38** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 419**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
--------	----------	-----------	----------------------

420	2-(3-(3-Фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенил)азетидин-1-ил)этан-1-ол		ЖХ-МС [M+H]: определено 598,2
421	(R)-1-(3-(3-Фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенил)азетидин-1-ил)пропан-2-ол		ЖХ-МС [M+H]: определено 612,2
422	1-((3-(3-Фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенил)азетидин-1-ил)метил)циклопропан-1-ол		ЖХ-МС [M+H]: определено 624,2

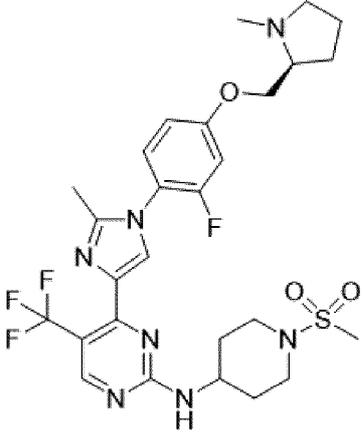
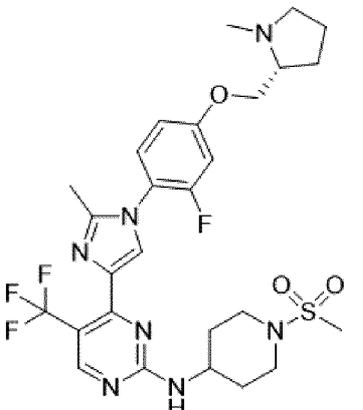
Пример 423. 4-(1-(4-(2-(Диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-2-метил-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



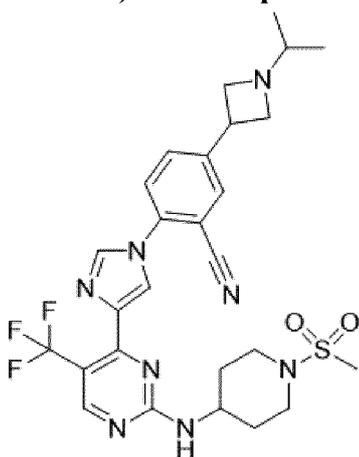
К смеси 4-(1-(2-фтор-4-йодофенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (промежуточное соединение 41, 20 мг, 0,032 ммоль) и 2-(диметиламино)этан-1-ола (5,7 мг, 0,064 ммоль) в 1,4-диоксане (0,12 мл) добавляли [(2-дипрет-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат (1,4 мг, 1,6 мкмоль) и *трет*-бутоксид натрия (7,7 мг, 0,080 ммоль). Смесь дегазировали N₂ и затем перемешивали в герметичном сосуде при 70°C в течение 6 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток затем разбавляли MeOH, фильтровали для удаления остатков Pd, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для C₂₅H₃₂F₄N₇O₃S (M+H)⁺: m/z=586,2; определено: 586,2.

Таблица 39 Соединения в **таблице 39** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 423**, с использованием соответствующих исходных материалов.

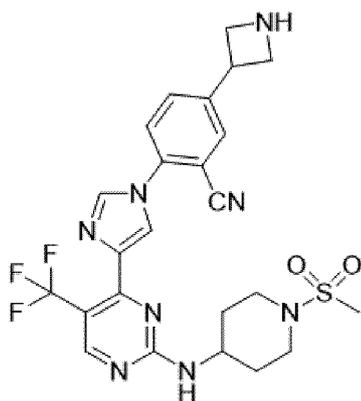
Пример	Название	Структура	Аналитические данные
424	4-(1-(2-Фтор-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 612,2

425	(S)-4-(1-(2-Фтор-4-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 612,2
426	(R)-4-(1-(2-Фтор-4-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 612,2

Пример 427. 5-(1-Изопропилазетидин-3-ил)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил



Стадия 1: 5-(Азетидин-3-ил)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил



К смеси цинковой пыли (17,20 мг, 0,263 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (1,511 мкл, 0,018 ммоль) и TMSCl (2,225 мкл, 0,018 ммоль). Смесь продували N_2 и затем перемешивали при 60°C в герметичном сосуде. Через 15 минут к смеси добавляли *трет*-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилат (49,6 мг, 0,175 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (1 мл). Смесь продолжали перемешивать при 60°C в течение еще 15 минут. После охлаждения реакции до комнатной температуры к смеси добавляли 5-бром-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил (*пример 125, стадия 1*, 100 мг, 0,175 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (1:1) (7,2 мг, 8,8 мкмоль) и CuI (1,7 мг, 8,8 мкмоль). Смесь продували N_2 и перемешивали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через тонкий слой целита, и фильтрат концентрировали. Остаток затем растворяли в ДХМ (0,20 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,40 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли MeOH , затем очищали препаративной ВЭЖХ. ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=547,2$; определено 547,2.

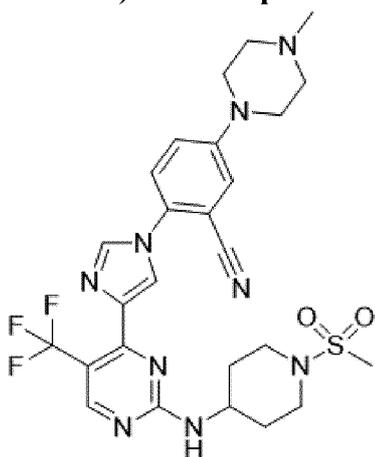
Стадия 2: 5-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил

Смесь 5-(азетидин-3-ил)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила (10 мг, 0,018 ммоль), пропан-2-она (10,18 мг, 0,175 ммоль) и уксусной кислоты (2,74 мкл, 0,048 ммоль) в ДХМ (0,180 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (10,2 мг, 0,048 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали. Затем остаток разбавляли MeOH , фильтровали, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюировали градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=589,2$; определено 589,2.

Таблица 40. Соединения в **таблице 40** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 427**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
428	5-(1-Метилазетидин-3-ил)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил		ЖХ-МС [M+H]: определено 561,2
429	5-(1-Этилазетидин-3-ил)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил		ЖХ-МС [M+H]: определено 575,2

Пример 430. 5-(4-Метилпиперазин-1-ил)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил



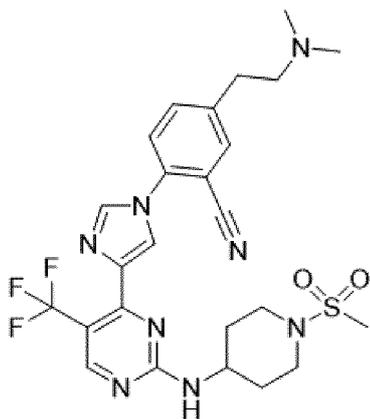
К смеси 5-бром-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила (*пример 125, стадия 1*, 15 мг, 0,026 ммоль) и 1-метилпиперазина (7,90 мг, 0,079 ммоль) в 1,4-диоксане (0,1 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0):BINAP: *трет*-бутоксид натрия (мольное соотношение 0,05:0,15:2) (13 мг). Смесь дегазировали N₂ и затем перемешивали

в герметичном сосуде при 100°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Остаток затем разбавляли MeOH, фильтровали для удаления остатка Pd, и фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для C₂₆H₃₁F₃N₉O₂S (M+H)⁺: m/z=590,2; определено: 590,2.

Таблица 41. Соединения в **таблице 41** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 430**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
431	5-(Метил(2-(метиламино)этил)амино)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил		ЖХ-МС [M+H]: определено 578,2
432	5-((2-(Диметиламино)этил)амино)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил		ЖХ-МС [M+H]: определено 578,2

Пример 433. 5-(2-(Диметиламино)этил)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил

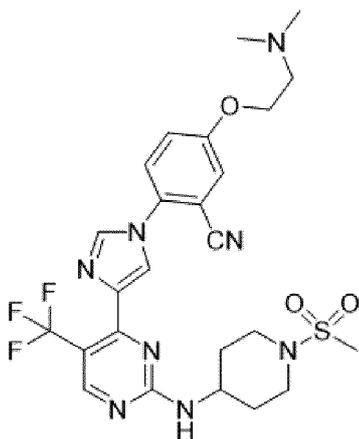


Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 157, с использованием 5-бром-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила (пример 125, стадия 1) вместо 4-(1-(2-хлор-4-йодофенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{30}F_3N_8O_2S$ ($M+H$)⁺: $m/z=563,2$; определено 563,2.

Таблица 42. Соединения в таблице 42 получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в примере 433, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
434	2-(4-(2-((1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-5-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензонитрил		ЖХ-МС [M+H]: определено 589,2

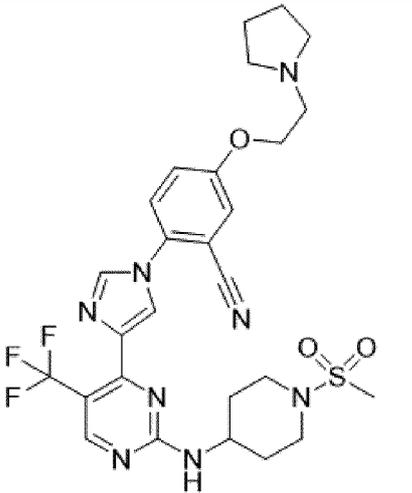
Пример 435. 5-(2-(Диметиламино)этокси)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил



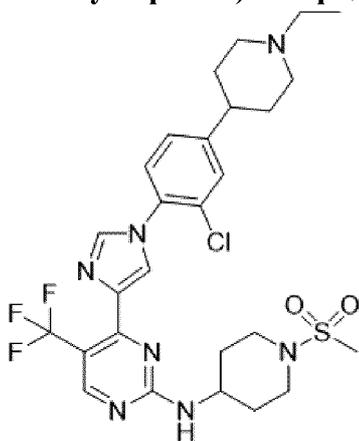
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 423, с использованием 5-бром-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила (*пример 125, стадия 1*) вместо 4-(1-(2-фтор-4-йодофенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитана для $C_{25}H_{30}F_3N_8O_3S$ $(M+H)^+$: $m/z=579,2$; определено 579,2.

Таблица 43. Соединения в **таблице 43** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 435**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
436	5-Этоксид-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил		ЖХ-МС $[M+H]^+$: определено 536,2

437	2-(4-(2-((1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-5-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)бензонитрил		ЖХ-МС [M+H]: определено 605,2
-----	--	--	-------------------------------------

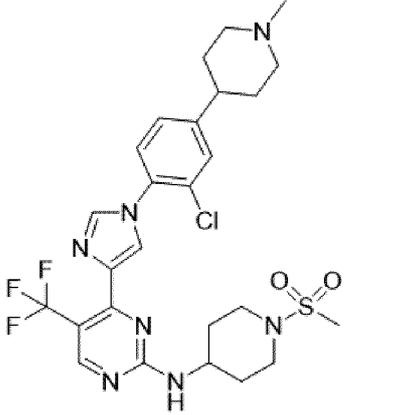
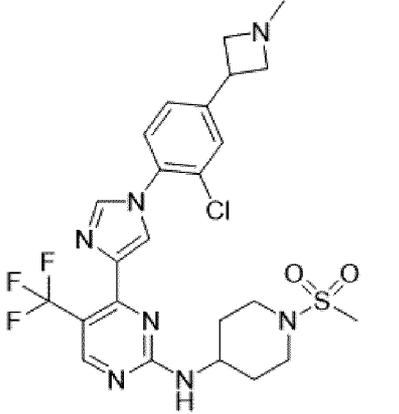
Пример 438. 4-(1-(2-Хлор-4-(1-этилпиперидин-4-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



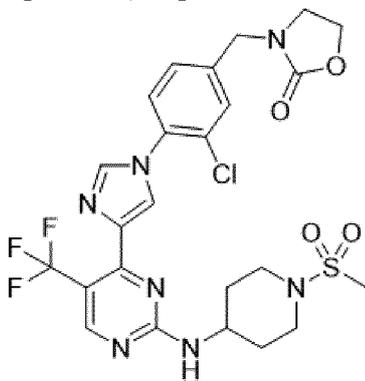
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 427, с использованием 4-(1-(2-хлор-4-йодофенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (*промежуточное соединение 42*) вместо 5-бром-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила (*пример 125, стадия 1*), *трет*-бутил-4-йодопиперидин-1-карбоксилата вместо *трет*-бутил-3-йодазетидин-1-карбоксилата и ацетальдегида вместо ацетона в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитано для $C_{27}H_{34}ClF_3N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=612,2; определено 612,2.

Таблица 44. Соединения в **таблице 44** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 438**, с использованием соответствующих исходных материалов.

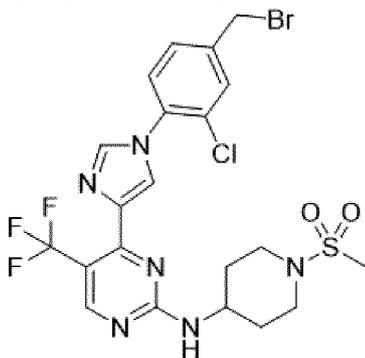
Пример	Название	Структура	Аналитические данные
--------	----------	-----------	----------------------

439	4-(1-(2-Хлор-4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 598,2
440	4-(1-(2-Хлор-4-(1-метилазетидин-3-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 570,2

Пример 441. 3-(3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)оксазолидин-2-он



Стадия 1: 4-(1-(4-(Бромметил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



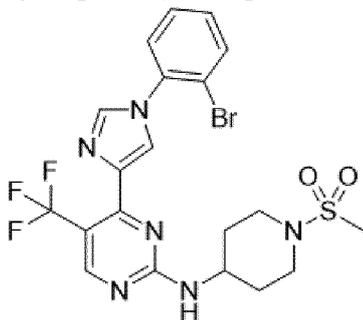
К раствору (3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-

(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанол (*пример 231*, 226 мг, 0,425 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли четырехбромистый углерод (155 мг, 0,468 ммоль) и трифенилфосфин (123 мг, 0,468 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После концентрирования остаток очищали колоночной хроматографией (градиент ДХМ/ЕtОAc 0-100%). ЖХ-МС рассчитана для $C_{21}H_{22}BrClF_3N_6O_2S$ (M+H)⁺: m/z=593,0; определено 593,0.

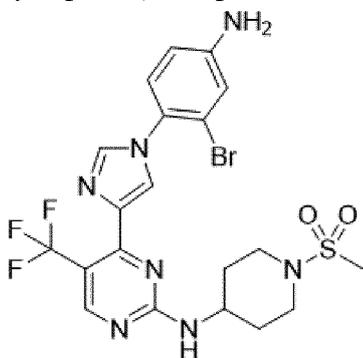
Стадия 2: 3-(3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)оксазолидин-2-он

К раствору оксазолидин-2-она (6,60 мг, 0,076 ммоль) в ТГФ (0,253 мл) добавляли гидрид натрия (2,425 мг, 0,101 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин перед добавлением 4-(1-(4-(бромметил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина (15 мг, 0,025 ммоль). Смесь дополнительно перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. После завершения реакцию смесь концентрировали. Затем остаток разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{26}ClF_3N_7O_4S$ (M+H)⁺: m/z=600,1; определено: 600,1.

Пример 442. 4-(1-(2-Бромфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Стадия 1: 4-(1-(4-Амино-2-бромфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



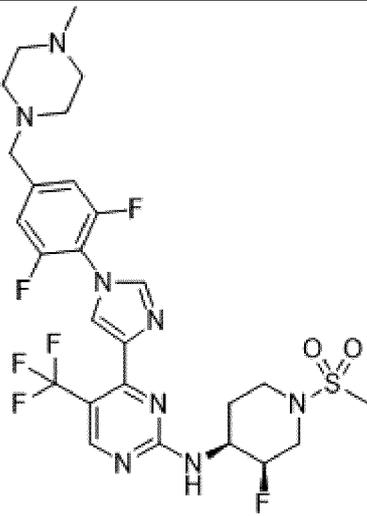
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными для промежуточного соединения 41, с использованием 4-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина (*промежуточное соединение 2*) вместо 4-(2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-

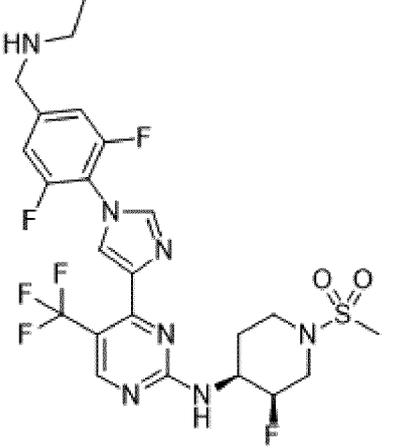
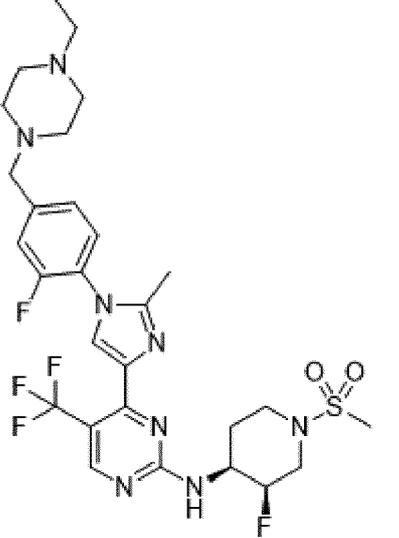
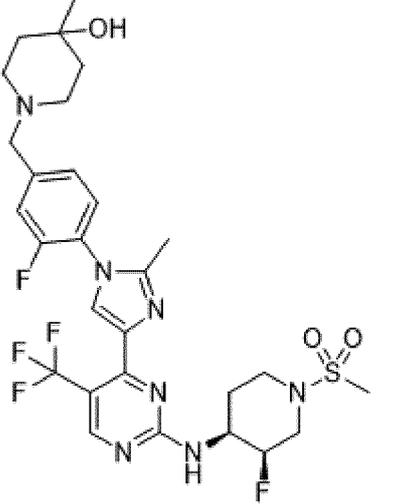
(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин
(промежуточное соединение 38) и 1-фтор-2-бром-4-нитробензола вместо 1,2-дифтор-4-нитробензола в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитано для $C_{20}H_{22}BrF_3N_7O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=560,1$; определено 560,1.

Стадия 2: 4-(1-(2-Бромфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

К 4-(1-(4-амино-2-бромфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амину (359 мг, 0,64 ммоль) добавляли HCl (2,0 M водный раствор, 4,0 мл) и нитриту натрия (221 мг, 3,20 ммоль) при 0 °C. После перемешивания в течение 5 минут добавляли моногидрат гипофосфита натрия (200 мг, 1,921 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакцию гасили раствором бикарбоната натрия и раствором $Na_2S_2O_3$ и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Небольшую фракцию остатка затем разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для $C_{20}H_{21}BrF_3N_6O_2S$ $(M+H)^+$: $m/z=545,1$; определено: 545,1.

Таблица 45. Соединения в таблице 45 получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в примере 175, с использованием соответствующего амина в качестве исходного соединения.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
443	4-(1-(2,6-Дифтор-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 633,2

444	4-(1-(4- ((Этиламино)метил)-2,6- дифторфенил)-1H- имидазол-4-ил)-N- ((3R,4S)-3-фтор-1- (метилсульфонил)пиперид ин-4-ил)-5- (трифторметил)пиримиди н-2-амин		ЖХ-МС определено 578,1
445	4-(1-(4-((4- Этилпиперазин-1- ил)метил)-2-фторфенил)- 2-метил-1H-имидазол-4- ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1- (метилсульфонил)пиперид ин-4-ил)-5- (трифторметил)пиримиди н-2-амин		ЖХ-МС определено 643,3
446	1-(3-Фтор-4-(4-(2- (((3R,4S)-3-фтор-1- (метилсульфонил)пиперид ин-4-ил)амино)-5- (трифторметил)пиримиди н-4-ил)-2-метил-1H- имидазол-1-ил)бензил)-4- метилпиперидин-4-ол		ЖХ-МС определено 644,2

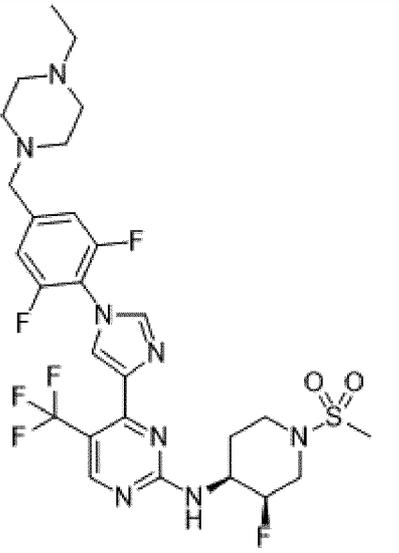
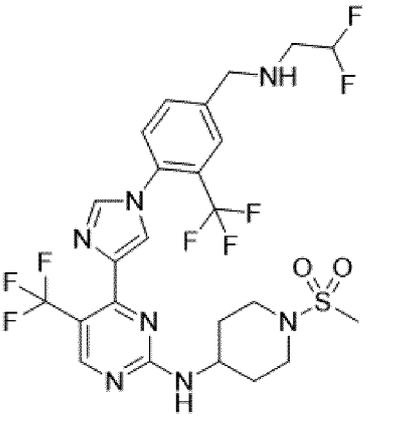
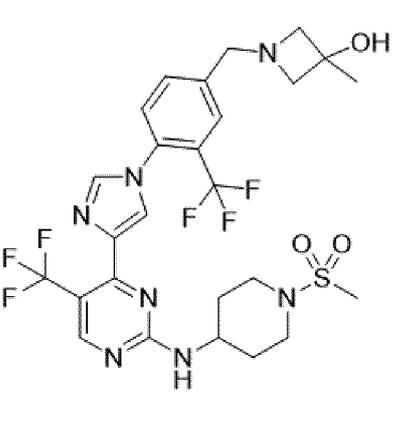
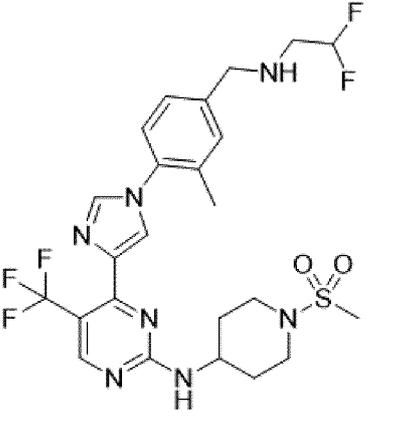
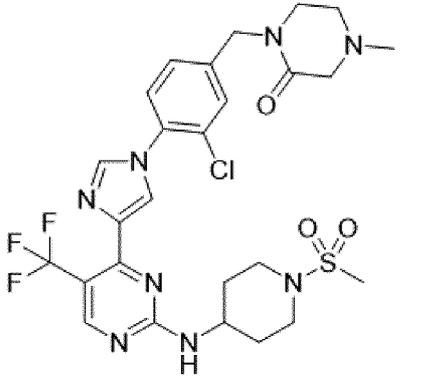
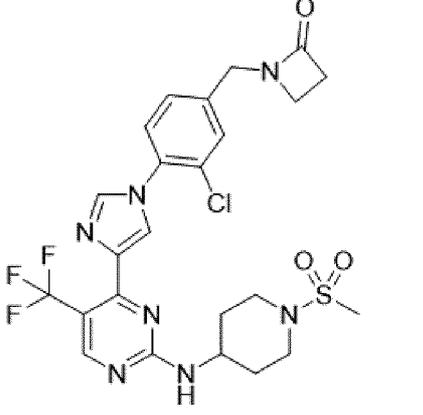
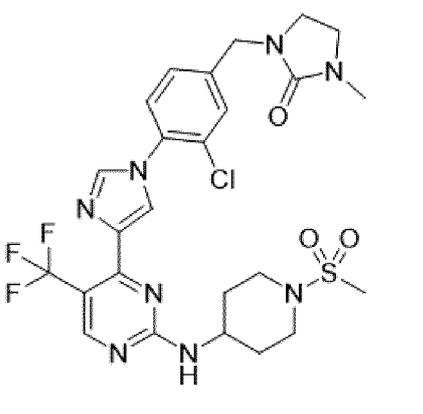
447	4-(1-(4-((4-Этилпиперазин-1-ил)метил)-2,6-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 647,3
448	4-(1-(4-(((2,2-Дифторэтил)амино)метил)-2-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 628,1
449	3-Метил-1-(4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-3-(трифторметил)бензил)азетидин-3-ол		ЖХ-МС определено 634,2
450	4-(1-(4-(((2,2-Дифторэтил)амино)метил)-2-метилфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 574,3

Таблица 46. Соединения в **таблице 46** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 441** с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
451	1-(3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)бензил)-4-метилпиперазин-2-он		ЖХ-МС [M+H]: определено 627,2
452	1-(3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)бензил)азетидин-2-он		ЖХ-МС [M+H]: определено 584,2
453	1-(3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)бензил)-3-метилимидазолидин-2-он		ЖХ-МС [M+H]: определено 613,2

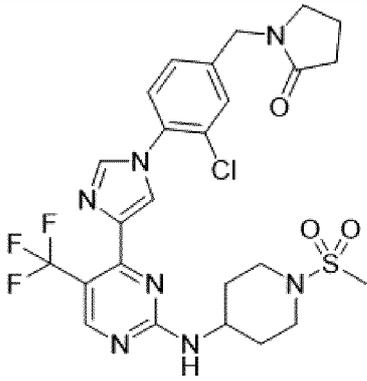
454	1-(3-Хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)бензил)пирролидин-2-он		ЖХ-МС [М+Н]: определено 598,2
-----	---	--	-------------------------------------

Таблица 47. Соединения в **таблице 47** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 101** с использованием соответствующих исходных материалов.

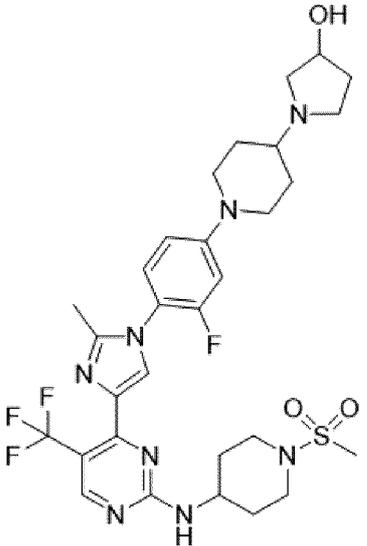
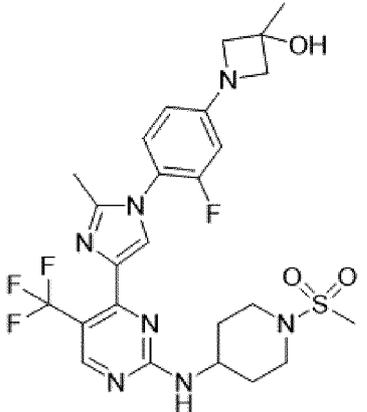
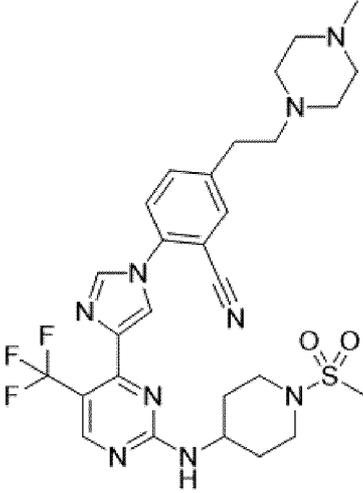
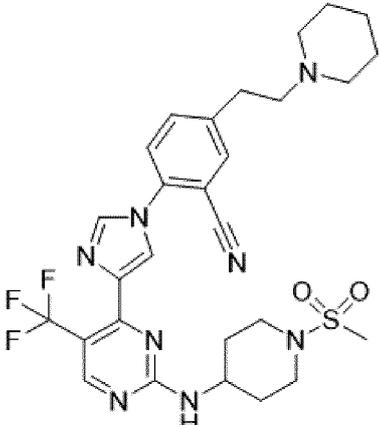
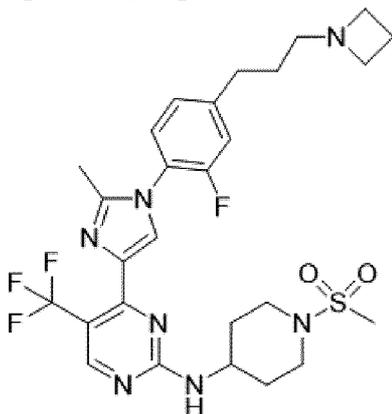
Пример	Название	Структура	Аналитические данные
455	1-(1-(3-Фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ол		ЖХ-МС [М+Н]: определено 667,3
456	1-(3-Фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенил)-3-метилазетидин-3-ол		ЖХ-МС [М+Н]: определено 584,2

Таблица 48. Соединения в **таблице 48** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 433**, с использованием соответствующих исходных материалов.

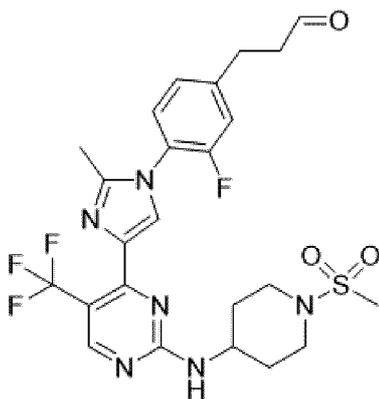
Пример	Название	Структура	Аналитические
--------	----------	-----------	---------------

			данные
457	5-(2-(4-Метилпиперазин-1-ил)этил)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил		ЖХ-МС [М+Н]: определено 618,3
458	2-(4-(2-((1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-5-(2-(пиперидин-1-ил)этил)бензонитрил		ЖХ-МС [М+Н]: определено 603,2

Пример 459. 4-(1-(4-(3-(Азетидин-1-ил)пропил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Стадия 1: 3-(3-Фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)пропаналь



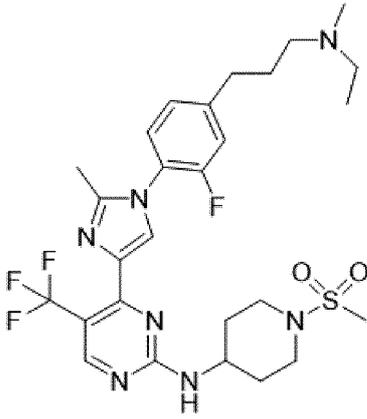
К смеси 4-(1-(2-фтор-4-йодофенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (106 мг, 0,170 ммоль) и проп-2-ен-1-ола (14,8 мг, 0,255 ммоль) в ДМФ (0,42 мл) добавляли бензилтриэтиламмония хлорид (38,7 мг, 0,170 ммоль), натрий бикарбонат (35,7 мг, 0,424 ммоль) и ацетат палладия (II) (1,9 мг, 8,5 мкмоль). Смесь дегазировали с помощью N_2 и затем перемешивали в закрытой пробирке при 55 °С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали. Продукт очищали колоночной хроматографией (элюирование смесью ДХМ/EtOAc, 0-100%, затем смесью ДХМ/MeOH, 0-10%). ЖХ-МС рассчитана для $C_{24}H_{27}F_4N_6O_3S$ (M+H)⁺: m/z=555,2; определено: 555,2.

Стадия 2: 4-(1-(4-(3-(Азетидин-1-ил)пропил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

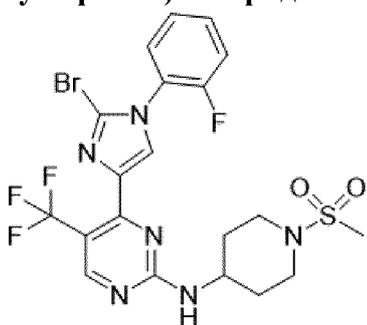
Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 157, стадия 3, с использованием 3-(3-фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)пропаналя вместо 2-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)ацетальдегида (пример 157, стадия 2) и азетидина вместо диметиламина в качестве исходного материала. ЖХ-МС рассчитана для $C_{27}H_{34}F_4N_7O_2S$ (M+H)⁺: m/z=596,2; определено 596,2.

Таблица 49. Соединение в **таблице 49** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 423**, с использованием соответствующих исходных материалов.

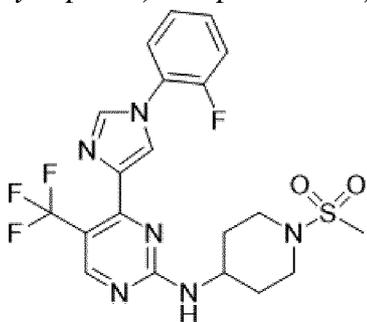
Пример	Название	Структура	Аналитические данные
--------	----------	-----------	----------------------

460	4-(1-(4-(3-(Этил(метил)амино)пропил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС [M+H]: определено 598,3
-----	---	--	-------------------------------------

Пример 461. 4-(2-Бром-1-(2-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Стадия 1: 4-(1-(2-Фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин



Это соединение получали в соответствии с процедурами, описанными в примере 442, с использованием 1,2-дифтор-4-нитробензола вместо 1-фтор-2-бром-4-нитробензола в качестве исходного соединения. ЖХ-МС рассчитана для $C_{20}H_{21}F_4N_6O_2S$ (M+H)⁺: m/z=485,1; определено 485,1.

Стадия 2: 4-(2-Бром-1-(2-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин

К раствору диизопропиламина (0,17 мл, 1,2 ммоль) в 3 мл ТГФ при -78 °С добавляли *n*BuLi в гексанах (0,69 мл, 1,6 М, 1,1 ммоль), и смесь перемешивали 1 мин при -78 °С. К раствору LDA добавляли 4-(1-(2-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (219 мг, 0,452 ммоль) в ТГФ (3 мл) при -78 °С, и смесь перемешивали при -78 °С более 30 мин. Затем к

смеси добавляли четырехбромистый углерод (600 мг, 1,808 ммоль) в ТГФ (4 мл), и смесь медленно нагревали до комнатной температуры. Затем реакционную смесь концентрировали. Небольшую фракцию остатка затем разбавляли MeOH и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Sunfire C18, элюирование градиентом ацетонитрил/вода, содержащим 0,1% ТФУ, при скорости потока 60 мл/мин). ЖХ-МС рассчитана для $C_{20}H_{20}BrF_4N_6O_2S$ (M+H)⁺: m/z=563,0; определено 563,0.

Таблица 50. Соединения в **таблице 50** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 77**, с использованием соответствующего амина в качестве исходного соединения.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
462	4-(1-(2-Хлор-3-(((метил-d ₃)амино)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 547,2
463	1-(2-Хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)бензил)азетидин-3-карбонитрил		ЖХ-МС определено 595,2

Таблица 51. Соединения в **таблице 51** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 369**, с использованием соответствующего амина в качестве исходного соединения.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
--------	----------	-----------	----------------------

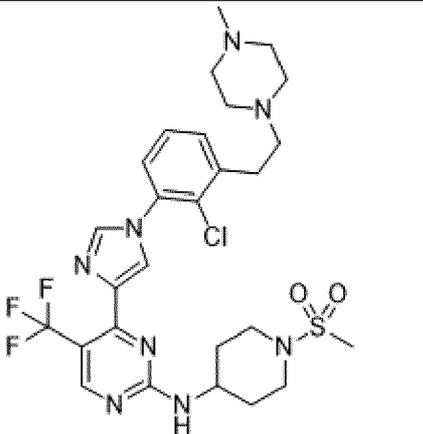
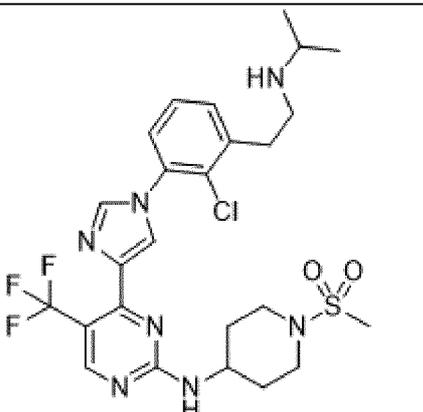
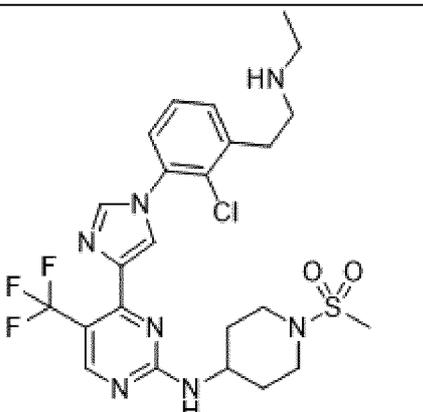
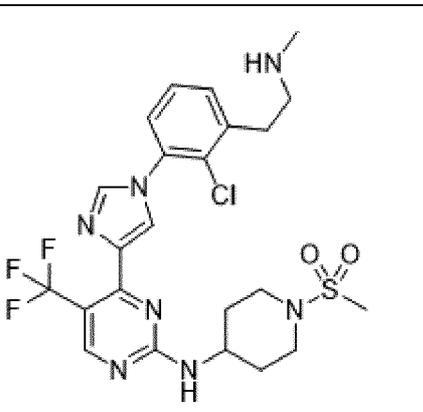
464	4-(1-(2-Хлор-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 627,2
465	4-(1-(2-Хлор-3-(2-(изопропиламино)этил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 586,2
466	4-(1-(2-Хлор-3-(2-(этиламино)этил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 572,2
467	4-(1-(2-Хлор-3-(2-(метиламино)этил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 558,2

Таблица 52. Соединения в **таблице 52** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 375**, с использованием соответствующего исходного амина.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
468	4-(1-(2-Хлор-3-(1-(изопропиламино)этил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 586,2
469	4-(1-(3-(1-(Азетидин-1-ил)этил)-2-хлорфенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин		ЖХ-МС определено 584,2

Таблица 53. Соединения в **таблице 53** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 378**, с использованием соответствующего амина в качестве исходного соединения.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
470	1-(3-(4-(2-((1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-3-карбонитрил		ЖХ-МС определено 629,2

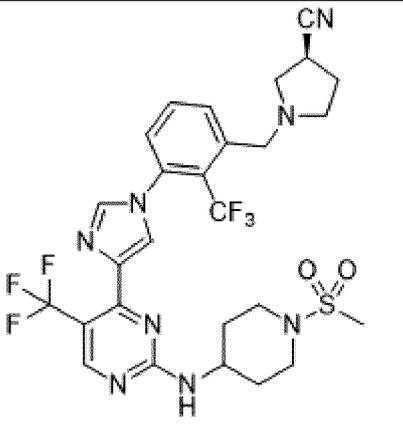
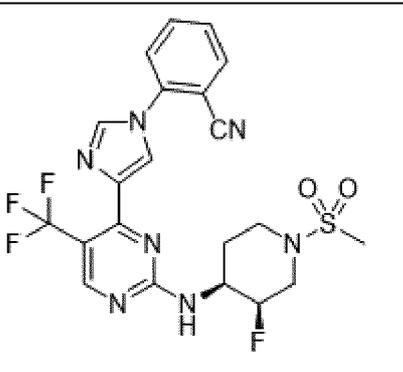
471	(S)-1-(3-(4-(2-((1-(Метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)пиперолидин-3-карбонитрил		ЖХ-МС определено 643,2
-----	---	--	------------------------------

Таблица 54. Соединения в **таблице 54** получали в соответствии с протоколами синтеза, изложенными в **примере 1**, с использованием соответствующих исходных материалов.

Пример	Название	Структура	Аналитические данные
472	2-(4-(2-(((3R,4S)-3-Фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил		ЖХ-МС определено 510,1

Пример А. Анализ активности фермента CDK2/циклин E1 HTRF

В анализах активности фермента CDK2/циклина E1 использовали полноразмерный CDK2 человека, коэкспрессируемый в виде N-концевого GST-меченного белка с FLAG-циклином E1 в системе экспрессии бакуловируса (номер продукта Carna 04-165). Анализы проводили в белых 384-луночных полистирольных планшетах с конечным реакционным объемом 8 мкл. CDK2/циклин E1 (0,25 нМ) инкубировали соединениями примеров (40 нл, серийно разбавленными в ДМСО) в присутствии АТФ (50 мкМ или 1 мМ) и 50 нМ пептида eIF4E-связывающего белка 1 (THR37/46), меченного ULight™, (PerkinElmer) в аналитическом буфере (содержащем 50 мМ HEPES pH 7,5, 1 мМ EGTA, 10 мМ MgCl₂, 2 мМ DTT, 0,05 мг/мл BSA и 0,01% Tween 20) в течение 60 минут при комнатной температуре. Реакции останавливали добавлением ЭДТК и меченного европием антитела против фосфо-4E-BP1 (PerkinElmer) до конечной концентрации 15 мМ и 1,5 нМ, соответственно. Сигналы HTRF считывали через 1 час при комнатной температуре на планшет-ридере PHERAstar FS (BMG Labtech). Данные анализировали с помощью программного обеспечения IDBS XLFit и GraphPad Prism 5.0 с использованием трех- или четырехпараметрической кривой доза-эффект для определения IC₅₀ для каждого соединения. Данные IC₅₀, измеренные для соединений примеров при 1 мМ АТФ в анализе

примера А, показаны в таблице 55.

Таблица 55

Пример	IC₅₀ (нМ)
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
14	+
15	++
16	+
17	+
18	+
19	++
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+

32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	+
64	+
65	+

66	+
67	+
68	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74	+
75	+
76	+
77	+
78	+
79	+
80	+
81	+
82	+
83	+
84	+
85	+
86	+
87	+
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+

100	+
101	+
102	+
103	+
104	+
105	+
106	+
107	+
108	+
109	+
110	+
111	+
112	+
113	+
114	+
115	+
116	+
117	+
118	+
119	+
120	+
121	+
122	+
123	+
124	+
125	+
126	+
127	+
128	+
129	+
130	+
131	+
132	+
133	+

134	+
135	+
136	+
137	+
138	+
139	+
140	+
141	+
142	+
143	+
144	+
145	+
146	+
147	+
148	+
149	+
150	+
151	+
152	+
153	+
154	+
155	+
156	+
157	+
158	+
159	+
160	+
161	+
162	+
163	+
164	+
165	+
166	+
167	+

168	+
169	+
170	+
171	+
172	+
173	+
174	+
175	+
176	+
177	+
178	+
179	+
180	+
181	+
182	+
183	+
184	+
185	+
186	+
187	+
188	+
189	+
190	+
191	+
192	+
193	+
194	+
195	+
196	+
197	+
198	+
199	+
200	+
201	+

202	+
203	+
204	+
205	+
206	+
207	+
208	+
209	+
210	+
211	+
212	+
213	+
214	+
215	+
216	+
217	+
218	+
219	+
220	+
221	+
222	+
223	+
224	+
225	+
226	+
227	+
228	+
229	+
230	+
231	+
232	+
233	+
234	+
235	+

236	+
237	+
238	+
239	+
240	+
241	+
242	+
243	+
244	+
245	+
246	+
247	+
248	+
249	+
250	+
251	+
252	+
253	+
254	+
255	+
256	+
257	+
258	+
259	+
260	+
261	+
262	+
263	+
264	+
265	+
266	+
267	+
268	+
269	+

270	+
271	+
272	+
273	+
274	+
275	+
276	+
277	+
278	+
279	+
280	+
281	+
282	+
283	+
284	+
285	+
286	+
287	+
288	+
289	+
290	+
291	+
292	+
293	+
294	+
295	+
296	+
297	+
298	+
299	+
300	+
301	+
302	+
303	+

304	+
305	+
306	+
307	+
308	+
309	+
310	+
311	+
312	+
313	+
314	+
315	+
316	+
317	+
318	+
319	+
320	+
321	+
322	+
323	+
324	+
325	+
326	+
327	+
328	+
329	+
330	+
331	+
332	+
333	+
334	+
335	+
336	+
337	+

338	+
339	+
340	+
341	+
342	+
343	+
344	+
345	+
346	+
347	+
348	+
349	+
350	+
351	+
352	+
353	+
354	+
355	+
356	+
357	+
358	+
359	+
360	+
361	+
362	+
363	+
364	+
365	+
366	+
367	+
368	+
369	+
370	+
371	+

372	+
373	+
374	+
375	+
376	+
377	+
378	+
379	+
380	+
381	+
382	+
383	+
384	+
385	+
386	+
387	+
388	+
389	+
390	+
391	+
392	+
393	+
394	+
395	+
396	+
397	+
398	+
399	+
400	+
401	+
402	+
403	+
404	+
405	+

406	+
407	+
408	+
409	+
410	+
411	+
412	+
413	+
414	+
415	+
416	+
417	+
418	+
419	+
420	+
421	+
422	+
423	+
424	+
425	+
426	+
427	+
428	+
429	+
430	+
431	+
432	+
433	+
434	+
435	+
436	+
437	+
438	+
439	+

440	+
441	+
442	+
443	+
444	+
445	+
446	+
447	+
448	+
449	+
450	+
451	+
452	+
453	+
454	+
455	+
456	+
457	+
458	+
459	+
460	+
461	+
462	+
463	+
464	+
465	+
466	+
467	+
468	+
469	+
470	+
471	+
472	+

+ относится к ≤ 50 нМ

++ относится к >50-200 нМ

+++ относится к >200-500 нМ

++++ относится к >500-1000 нМ

Пример В1. Характеристика циклина E1 в клеточных линиях рака яичников и эндометрия

Уровень присутствия гена циклина E1 («CCNE1») оценивали в различных клеточных линиях онкологического заболевания яичников и эндометрия (Фиг. 1A и 1B). CCNE1 был амплифицирован в клетках COV318, OVCAR3 OVARY, Fu-OV1 и KLE, каждая из которых показывала усиление функции CCNE1 по количеству копий (количество копий («CN») > 2) (Фиг. 1A). Напротив, CCNE1 не был амплифицирован в клетках COV504, OV56 или Igrv1, каждая из которых была нейтральной по количеству копий (2) или имела потерю функции гена по количеству копий ($CN \leq 2$). CN был получен из базы данных Энциклопедии линий раковых клеток Broad Institute («CCLE») (Barretina, et al., Nature, 2012, 483(7391): 603-7, которая включена в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки).

Вестерн-блоттинг был проведен на образцах белков из клеток COV318, OVCAR3_OVARY, Fu-OV1, KLE, COV504, OV56 и Igrv1 для оценки уровней белка CCNE1. Уровни белка CCNE1 были выше в линиях клеток с усилением функции CCNE1 по количеству копий ($CN > 2$; т.е. клетки COV318, OVCAR3 OVARY, Fu-OV1 и KLE) по сравнению с линиями клеток, которые были нейтральными по количеству копий или имели потерю функции гена по количеству копий ($CN \leq 2$; т.е. клетки COV504, OV56 и Igrv1).

Пример В2. CDK2-нокдаун с помощью миРНК ингибирует пролиферацию в линиях раковых клеток человека с CCNE1 амплификацией, но не в линиях клеток без CCNE1 амплификации

Оценивали эффект нокдауна CDK2 в линиях клеток, с амплификацией CCNE1, по сравнению с линиями клеток, без амплификации CCNE1. CCNE1-амплифицированные клеточные линии (Fu-OV1 и KLE) или CCNE1-неамплифицированные клеточные линии (COV504 и Igrv1) обрабатывали контрольными («ctrl») или CDK2-специфическими малыми интерферирующими РНК («миРНК») («CDK2 миРНК-1» и «миРНК-2 CDK2») (Фиг. 2A, и 2B, и 3A, и 3B). Через семьдесят два часа после трансфекции миРНК клетки собирали и подвергали анализу клеточного цикла с помощью сортировки клеток с активацией флуоресценции («FACS») (Фиг. 2A и 3A). Нокдаун CDK2 подтверждали вестерн-блоттингом (Фиг. 2B и 3B). Нокдаун CDK2 ингибировал пролиферацию в CCNE1-амплифицированных клеточных линиях, но не в CCNE1-неамплифицированных клеточных линиях (Фиг. 2A и 3A).

Аналогичный эксперимент был проведен на дополнительных CCNE1-амплифицированных клеточных линиях (COV318, OVCAR3, Fu-OV1 и KLE), и CCNE1-неамплифицированных клеточных линиях (COV504, OV56 и Igrv1) (Фиг. 4). Процент клеток в S-фазе через три дня после обработки CDK2-специфическими миРНК был

значительно снижен в CCNE1-амплифицированных клеточных линиях, по сравнению с обработкой контрольной миРНК (Фиг. 4). В соответствии с результатами Фиг. 2А и 3А, процент клеток в S-фазе через три дня после обработки CDK2-специфическими миРНК существенно не отличался в CCNE1-неамплифицированных клеточных линиях по сравнению с обработкой контрольной миРНК (Фиг. 4).

Пример В3. Пролиферация в амплифицированных CCNE1 и неамплифицированных CCNE клеточных линиях при ингибировании CDK4/6

Оценивали эффект ингибирования CDK4/6 в CCNE1-амплифицированных клеточных линиях, по сравнению с CCNE1-неамплифицированными клеточными линиями. CCNE1-амплифицированные клетки (OVCAR3) или CCNE1-неамплифицированные клетки (COV504) обрабатывали контрольным диметилсульфоксидом («ДМСО») или увеличивающимися концентрациями ингибитора CDK4/6 палбоциклиба (Фиг. 5). Через шестнадцать часов после обработки ДМСО или палбоциклибом клетки собирали и подвергали анализу клеточного цикла с помощью FACS (Фиг. 5). Ингибирование CDK4/6 приводило к дозозависимому ингибированию пролиферации в CCNE1-неамплифицированных клетках, но не в CCNE1-амплифицированных клетках (Фиг. 5).

Аналогичный эксперимент был проведен на большем наборе CCNE1-амплифицированных клеточных линий (COV318 и OVCAR3), и CCNE1-неамплифицированных клеточных линий (COV504, OV56 и Igrv1) (Фиг. 6). Процент клеток в S-фазе через 16 часов после обработки палбоциклибом снижался в CCNE1-неамплифицированных клеточных линиях дозозависимым образом по сравнению с обработкой ДМСО (Фиг. 6). В соответствии с результатами на Фиг. 5, процент клеток в S-фазе через 16 часов после обработки палбоциклибом существенно не отличался в CCNE1-амплифицированных клеточных линиях, по сравнению с обработкой ДМСО (Фиг. 6).

Пример В4. CDK2-нокаут блокирует фосфорилирование Rb на S780 в CCNE1-амплифицированных, но не в CCNE1-неамплифицированных клеточных линиях

Оценивали влияние CDK2-нокаута на фосфорилирование Rb по Ser-780 из SEQ ID NO: 3 («S780») в CCNE1-амплифицированных клеточных линиях, по сравнению с CCNE1-неамплифицированными клеточными линиями. CCNE1-амплифицированные клеточные линии (COV318, Fu-OV1 и KLE) или CCNE1-неамплифицированные клеточные линии (COV504, OV56 и Igrv1) обрабатывали ctrl или CDK2-специфическими миРНК (Фиг. 7А и 7В). Через 72 часа после трансфекции миРНК клетки собирали, общий белок экстрагировали и анализировали вестерн-блоттингом. Нокаун CDK2 подтверждали вестерн-блоттингом. Нокаун CDK2 блокировал фосфорилирование Rb по S780 в CCNE1-амплифицированных клеточных линиях (Фиг. 7А), но не в CCNE1-неамплифицированных клеточных линиях (Фиг. 7В).

Пример В5. Палбоциклиб блокирует фосфорилирование Rb по S780 в CCNE1-неамплифицированных клеточных линиях, но не в CCNE1-амплифицированных клеточных линиях

Оценивали влияние ингибирования CDK4/6 на фосфорилирование Rb по S780 в

CCNE1-амплифицированных клеточных линиях, по сравнению с CCNE1-неамплифицированными клеточными линиями. CCNE1-амплифицированные клеточные линии (OVCAR3 и COV318) или CCNE1-неамплифицированные клеточные линии (COV504 и OV56) обрабатывали ДМСО или различными дозами палбоциклиба (Фиг. 8А и 8В). Через один или 15 часов после обработки клетки собирали, общий белок экстрагировали и анализировали вестерн-блоттингом (Фиг. 8). Обработка палбоциклибом блокировала фосфорилирование Rb по S780 в CCNE1-неамплифицированных клеточных линиях (Фиг. 8В), но не в CCNE1-амплифицированных клеточных линиях (Фиг. 8А).

Пример В6. Деграция CDK2 под действием dTAG снижает фосфорилирование Rb по S780

Чтобы дополнительно подтвердить, что нокаун CDK2 снижает фосфорилирование Rb по S780 в CCNE1-амплифицированных клетках (см. Пример В4), использовали систему dTAG для разрушения CDK2 и оценивали уровень фосфорилированного S780 Rb (Erb et al., Nature, 2017, 543 (7644): 270-274, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки). Вкратце, клетки OVCAR3 были сконструированы для экспрессии Cas9 с помощью лентивирусной трансдукции конструкцией Cas9. Затем клетки OVCAR3-Cas9 были сконструированы для экспрессии слитого белка CDK2-FKBP12F36V-НА посредством лентивирусной трансдукции экспрессирующей конструкцией CDK2-FKBP12F36V-НА. Затем, чтобы сконструировать линию с инактивированной эндогенной CDK2, клетки OVCAR3 (Cas9, CDK2-FKBP12F36V-НА) трансдуцировали sgРНК CDK2 («CDK2-гРНК»); клетки OVCAR3 (Cas9, CDK2-FKBP12F36V-НА), трансдуцированные ненаправленной sgРНК («Ctl-гРНК»; Collecta), служили контрольной клеточной линией.

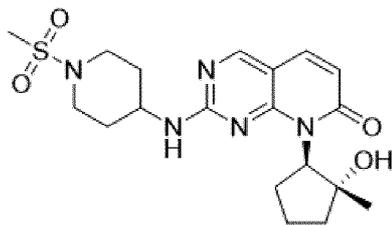
Чтобы деградировать белок CDK2-FKBP12F36V-НА с помощью dTAG (Фиг. 9А), клетки обрабатывали ДМСО или увеличивающимися концентрациями dTAG в течение 14 часов. Клетки собирали и обрабатывали для вестерн-блоттинга (Фиг. 9В). Дозозависимую деграцию CDK2-FKBP12 (F36V) выявляли вестерн-блоттингом после обработки dTAG как в контрольных, так и в обработанных CDK2-гРНК клетках (Фиг. 9В). Деграцию дополнительно подтверждали вестерн-блоттингом на НА-Tag. Эндогенный белок CDK2 был обнаружен в клетках OVCAR3, обработанных контрольной гРНК, но не CDK2-гРНК (Фиг. 9В). Деграция CDK2-FKBP12 (F36V) ингибировала фосфорилирование Rb по S780 в клетках OVCAR3, нокаутированных по CDK2, но не в клетках OVCAR3 с эндогенной экспрессией CDK2,

Пример В7. p-Rb S780 HTRF-клеточный анализ для идентификации ингибиторов CDK2

Анализ активности фермента CDK2/CCNE1 *in vitro* использовали для измерения фосфорилирования пептидного субстрата с использованием гомогенного переноса энергии с временным разрешением («HTRF»). Предварительно специфичность 8-((1R,2R)-2-гидрокси-2-метилциклопентил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соединение А; см. публикацию заявки на

патент США № 2018/0044344 на странице 51, абзац [0987], которая полностью включена в настоящий документ в качестве ссылки) для ингибирования CDK2 была подтверждена с помощью анализа активности киназы (фиг. 10A). С этой целью был использован анализ киназной активности LANCE® Ultra с пептидом EIF4E-связывающего белка 1 (Thr37/46), меченным ULight™ (PerkinElmer, TRF0128-M) в качестве субстрата, и меченным европием анти-фосфо-EIF4E-связывающим белком 1 (Thr37/46) антителом (PerkinElmer, TRF0216-M). Отношение флуоресценции, перенесенной на меченый субстрат (665 нм), относительно флуоресценции донора европия (620 нм) представляет собой степень фосфорилирования. Было определено, что IC₅₀ для Соединения А составляет 1,1 нМ (Фиг. 10A). Напротив, IC₅₀ для ингибитора CDK4/6 палбоциклиба составляла 10 000 нМ (Фиг. 10A).

Затем был проведен клеточный анализ CDK2 pRb (S780) HTRF, позволяющий количественно детектировать фосфорилированный по серину 780 Rb в CCNE1-амплифицированных клетках COV318, после обработки Соединением А или палбоциклибом (Фиг. 10B). Обработка Соединением А, но не палбоциклибом, ингибировала фосфорилирование Rb серина 780 в CCNE1-амплифицированных клетках (Фиг. 10B). IC₅₀ для Соединения А в этом анализе составляла 37 нМ, в то время как IC₅₀ для палбоциклиба составляла > 3000 нМ (Фиг. 10B).



Соединение А

Пример В8. Биоинформатический анализ набора данных CCLE показывает, что чувствительность к ингибированию CDK2 в CCNE1-амплифицированных клетках зависит от функционального p16.

В попытке идентифицировать биомаркер для прогнозирования чувствительности к ингибированию CDK2 в CCNE1-амплифицированных клетках, было проанализировано 460 клеточных линий из CCLE (Barretina, см. выше). Сначала клеточные линии фильтровали на основе количества копий и экспрессии CCNE1 и оценки чувствительности к CDK2 на основании данных о нокдауне shPHK. В общей сложности 41 клеточная линия была идентифицирована как имеющая число копий CCNE1 > 3 и показатель экспрессии CCNE1 (CCLE: > 3). Из этих 41 клеточных линий 18 (44%) были чувствительны к ингибированию CDK2 (оценка чувствительности CDK2 ≤ -3), в то время как 23 (56%) были нечувствительны к ингибированию CDK2 (оценка чувствительности CDK2 > -3).

Затем статус p16 оценивали в линиях клеток, чувствительных к CDK2 и нечувствительных к CDK2 (Фиг. 11). Из 18 клеточных линий, чувствительных к ингибированию CDK2, 100% экспрессировали нормальный ген p16 (Фиг. 11). Напротив, только 4 из 23 линий клеток, нечувствительных к CDK2, экспрессировали нормальный ген p16 (Фиг. 11). Большинство из 23 линий клеток, нечувствительных к CDK2,

демонстрировали дисфункциональную экспрессию гена p16: ген p16 был удален в 10 из 23 линий клеток; ген p16 был подавлен в 5 из 23 клеточных линий, и ген p16 был мутирован в 4 из 23 клеточных линий (Фиг. 11).

Сводная информация о чувствительности CDK2 и статусе CDKN2A/p16 в CCNE1-амплифицированных клеточных линиях представлена в Таблице 56 ниже.

Таблица 56. Клеточные линии с показателем чувствительности к CDK2 ≤ 3 считаются линиями, чувствительными к CDK2; ≥ 3 линиями, чувствительными к CDK2. Полужирным шрифтом выделены проверенные экспериментально клеточные линии. NCIN87_STOMACH не показала экспрессии белка CDKN2A/P16 при вестерн-блоттинге. Количество копий CCNE1 и CDKN2A/P16 было рассчитано на основе набора данных CCLE. Оценка экспрессии <0 засчитывается как подавление гена.

Клеточные линии	Оценка чувствительности к CDK2	Число копий CCNE1	Число копий CDKN2 A.	Оценка экспрессии и мРНК CDKN2A/p16	CDKN2a/p16 Дисфункция
HCC1569_ГРУДЬ	-9,6	16	2	5,11	
OVISE_OVARY	-9,4	3	2	4,17	
MKN1_ЖЕЛУДОК	-8,9	5	1	4,28	
EFE184_ЭНДОМЕТРИЙ	-8,7	3	2	3,97	
KURAMOCHI_OVARY	-8,2	3	2	3,60	
MKN7_ЖЕЛУДОК	-7,7	21	1	4,37	
MDAMB157_ГРУДЬ	-7,6	6	2	5,01	
HCC70_ГРУДЬ	-7,6	4	4	4,88	
NIHOVCAR3_ЯИЧНИК	-7,4	10	2	4,15	
FUOV1_ЯИЧНИК	-7	10	3	5,19	
KLE_ENDOMETRIUM	-7	7	2	6,24	
COV318_ЯИЧНИК	-7	14	2	5,09	
CAOV4_ЯИЧНИК	-6,7	3	2	3,59	
MFE280_ЭНДОМЕТРИЙ	-6,3	4	2	4,97	
NCIH661_ЛЕГКОЕ	-6,2	5	2	3,73	
OVICAR4_ЯИЧНИК	-4,3	4	1	4,77	
SNU8_ЯИЧНИК	-3,8	5	3	5,35	
OVICAR8_ЯИЧНИК	-3,7	3	2	5,21	
RMUGS_OVARY	-2,8	4	1	-0,08	Подавление
NCCSTCK140_ЖЕЛУДОК	-2,7	3	0	-4,70	Делеция

NCIH2286_ЛЕГКОЕ	-1,6	3	1	3,63	Мутация
HOP62_ЛЕГКОЕ	-1,4	4	0	-1,21	Делеция
LN340_ЦЕНТРАЛЬНАЯ_НЕ РВНАЯ_ СИСТЕМА	-1,0	3	0	-5,47	Делеция
NCIH1339_ЛЕГКОЕ	-0,8	3	2	2,42	Неизвестно
NCIN87_ЖЕЛУДОК	0,1	3	2	4,67	Число подростков
U2OS_Кость	0,4	3	1	-5,72	Подавление
SF172_ЦЕНТРАЛЬНАЯ_НЕ РВНАЯ_ СИСТЕМА	0,5	3	0	-2,35	Делеция
CAL120_ГРУДЬ	0,6	4	1	4,86	
RMGI_OVARY	0,9	3	0	-3,33	Делеция
OV90_ЯИЧНИК	0,9	3	1	3,95	Мутация
SNU601_ЖЕЛУДОК	1,1	4	2	-3,79	Подавление
EW8_КОСТЬ	1,5	5	1	3,11	
JHESOAD1_ПИЩЕВОД	1,7	5	0	-5,52	Делеция
HCC1806_ГРУДЬ	1,9	8	0	-4,61	Делеция
NCIH2170_ЛЕГКОЕ	2,0	3	0	-3,73	Делеция
HCC1428_ГРУДЬ	2,3	3	2	2,28	
A549_ЛЕГКОЕ	2,5	4	0	-6,13	Делеция
LXF289_ЛЕГКОЕ	2,6	4	3	4,10	Мутация
AGS_STOMACH	3,0	3	2	-5,56	Подавление
NCIH647_ЛЕГКОЕ	3,0	4	0	-5,07	Делеция
HLF_LIVER	3,9	3	2	3,40	

Пример В9. CCNE1-амплифицированные клетки с дисфункциональным p16 не реагируют на ингибирование CDK2

Для дальнейшей оценки роли p16 в чувствительности к CDK2 в CCNE1-амплифицированных клетках, экспрессию белка p16 в трех линиях клеток желудка с CCNE1-амплификацией оценивали с помощью вестерн-блоттинга. Клетки AGS и NCI-N87 демонстрировали отсутствие или резко сниженные уровни p16 (Фиг. 12А). Напротив, белок p16 был обнаружен в экстрактах клеточного белка MKN1 (Фиг. 12А).

Затем оценивали влияние CDK2-нокдауна на эти клетки. Клетки Mkn1, Ags и NCI-N87 обрабатывали контрольной или CDK2-специфичной миРНК. Через три дня после трансфекции миРНК фазовое распределение клеток оценивали с помощью FACS. Процент

клеток в S-фазе в клетках Mkn1 (CCNE1-амплифицированных, обнаружен белок p16) был значительно снижен в клетках, обработанных миРНК CDK2, по сравнению с контролем (Фиг. 12В). Напротив, процент клеток в S-фазе не был значительно снижен в клетках Ags и NCI-N87 (CCNE1-амплифицированных, с дисфункциональным уровнем белка p16) после обработки миРНК CDK2 по сравнению с контролем (Фиг. 12В).

Пример В10. Нокдаун p16 с помощью миРНК отменяет подавление клеточного цикла, вызванное ингибированием CDK2, в CCNE1-амплифицированных клетках.

Чтобы подтвердить роль p16 в CDK2-чувствительности CCNE1-амплифицированных клеток, клетки COV318 обрабатывали контрольной или p16-специфичной миРНК. Через семьдесят два часа после трансфекции клетки обрабатывали ДМСО (контроль) или 100 нМ Соединения А. Через шестнадцать часов после обработки ДМСО или ингибитором CDK2 клетки собирали и подвергали анализу клеточного цикла с помощью FACS. В соответствии с результатами, описанными выше, процент клеток в S-фазе значительно снизился в контрольных клетках, обработанных миРНК, и обработанных ингибитором CDK2 (соединение А), но не контролем ДМСО (Фиг. 13). Напротив, процент клеток в S-фазе существенно не снизился после обработки ингибитором CDK2 (Соединение А) в клетках с нокдауном p16 по сравнению с контролем ДМСО (Фиг. 13).

Материалы и методы, использованные в примерах В1-В10.

Культура клеток и трансфекция

Циклин E1 человека (CCNE1), амплифицированные линии клеток яичников OVCAR3, COV318, Fu-OV1, линия эндометриальных клеток KLE, линии клеток желудка MKN1, AGS, NCIN87 и CCNE1, неамплифицированные линии клеток яичников COV504, OV56, Igrv1, культивировали в RPMI 1640 среде. В полную питательную среду добавляли 10% ФБС, 0,1 мМ заменимых аминокислот, 2 мМ L-глутамин, 100 единиц/мл пенициллина G и 100 мкг/мл стрептомицина в увлажненном инкубаторе при 37°C и атмосфере 5% CO₂ в воздухе. Линия Fu-OV1 была приобретена в Немецкой коллекции микроорганизмов и культур клеток института Лейбница DSMZ; MKN1 была приобретена в Японском банке ресурсов для исследования рака; а остальные клеточные линии были приобретены в Американской коллекции типовых культур. Для трансфекции клетки высевали в 6-луночные клетки на 24 часа и временно трансфицировали реагентом липофектамин 2000 (Thermo Fisher, 11668027). ON-TARGETplus миРНК CDK2 человека (GE Healthcare Dharmacon, J-003236-11-0002 и J-003236-12-0002) и ON-TARGETplus миРНК CDKN2A/p16 человека (GE Healthcare Dharmacon, J-011007-08-0002) использовали для нокдауна эндогенных CDK2 и CDKN2A/p16. Нецелевой пул ON-TARGETplus (GE Healthcare Dharmacon, D-001810-10-20) использовали в качестве отрицательного контроля.

Вестерн-блоттинг анализ

Экстракты целых клеток получали с использованием буфера RIPA (Thermo Scientific, 89900) с коктейлем из ингибиторов протеазы и фосфатазы Halt (Thermo

Scientific, 78440). Концентрацию белка определяли количественно с помощью набора BCA Protein Assay Kit (Thermo Scientific, 23225), и 40 мкг белковых лизатов загружали для SDS-PAGE с использованием готовых градиентных гелей (Bio-Rad, Hercules, № 456-1094). Образцы разбавляли 5X-кратным буфером Лэммли (300 мМ Трис-НСl рН 6,8, 10% SDS (масс./об.), 5% 2-меркаптоэтанола, 25% глицерина (об./об.), 0,1% бромфенолового синего (масс./об.) и кипятили 5 минут. 35 мкг белков разделяли с помощью 8-15% SDS-PAGE и переносили на мембраны из поливинилиденфторида (PVDF). Неспецифические сайты связывания на мембранах PVDF блокировали 5% обезжиренным молоком в TBST (20 мМ трис-НСl, рН 7,6, 137 мМ NaCl, 1% Твин-20). Мембраны гибридизировали антителами к CDKN2A/p16 (Cell Signaling Technology, 92803S), анти-Cas9 (Cell Signaling Technology, 97982S), анти-НА (Cell Signaling Technology, 3724S), анти-Rb (Cell Signaling Technology, 9309S), анти-фосфо-Rb (Ser780) (Cell Signaling Technology, 8180S), анти-CDK2 (Cell Signaling Technology, 2546S), анти-CCNE1 (Cell Signaling Technology, 20808S) и анти-GAPDH (Cell Signaling Technology, 8884S) антителами в течение ночи при 4°C с последующей инкубацией со вторичными антителами, конъюгированными с пероксидазой хрена (HRP), в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем мембраны проявляли с использованием субстратов Immobilon Western для хемилюминесценции HRP (Millipore, WBKLS0500). Изображения получали с помощью системы визуализации люминесценции/флуоресценции Odyssey CLx Imager (LI-COR).

Анализ клеточного цикла

Клетки высевали в шестилуночные планшеты для тканевых культур и через 24 часа обрабатывали увеличивающимися концентрациями палбоциклиба или Соединения А. После обработки в течение ночи клетки подвергали воздействию 10 мкМ EdU в течение 3 часов перед обнаружением EdU-ДНК с помощью набора азида Click-iT AlexaFluor® 647 (Life Technology, C10424) в соответствии с инструкциями производителя. Всю ДНК окрашивали DAPI. Обработанные соединением и обработанные ДМСО контрольные клетки получали с помощью CytoFlex (Beckman Coulter) и анализировали с использованием программного обеспечения FlowJo. Для анализа клеточного цикла клеток с нокдауном миРНК через 72 часа после трансфекции миРНК клетки подвергали воздействию 10 мкМ EdU в течение 3 часов перед обнаружением с помощью набора азида Click-iT AlexaFluor® 647.

Плазмиды

Плазмиду LentiCas9 pRCCH-CMV-Cas9-2A (Cellecta, SVC9-PS) использовали для экспрессии Cas9. Лентивирусную конструкцию sgРНК-CDK2, предназначенную для нацеливания на AAGCAGAGATCTCTCGGA (SEQ ID NO: 8) CDK2, клонировали в вектор экспрессии sgРНК pRSG-U6 и покупали у Cellecta (93661). Для экспрессии CDK2-FKBP12F36V-НА синтезировали фрагмент ДНК из 1306 пар оснований, кодирующий CDK2 и метку FKBP12F36V-2хНА на С-конце, и клонировали его в расщепленный EcoRI и BamHI pCDH-EF1 α -MCS-T2A-Puro лентивектор (Systembio, CD527A-1).

Последовательность фрагмента ДНК длиной 1306 п.о.:

**CCTCGAATTCAGCTGCATGGAGAACTTCCAAAAGGTGGAAAAGATCGGAG
 AGGGCACGTACGGAGTTGTGTACAAAGCCAGAAACAAGTTGACGGGAGAGGTG
 GTGGCGCTTAAGAAAATCCGCCTGGACACTGAGACTGAGGGTGTGCCCAGTAC
 TGCCATCCGAGAGATCTCTCTGCTTAAGGAGCTTAACCATCCTAATATTGTCAAG
 CTGCTGGATGTCATTACACAGAAAATAAACTCTACCTGGTTTTTTGAATTTCTGC
 ACCAAGATCTCAAGAAATTCATGGATGCCTCTGCTCTCACTGGCATTCCCTCTTCC
 CCTCATCAAGAGCTATCTGTTCCAGCTGCTCCAGGGCCTAGCTTTTCTGCCATTCT
 CATCGGGTCCCTCCACCGAGACCTTAAACCTCAGAATCTGCTTATTAACACAGAG
 GGGGCCATCAAGCTAGCAGACTTTGGACTAGCCAGAGCTTTTGGAGTACCTGTT
 CGTACTTACACCCATGAAGTGGTGACCCTGTGGTACCGAGCTCCTGAAATCCTC
 CTGGGCTGCAAATATTATTCCACAGCTGTGGACATCTGGAGCCTGGGCTGCATC
 TTTGCTGAGATGGTGACTCGCCGGGCCCTATTCCCTGGAGATTCTGAGATTGAC
 CAGCTCTTTCGGATCTTTCGGACTCTGGGGACCCAGATGAGGTGGTGTGGCC
 AGGAGTTACTTCTATGCCTGATTACAAGCCAAGTTTCCCCAAGTGGGCCCCGGCA
 AGATTTTAGTAAAGTTGTACCTCCCCTGGATGAAGATGGACGGAGCTTGTTATC
 GCAAATGCTGCACTACGACCCTAACAAGCGGATTTCCGGCCAAGGCAGCCCTGG
 CTCACCCTTTCTTCCAGGATGTGACCAAGCCAGTACCCCATCTTCGACTCGGAGT
GCAGGTGGAAACCATCTCCCCAGGAGACGGGCGCACCTTCCCCAAGCGCGGCCAGACCT
GCGTGGTGCCTACACCGGGATGCTTGAAGATGGAAAGAAAGTTGATTCTCCCGGGACA
GAAACAAGCCCTTTAAGTTTATGCTAGGCAAGCAGGAGGTGATCCGAGGCTGGGAAGAAG
GGGTTGCCAGATGAGTGTGGGTCAGAGAGCCAAACTGACTATATCTCCAGATTATGCCTA
TGGTGCCACTGGGCACCCAGGCATCATCCCACCACATGCCACTCTCGTCTTCGATGTGGA
GCTTCTAAAACCTGGAAGGATACCCTTACGACGTTCTGATTACGCTTACCCTTACGACGTT
CTGATTACGCTGGATCCTAATTCGAAAGC (SEQ ID NO:4)**

Сайты рестрикционных ферментов GAATTC (SEQ ID NO: 5; EcoRI), GGATCC (SEQ ID NO: 6; BamHI) и TTCGAA (SEQ ID NO: 7; BstBI) подчеркнуты. Последовательность, кодирующая CDK2, выделена жирным шрифтом, а последовательность FKBP12F36V-НА выделена курсивом. Три нуклеиновые кислоты, подчеркнутые в последовательности CDK2, указывают на модификации, которые отменяют сайты PAM, чтобы избежать эффекта нокаута CRISPR. Эти изменения не привели к изменению кодируемых аминокислот.

Получение лентивируса

Получение лентивируса осуществляли в клетках 293Т путем котрансфекции смеси для упаковки лентивируса (Sigma, SHP001) и данной плазмиды экспрессии лентивируса с использованием липофектамина 2000. Вирусные супернатанты собирали через 48 и 72 часов после трансфекции, фильтровали через мембрану 0,22 мкм. Все линии клеток трансдуцировали путем спинокуляции при 2000 оборотов в минуту (об/мин) в течение 1 часа при комнатной температуре с использованием 8 мкг/мл полибрена (Santa Cruz, sc-134220).

CDK2-dTAG клетки

Клетки OVCAR3 были впервые сконструированы для экспрессии Cas9 с помощью лентивирусной трансдукции конструкции Cas9. Клетки отбирали и поддерживали в 100 мкг/мл гигромицина (Life Technologies, 10687010) и проверяли экспрессию Cas9 с помощью иммуноблоттинга. Затем были сконструированы клетки OVCAR3-Cas9 для экспрессии слитого белка CDK2-FKBP12F36V-NA путем лентивирусной трансдукции конструкцией экспрессии CDK2-FKBP12F36V-NA и отбора с использованием 2 мкг/мл дигидрохлорида пурамицина (Life Technologies, A1113803). Экспрессию CDK2-FKBP12F36V-NA подтверждали иммуноблоттингом с использованием антител к CDK2 и NA. Затем, чтобы сконструировать линию с инактивированной эндогенной CDK2, клетки OVCAR3 (Cas9, CDK2-FKBP12F36V-NA) трансдуцировали sgPHK CDK2 и отбирали с помощью 50 мкг/мл зеоцина (Life Technologies, R25001). Инактивированную экспрессию эндогенного CDK2 в размноженных клонах тестировали иммуноблоттингом. Клетки OVCAR3 (Cas9, CDK2-FKBP12F36V-NA), трансдуцированные нецелевой sgPHK (Cellecta), служили контрольной клеточной линией.

Чтобы деградировать белок CDK2-FKBP12F36V-NA с помощью dTAG, 200000 клеток высевали в 1 мл среды в трипликатах в 24-луночный планшет и обрабатывали диметилсульфоксидом (ДМСО) или увеличивающимися концентрациями dTAG в течение 14 часов. Клетки собирали и обрабатывали для вестерн-блоттинга.

Ферментативный анализ CDK2/CCNE1

Анализ активности фермента CDK2/CCNE1 *in vitro* измеряет фосфорилирование пептидного субстрата с использованием гомогенного переноса энергии с временным разрешением (HTRF). В анализе киназной активности LANCE® Ultra использовали пептид EIF4E-связывающего белка 1 (Thr37/46), меченный ULight™ (PerkinElmer, TRF0128-M) в качестве субстрата, и меченное европием анти-фосфо-EIF4E-связывающий белок 1 (Thr37/46) антитело (PerkinElmer, TRF0216-M). Отношение флуоресценции, перенесенной на меченый субстрат (665 нм), относительно флуоресценции донора европия (620 нм) представляет собой степень фосфорилирования. Соотношения для обработанных лунок нормализованы для чистого ДМСО (активность 100%) и отсутствия ферментов (активность 0%). Нормализованные данные анализировали с использованием четырехпараметрической кривой доза-ответ для определения IC₅₀ для каждого соединения.

CDK2 pRb (S780) HTRF клеточный анализ

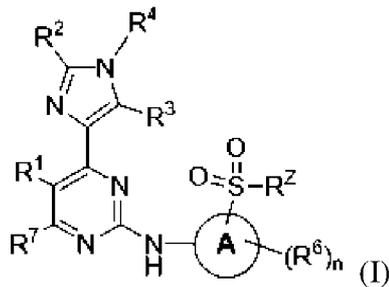
Клеточный анализ CDK2 pRb (S780) HTRF позволяет количественно определять Rb, фосфорилированный по серину 780, в CCNE1-амплифицированных клетках COV318. Анализ включал два антитела: меченное криптоном европия антитело к фосфо-Rb S780 (донор) и меченное d2 антитело к Rb (акцептор). Вкратце, клетки COV318 высевали в лунки 96-луночного планшета с плотностью 25000 на лунку с 9-точечным 3-кратным серийным разведением соединений и культивировали в течение ночи при 37 градусах с 5% CO₂. Конечные концентрации соединений начинаются от 3 мкМ. На следующий день клетки лизировали в 70 мкл 1X буфера для лизиса общего фосфо-общего белка № 2

(Cisbio) с добавлением 0,7 мкл блокирующего буфера (Cisbio) и 1,4 мкл коктейля ингибиторов протеазы III, без ЭДТА (Calbiochem, 539134). 16 мкл клеточных лизатов смешивали с 4 мкл антител, конъюгированных с флуорофором, до конечной концентрации 0,188 нМ меченного криптаном антитела к фосфо-Rb S780 и 0,14 нМ меченного d2 антитела к Rb. После 2 часов инкубации при комнатной температуре сигналы HTRF измеряли на микропланшетном ридере PHERAstar (BMG Labtech) с использованием длины волны возбуждения 340 нм, фильтра 620 нм для флуоресценции донора европия и фильтра 665 нм для обнаружения флуоресценции акцептора. Сигналы HTRF рассчитывали как отношение HTRF (отношение флуоресценции, измеренной при 665 нм и 620 нм) \times 10000.

Разнообразные модификации изобретения, в дополнение к описанным в настоящем документе, будут очевидны квалифицированным специалистам в данной области из предыдущего описания. Такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, заявки на патенты и публикации, цитируемые в настоящей заявке, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

Кольцевой фрагмент **A** представляет собой 4-14-членный гетероциклоалкил, где кольцевой фрагмент **A** присоединен к группе -NH- формулы (I) при члене кольца насыщенного или частично насыщенного кольца указанного 4-14-членного гетероциклоалкила;

R^1 выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, циано- C_{1-4} алкила, HO- C_{1-4} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила;

R^2 , R^3 , и R^4 определены, как показано в группе (a), группе (b) или группе (c);

группа (a):

R^2 выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, OH, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, циано- C_{1-4} алкила, HO- C_{1-4} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила;

R^3 выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, циано- C_{1-4} алкила, HO- C_{1-4} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила; и

R^4 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} -циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)NR^{c4}(OR^{a4})$, $C(O)OR^{a4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

группа (b):

R^2 выбран из H, D, галогена, NO_2 , CN, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a2} , SR^{a2} , $NHOR^{a2}$, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)NR^{c2}(OR^{a2})$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $OS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, $OS(O)_2R^{b2}$, $S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$, SF_5 , $P(O)R^{f2}R^{g2}$, $OP(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, $P(O)(OR^{h2})(OR^{i2})$, и $BR^{j2}R^{k2}$; причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

R^3 выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, циано- C_{1-4} алкила, HO- C_{1-4} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила; и

R^4 выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, циано- C_{1-4} алкила, HO- C_{1-4} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкила, и C_{3-4} циклоалкила;

группа (с):

R^2 выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, циано- C_{1-4} алкила, HO- C_{1-4} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила; и

R^3 и R^4 , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{a2} , R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

или любые R^{c2} и R^{d2} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членную гетероциклоалкильную

группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

каждый R^{b2} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2A} ;

каждый R^{e2} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f2} и R^{g2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h2} и R^{i2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j2} и R^{k2} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j2} и R^{k2} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{2A} независимо выбран из D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a21} , SR^{a21} , $NHOR^{a21}$, $C(O)R^{b21}$, $C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$, $C(O)OR^{a21}$, $OC(O)R^{b21}$, $OC(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(O)R^{b21}$, $NR^{c21}C(O)OR^{a21}$, $NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$, $C(=NR^{e21})R^{b21}$, $C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $NR^{c21}S(O)R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$, $NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)R^{b21}$, $S(O)NR^{c21}R^{d21}$, $S(O)_2R^{b21}$, $S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$, $OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$, $OS(O)_2R^{b21}$, $S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$, SF_5 , $P(O)R^{f21}R^{g21}$, $OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$, $P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$, и $BR^{j21}R^{k21}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил,

4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

каждый R^{a21} , R^{c21} и R^{d21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

или любые R^{c21} и R^{d21} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

каждый R^{b21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2B} ;

каждый R^{e21} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f21} и R^{g21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h21} и R^{i21} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j21} и R^{k21} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j21} и R^{k21} , присоединенные к тому же атому B, вместе с атомом B, к

которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

каждый R^{2B} независимо выбран из D, галогена, CN, NO₂, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила, 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, OR^{a22}, SR^{a22}, NHOR^{a22}, C(O)R^{b22}, C(O)NR^{c22}R^{d22}, C(O)NR^{c22}(OR^{a22}), C(O)OR^{a22}, OC(O)R^{b22}, OC(O)NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}C(O)R^{b22}, NR^{c22}C(O)OR^{a22}, NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}, C(=NR^{e22})R^{b22}, C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}, NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}, NR^{c22}S(O)R^{b22}, NR^{c22}S(O)₂R^{b22}, NR^{c22}S(O)(=NR^{e22})R^{b22}, NR^{c22}S(O)₂NR^{c22}R^{d22}, S(O)R^{b22}, S(O)NR^{c22}R^{d22}, S(O)₂R^{b22}, S(O)₂NR^{c22}R^{d22}, OS(O)(=NR^{e22})R^{b22}, OS(O)₂R^{b22}, S(O)(=NR^{e22})R^{b22}, SF₅, P(O)R^{f22}R^{g22}, OP(O)(OR^{h22})(ORⁱ²²), P(O)(OR^{h22})(ORⁱ²²), и BR^{j22}R^{k22}, причем указанные C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₇ циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, фенил-C₁₋₄ алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил и 5-6-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2C};

каждый R^{a22}, R^{c22} и R^{d22} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, причем, указанные C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₇ циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, фенил-C₁₋₄ алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил и 5-6-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2C};

или любые R^{c22} и R^{d22}, присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2C};

каждый R^{b22} независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{2C};

каждый R^{e22} независимо выбран из H, OH, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила;

каждый R^{f22} и R^{g22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h22} и R^{i22} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j22} и R^{k22} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j22} и R^{k22} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{2C} независимо выбран из D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a23} , SR^{a23} , $NHOR^{a23}$, $C(O)R^{b23}$, $C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $C(O)NR^{c23}(OR^{a23})$, $C(O)OR^{a23}$, $OC(O)R^{b23}$, $OC(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(O)R^{b23}$, $NR^{c23}C(O)OR^{a23}$, $NR^{c23}C(O)NR^{c23}R^{d23}$, $C(=NR^{e23})R^{b23}$, $C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}C(=NR^{e23})R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)NR^{c23}R^{d23}$, $NR^{c23}S(O)R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)_2R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)(=NR^{e23})R^{b23}$, $NR^{c23}S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)R^{b23}$, $S(O)NR^{c23}R^{d23}$, $S(O)_2R^{b23}$, $S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$, $OS(O)(=NR^{e23})R^{b23}$, $OS(O)_2R^{b23}$, $S(O)(=NR^{e23})R^{b23}$, SF_5 , $P(O)R^{f23}R^{g23}$, $OP(O)(OR^{h23})(OR^{i23})$, $P(O)(OR^{h23})(OR^{i23})$, и $BR^{j23}R^{k23}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{a23} , R^{c23} и R^{d23} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

или любые R^{c23} и R^{d23} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными

заместителями R^G ;

каждый R^{b23} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{e23} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f23} и R^{g23} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h23} и R^{i23} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j23} и R^{k23} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j23} и R^{k23} , присоединенные к тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{a4} , R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

или любые R^{c4} и R^{d4} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{b4} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила,

5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{e4} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{4A} независимо выбран из D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a41} , SR^{a41} , $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)NR^{c41}(OR^{a41})$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(=NR^{e41})R^{b41}$, $C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)R^{b41}$, $S(O)NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}$, $OS(O)_2R^{b41}$, $S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$, SF_5 , $P(O)R^{f41}R^{g41}$, $OP(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$, $P(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$, и $BR^{j41}R^{k41}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

или любые R^{c41} и R^{d41} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила,

5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 6-10-членного арил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{e41} независимо выбран из H, OH, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 6-10-членного арил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила;

каждый R^{f41} и R^{g41} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 6-10-членного арил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила;

каждый R^{h41} и Rⁱ⁴¹ независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, 6-10-членного арил-C₁₋₄ алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-10-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила;

каждый R^{j41} и R^{k41} независимо выбран из OH, C₁₋₆ алкокси и C₁₋₆ галогеналкокси; или любой R^{j41} и R^{k41}, присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

каждый R^{4B} независимо выбран из D, галогена, CN, NO₂, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила, 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила, OR^{a42}, SR^{a42}, NHOR^{a42}, C(O)R^{b42}, C(O)NR^{c42}R^{d42}, C(O)NR^{c42}(OR^{a42}), C(O)OR^{a42}, OC(O)R^{b42}, OC(O)NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}C(O)R^{b42}, NR^{c42}C(O)OR^{a42}, NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}, C(=NR^{e42})R^{b42}, C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}, NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}, NR^{c42}S(O)R^{b42}, NR^{c42}S(O)₂R^{b42}, NR^{c42}S(O)(=NR^{e42})R^{b42}, NR^{c42}S(O)₂NR^{c42}R^{d42}, S(O)R^{b42}, S(O)NR^{c42}R^{d42}, S(O)₂R^{b42}, S(O)₂NR^{c42}R^{d42}, OS(O)(=NR^{e42})R^{b42}, OS(O)₂R^{b42}, S(O)(=NR^{e42})R^{b42}, SF₅, P(O)R^{f42}R^{g42}, OP(O)(OR^{h42})(ORⁱ⁴²), P(O)(OR^{h42})(ORⁱ⁴²), и BR^{j42}R^{k42}, причем указанные C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₇ циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, фенил-C₁₋₄ алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил и 5-6-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C};

каждый R^{a42}, R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила,

C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

или любые R^{c42} и R^{d42} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{b42} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{e42} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f42} и R^{g42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h42} и R^{i42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j42} и R^{k42} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j42} и R^{k42} , присоединенные к одному и тому же атому B, вместе с атомом B, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{4C} независимо выбран из D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a43} , SR^{a43} , $NHOR^{a43}$, $C(O)R^{b43}$, $C(O)NR^{c43}R^{d43}$, $C(O)NR^{c43}(OR^{a43})$, $C(O)OR^{a43}$, $OC(O)R^{b43}$,

$\text{OC(O)NR}^{c43}\text{R}^{d43}$, $\text{NR}^{c43}\text{R}^{d43}$, $\text{NR}^{c43}\text{NR}^{c43}\text{R}^{d43}$, $\text{NR}^{c43}\text{C(O)R}^{b43}$, $\text{NR}^{c43}\text{C(O)OR}^{a43}$,
 $\text{NR}^{c43}\text{C(O)NR}^{c43}\text{R}^{d43}$, $\text{C(=NR}^{e43}\text{)R}^{b43}$, $\text{C(=NR}^{e43}\text{)NR}^{c43}\text{R}^{d43}$, $\text{NR}^{c43}\text{C(=NR}^{e43}\text{)NR}^{c43}\text{R}^{d43}$,
 $\text{NR}^{c43}\text{C(=NR}^{e43}\text{)R}^{b43}$, $\text{NR}^{c43}\text{S(O)NR}^{c43}\text{R}^{d43}$, $\text{NR}^{c43}\text{S(O)R}^{b43}$, $\text{NR}^{c43}\text{S(O)}_2\text{R}^{b43}$,
 $\text{NR}^{c43}\text{S(O)(=NR}^{e43}\text{)R}^{b43}$, $\text{NR}^{c43}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c43}\text{R}^{d43}$, S(O)R^{b43} , $\text{S(O)NR}^{c43}\text{R}^{d43}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b43}$,
 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c43}\text{R}^{d43}$, $\text{OS(O)(=NR}^{e43}\text{)R}^{b43}$, $\text{OS(O)}_2\text{R}^{b43}$, $\text{S(O)(=NR}^{e43}\text{)R}^{b43}$, SF_5 , $\text{P(O)R}^{f43}\text{R}^{g43}$,
 $\text{OP(O)(OR}^{h43}\text{)(OR}^{i43}\text{)}$, $\text{P(O)(OR}^{h43}\text{)(OR}^{i43}\text{)}$, и $\text{BR}^{j43}\text{R}^{k43}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6}
 алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный
 гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил,
 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый
 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{a43} , R^{c43} и R^{d43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила,
 C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила,
 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного
 гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем, указанные
 C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-
 членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил-
 C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил,
 каждый необязательно, замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

или любые R^{c43} и R^{d43} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с
 атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную
 группу, которая необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными
 заместителями R^G ;

Каждый R^{b43} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила,
 C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного
 гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного
 гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, которые каждый
 необязательно замещен 1, 2, 3, или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{e43} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6}
 галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила,
 фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4}
 алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6 -членного
 гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f43} и R^{g43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6}
 галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила,
 фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4}
 алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6 -членного
 гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h43} и R^{i43} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6}
 алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-
 членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного

гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j43} и R^{k43} независимо выбран из ОН, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j43} и R^{k43} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

R^Z выбран из R^5 и NR^5R^{5Z} ;

R^5 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

R^{5Z} выбран из Н, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

или, в альтернативном варианте R^5 и R^{5Z} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

каждый R^{5A} независимо выбран из Н, D, галогена, CN, NO₂, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a51} , SR^{a51} , $NHOR^{a51}$, $C(O)R^{b51}$, $C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(O)NR^{c51}(OR^{a51})$, $C(O)OR^{a51}$, $OC(O)R^{b51}$, $OC(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(O)R^{b51}$, $NR^{c51}C(O)OR^{a51}$, $NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$, $C(=NR^{e51})R^{b51}$, $C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}C(=NR^{e51})R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)NR^{c51}R^{d51}$, $NR^{c51}S(O)R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$, $NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)R^{b51}$, $S(O)NR^{c51}R^{d51}$, $S(O)_2R^{b51}$, $S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$, $OS(O)(=NR^{e51})R^{b51}$, $OS(O)_2R^{b51}$, $S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$, SF_5 , $P(O)R^{f51}R^{g51}$, $OP(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$, $P(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$, и $BR^{j51}R^{k51}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B} ;

каждый R^{a51} , R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного

гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B} ;

или, любой R^{c51} и R^{d51} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-10-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B} ;

каждый R^{b51} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5B} ;

каждый R^{e51} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10 членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f51} и R^{g51} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h51} и R^{i51} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j51} и R^{k51} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j51} и R^{k51} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{5B} независимо выбран из H, D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a52} , SR^{a52} , $NHOR^{a52}$, $C(O)R^{b52}$, $C(O)NR^{c52}R^{d52}$, $C(O)NR^{c52}(OR^{a52})$, $C(O)OR^{a52}$, $OC(O)R^{b52}$,

$\text{OC(O)NR}^{c52}\text{R}^{d52}$, $\text{NR}^{c52}\text{R}^{d52}$, $\text{NR}^{c52}\text{NR}^{c52}\text{R}^{d52}$, $\text{NR}^{c52}\text{C(O)R}^{b52}$, $\text{NR}^{c52}\text{C(O)OR}^{a52}$,
 $\text{NR}^{c52}\text{C(O)NR}^{c52}\text{R}^{d52}$, $\text{C(=NR}^{e52})\text{R}^{b52}$, $\text{C(=NR}^{e52})\text{NR}^{c52}\text{R}^{d52}$, $\text{NR}^{c52}\text{C(=NR}^{e52})\text{NR}^{c52}\text{R}^{d52}$,
 $\text{NR}^{c52}\text{C(=NR}^{e52})\text{R}^{b52}$, $\text{NR}^{c52}\text{S(O)NR}^{c52}\text{R}^{d52}$, $\text{NR}^{c52}\text{S(O)R}^{b52}$, $\text{NR}^{c52}\text{S(O)}_2\text{R}^{b52}$,
 $\text{NR}^{c52}\text{S(O)(=NR}^{e52})\text{R}^{b52}$, $\text{NR}^{c52}\text{S(O)}_2\text{NR}^{c52}\text{R}^{d52}$, S(O)R^{b52} , $\text{S(O)NR}^{c52}\text{R}^{d52}$, $\text{S(O)}_2\text{R}^{b52}$,
 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{c52}\text{R}^{d52}$, $\text{OS(O)(=NR}^{e52})\text{R}^{b52}$, $\text{OS(O)}_2\text{R}^{b52}$, $\text{S(O)(=NR}^{e52})\text{R}^{b52}$, SF_5 , $\text{P(O)R}^{f52}\text{R}^{g52}$,
 $\text{OP(O)(OR}^{h52})(\text{OR}^{i52})$, $\text{P(O)(OR}^{h52})(\text{OR}^{i52})$, и $\text{BR}^{j52}\text{R}^{k52}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6}
 алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный
 гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил,
 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый
 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5C} ;

каждый R^{a52} , R^{c52} и R^{d52} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила,
 C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила,
 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного
 гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные
 C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-
 членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил-
 C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил,
 каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5C} ;

или, любой R^{c52} и R^{d52} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с
 атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную
 группу, причем 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3
 или 4, независимо выбранными заместителями R^{5C} ;

каждый R^{b52} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила,
 C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного
 гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного
 гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, каждый из которых
 необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{5C} ;

каждый R^{e52} независимо выбран из H, OH, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6}
 галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила,
 фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4}
 алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного
 гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f52} и R^{g52} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6}
 галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила,
 фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4}
 алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного
 гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h52} и R^{i52} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6}
 алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-
 членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного

гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j52} и R^{k52} независимо выбран из ОН, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j52} и R^{k52} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; и

каждый R^{5C} независимо выбран из Н, D, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a53} , SR^{a53} , $NHOR^{a53}$, $C(O)R^{b53}$, $C(O)NR^{c53}R^{d53}$, $C(O)NR^{c53}(OR^{a53})$, $C(O)OR^{a53}$, $OC(O)R^{b53}$, $OC(O)NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}C(O)R^{b53}$, $NR^{c53}C(O)OR^{a53}$, $NR^{c53}C(O)NR^{c53}R^{d53}$, $C(=NR^{e53})R^{b53}$, $C(=NR^{e53})NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}C(=NR^{e53})NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}C(=NR^{e53})R^{b53}$, $NR^{c53}S(O)NR^{c53}R^{d53}$, $NR^{c53}S(O)R^{b53}$, $NR^{c53}S(O)_2R^{b53}$, $NR^{c53}S(O)(=NR^{e53})R^{b53}$, $NR^{c53}S(O)_2NR^{c53}R^{d53}$, $S(O)R^{b53}$, $S(O)NR^{c53}R^{d53}$, $S(O)_2R^{b53}$, $S(O)_2NR^{c53}R^{d53}$, $OS(O)(=NR^{e53})R^{b53}$, $OS(O)_2R^{b53}$, $S(O)(=NR^{e53})R^{b53}$, SF_5 , $P(O)R^{f53}R^{g53}$, $OP(O)(OR^{h53})(OR^{i53})$, $P(O)(OR^{h53})(OR^{i53})$, и $BR^{j53}R^{k53}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{a53} , R^{c53} и R^{d53} независимо выбран из Н, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

или, любой R^{c53} и R^{d53} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, причем 4-7-членная гетероциклоалкильная группа необязательно замещена 1, 2, 3 или 4, независимо выбранными заместителями R^G ;

Каждый R^{b53} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, которые каждый необязательно замещен 1, 2, 3, или 4 независимо выбранными заместителями R^G ;

каждый R^{e53} независимо выбран из Н, ОН, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила,

фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6 -членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{f53} и R^{g53} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6 -членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{h53} и R^{i53} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила;

каждый R^{j53} и R^{k53} независимо выбран из OH, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси;

или любой R^{j53} и R^{k53} , присоединенные к одному и тому же атому В, вместе с атомом В, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^6 независимо выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, амина, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, циано- C_{1-4} алкила, HO- C_{1-4} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила;

R^7 выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила, C_{2-4} алкинила, OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, амина, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, циано- C_{1-4} алкила, HO- C_{1-4} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкила и C_{3-4} циклоалкила; и

каждый R^G независимо выбран из OH, NO_2 , CN, галогена, C_{1-3} алкила, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила, C_{1-3} галогеналкила, циано- C_{1-3} алкила, HO- C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-3} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, амина, C_{1-3} алкиламино, ди(C_{1-3} алкил)амино, тио, C_{1-3} алкилтио, C_{1-3} алкилсульфинила, C_{1-3} алкилсульфонила, карбамила, C_{1-3} алкилкарбамила, ди(C_{1-3} алкил)карбамила, карбокси, C_{1-3} алкилкарбонила, C_{1-3} алкоксикарбонила, C_{1-3} алкилкарбонилокси, C_{1-3} алкилкарбониламино, C_{1-3} алкоксикарбониламино, C_{1-3} алкиламинокарбонилокси, C_{1-3} алкилсульфониламино, аминосульфонила, C_{1-3} алкиламиносульфонила, ди(C_{1-3} алкил)аминосульфонила, аминосульфониламино, C_{1-3} алкиламиносульфониламино, ди(C_{1-3} алкил)аминосульфониламино, аминокрбониламино, C_{1-3} алкиламинокарбониламино и ди(C_{1-3} алкил)аминокрбониламино.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой галоген, CN или C_{1-3} галогеналкил.

3. Соединение по любому из пп. 1-2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой H.

4. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0 или 1.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила; причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{5A} .

6. Соединение по любому из пп. 1- 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Каждый R^{5A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a51} , и $NR^{c51}R^{d51}$, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4} циклоалкил каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{5B} ;

каждый R^{a51} , R^{c51} , и R^{d51} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

и

каждый R^{5B} независимо выбран из H, галогена, CN, OH, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино.

7. Соединение по любому из пп. 1- 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R^{5A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, и $NR^{c51}R^{d51}$; и

каждый R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 , R^3 , и R^4 имеют значения, как в группе (a).

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, циано- C_{1-4} алкил, HO- C_{1-4} алкил или C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкил.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, 6-10-членного арил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 6-10-членный арил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, 6-10-членный арил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-

членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

11. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, 4-9-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-9-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, фенил, 4-9-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-9-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

12. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, тетрагидропиранила, пиридила, пиразолила, изобензофуран-1(3H)-она и циклопропилметила, где указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, фенил, тетрагидропиранил, пиридил, пиразолил, изобензофуран-1(3H)-он и циклопропилметил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A} .

13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a41} , SR^{a41} , $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, и $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и

5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, которые, каждый, необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{4B} независимо выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a42} , SR^{a42} , $NHOR^{a42}$, $C(O)R^{b42}$, $C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(O)OR^{a42}$, $OC(O)R^{b42}$, $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)_2R^{b42}$, и $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно, замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{a42} , R^{c42} , и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно, замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{b42} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, которые каждый, необязательно замещены 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C} ; и

каждый R^{4C} независимо выбран из H, D, галогена, CN, OH, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, амина, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино.

14. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a41} , $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$ и $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил, и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещены 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, и C_{1-6} алкила, причем, указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила, который необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{4B} независимо выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-6} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, OR^{a42} , $NR^{c42}R^{d42}$ и $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, причем, указанные C_{1-6} алкил и 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила и C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил и C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил каждый, необязательно замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{b42} независимо выбран из C_{1-6} алкила, который необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C} ; и

каждый R^{4C} независимо выбран из D, CN, OH и C_{1-3} алкила.

15. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a41} , SR^{a41} , $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, и $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} , и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно, замещены 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, которые каждый необязательно замещены 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ; и

каждый R^{4B} независимо выбран из H, галогена, CN, OH, C_{1-3} алкила, C_{1-3}

галогеналкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкокси, amino, C₁₋₃ алкиламино и ди(C₁₋₃ алкил)амино.

16. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

n равен 0, 1 или 2;

кольцевой фрагмент А представляет собой азетидиновое кольцо, пирролидиновое кольцо, пиперидиновое кольцо или азепановое кольцо;

R¹ представляет собой H, галоген, CN, C₁₋₃ алкил или C₁₋₃ галогеналкил;

R² представляет собой H, галоген, CN, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ галогеналкил, циано-C₁₋₄ алкил, HO-C₁₋₄ алкил или C₁₋₃ алкокси-C₁₋₄ алкил;

R³ представляет собой H, галоген, CN, C₁₋₃ алкил или C₁₋₃ галогеналкил;

R⁴ выбран из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила; причем, указанные C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₇ циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, фенил-C₁₋₄ алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил и 5-6-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил, каждый, необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными заместителями R^{4A};

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₄ циклоалкила, OR^{a41}, SR^{a41}, C(O)R^{b41}, C(O)NR^{c41}R^{d41}, C(O)OR^{a41}, OC(O)R^{b41}, OC(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}C(O)R^{b41}, NR^{c41}C(O)OR^{a41}, NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}, NR^{c41}S(O)₂R^{b41}, NR^{c41}S(O)₂NR^{c41}R^{d41}, S(O)₂R^{b41}, и S(O)₂NR^{c41}R^{d41}, причем, указанные C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил и C₃₋₄ циклоалкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{a41}, R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила, причем, указанные C₁₋₆ алкил и C₁₋₆ галогеналкил необязательно замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{b41} независимо выбран из C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила, которые каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{4B};

каждый R^{4B} независимо выбран из H, галогена, CN, OH, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкокси, amino, C₁₋₃ алкиламино и ди(C₁₋₃ алкил)амино;

R^Z представляет собой R⁵;

R⁵ выбран из C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₇ циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, фенил-C₁₋₄ алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкила и 5-6-членного гетероарил-C₁₋₄ алкила; причем указанные C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₇ циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₇ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, фенил-C₁₋₄ алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил-C₁₋₄ алкил и 5-6-членный гетероарил-C₁₋₄ алкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{5A};

Каждый R^{5A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-4} циклоалкила, OR^{a51} , и $NR^{c51}R^{d51}$, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил и C_{3-4} циклоалкил каждый необязательно замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{5B} ;

каждый R^{a51} , R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый R^{5B} независимо выбран из H, галогена, CN, OH, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино;

каждый R^6 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-3} алкил или C_{1-3} галогеналкил; и

R^7 представляет собой H.

17. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

n равно 0 или 1;

кольцевой фрагмент A представляет собой пиперидиновое кольцо;

R^1 представляет собой галоген, CN, C_{1-3} алкил или C_{1-3} галогеналкил;

R^2 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или HO- C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-3} алкил или C_{1-3} галогеналкил;

R^4 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, 4-9-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-9-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, фенил, 4-9-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-9-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a41} , SR^{a41} , $NHOR^{a41}$, $C(O)R^{b41}$, $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $C(O)OR^{a41}$, $OC(O)R^{b41}$, $OC(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, $NR^{c41}C(O)OR^{a41}$, $NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$, $NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, $S(O)_2R^{b41}$, и $S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный

гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, которые, каждый, необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{4B} независимо выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a42} , SR^{a42} , $NHOR^{a42}$, $C(O)R^{b42}$, $C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $C(O)OR^{a42}$, $OC(O)R^{b42}$, $OC(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, $NR^{c42}C(O)OR^{a42}$, $NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$, $NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$, $NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, $S(O)_2R^{b42}$, и $S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{a42} , R^{c42} , и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{b42} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, которые каждый, необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{4C} независимо выбран из H, D, галогена, CN, OH, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино;

R^Z представляет собой NR^5R^{5Z} или R^5 ;

R^{5Z} представляет собой H или метил;

R^5 выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, фенила, 4-7-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил-

C_{1-4} алкила; причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, фенил, 4-7-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-7-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

каждый R^{5A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, и $NR^{c51}R^{d51}$;

каждый R^{c51} и R^{d51} независимо выбран из H и C_{1-3} алкила;

каждый R^6 независимо представляет собой H, галоген, C_{1-3} алкил или C_{1-3} галогеналкил; и

R^7 представляет собой H.

18. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

n равно 0 или 1;

кольцевой фрагмент A представляет собой пиперидиновое кольцо;

R^1 представляет собой галоген, CN, C_{1-3} алкил или C_{1-3} галогеналкил;

R^2 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или HO- C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой H, галоген, CN, C_{1-3} алкил или C_{1-3} галогеналкил;

R^4 выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, фенила, 4-9-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, фенил- C_{1-4} алкила, 4-9-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила и 5-6-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, фенил, 4-9-членный гетероциклоалкил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, фенил- C_{1-4} алкил, 4-9-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил и 5-6-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4A} ;

каждый R^{4A} независимо выбран из H, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкил- C_{1-4} алкила, 5-10-членного гетероарил- C_{1-4} алкила, OR^{a41} , $C(O)NR^{c41}R^{d41}$, $NR^{c41}R^{d41}$ и $NR^{c41}C(O)R^{b41}$, причем, указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил- C_{1-4} алкил, и 5-10-членный гетероарил- C_{1-4} алкил, каждый, необязательно замещен 1, 2, или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{a41} , R^{c41} и R^{d41} независимо выбран из H, и C_{1-6} алкила, причем, указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{b41} независимо выбран из C_{1-6} алкила, который необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4B} ;

каждый R^{4B} независимо выбран из H, D, галогена, CN, C_{1-6} алкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, OR^{a42} , $NR^{c42}R^{d42}$ и $NR^{c42}C(O)R^{b42}$, причем, указанные C_{1-6} алкил и 4-7-членный гетероциклоалкил, каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{a42} , R^{c42} и R^{d42} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила и C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкила, причем

указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил и C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил каждый, необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{b42} независимо выбран из C_{1-6} алкила, который необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{4C} ;

каждый R^{4C} независимо выбран из D, CN, OH и C_{1-3} алкила;

R^Z представляет собой NR^5R^{5Z} или R^5 ;

R^{5Z} представляет собой H или метил;

R^5 выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила и 5-6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{5A} ;

каждый R^{5A} независимо выбран из CH_3 и NH_2 ;

каждый R^6 выбран из H, галогена или C_{1-3} ; и

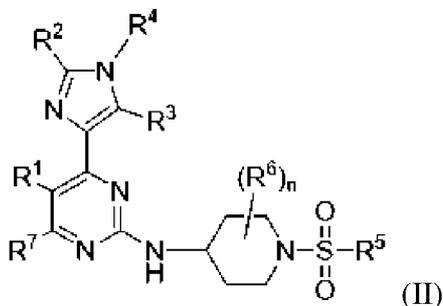
R^7 представляет собой H.

19. Соединение по любому из пп. 1-15 и 17-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^Z представляет собой NR^5R^{5Z} .

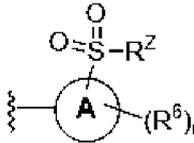
20. Соединение по любому из пп. 1-15 и 17-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^Z представляет собой $N(CH_3)_2$, $NH(CH_3)$ или NH (циклопропил).

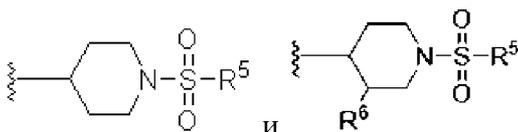
21. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^Z представляет собой R^5 .

22. Соединение по любому из пп. 1-18, имеющее формулу (II):



или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по любому из пп. 1-18, где фрагмент  выбран из:



24. Соединение по любому из пп. 1-18 и 21-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 выбран из C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила и 5-6-членного гетероарила; причем, указанные C_{1-3} алкил, C_{3-7} циклоалкил и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещены 1 или 2 независимо выбранными заместителями R^{5A} .

25. Соединение по любому из пп. 1-18 и 21-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой метил, этил, циклопропил, имидазолил, пиразолил, пиридилил и пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями R^{5A} .

26. Соединение по любому из пп. 1 -18 и 21- 25 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{5A} независимо выбран из CH_3 и NH_2 .

27. Соединение по любому из пп. 1-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой Cl, CN или CF_3 .

28. Соединение по любому из пп. 1-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцевой фрагмент А представляет собой пиперидин-4-ил.

29. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой H, F, Cl, Br, CN или CH_3 .

30. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой H, Cl, Br, CN или CH_3 .

31. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил или HO- C_{1-4} алкил.

32. Соединение по п. 1, выбранное из:

3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;

3-хлор-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;

4-(1-(2-хлор-4-((метиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

3-хлор-4-(4-(2-((1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;

3-хлор-2-(4-(2-((1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;

4-(1-(2-амино-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

3-метил-4-(4-(2-((1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинитрила;

N-(3-метил-4-(4-(2-((1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиримидин-2-ил)ацетамида;

4-(1-(2-амино-3-метилпиримидин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(2,5-дихлор-1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)-*N*-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(5-бром-1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)-*N*-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(5-хлор-1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)-*N*-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1,5-диметил-1*H*-имидазол-4-ил)-*N*-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

1-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-5-карбонитрила;

(1-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-2-ил)метанола;

2-метил-1-(1-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-2-ил)пропан-2-ола;

4-(1,2-диметил-1*H*-имидазол-4-ил)-*N*-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(5-хлор-1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)-*N*-(1-((1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)-*N*-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

2-метил-1-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-1-ил)пропан-2-ола;

N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

3-циклопропил-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-1-ил)пропаннитрила;

4-(1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила;

4-(1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-1*H*-имидазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила;

4-(1-(2-хлор-4-цианофенил)-1*H*-имидазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила;

N-(1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

1-(4-(2-((1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола;

2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1*H*-имидазол-1-ил)бензонитрила;

N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)-4-(1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)пиримидин-2-амин; 6-Метил-5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрила; 3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрила; и 3-Метил-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила; или его фармацевтически приемлемая соль.

33. Соединение по п. 1, выбранное из:

6-метил-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрила; 4-(1-(2-(дифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила; 6-метокси-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрила; 6-(2-(диметиламино)этокси)-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрила; 6-этил-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрила; 3-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-метилбензонитрила; 2-метил-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила; 4-(1-(6-метил-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 2-хлор-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила; N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1-(6-метил-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 3-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрила; N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)-4-(1-(2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)пиримидин-2-амин; 5-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-6-метилпиколинонитрила; 4-(1-(2-(дифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

3-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-6-метилпиколинонитрила;

3-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-6-метоксипиколинонитрила;

6-(2-(диметиламино)этокси)-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрила;

4-(1-(2-хлор-6-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

2-фтор-6-(4-(2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;

4-фтор-2-(4-(2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;

2-хлор-3-(4-(2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;

4-(4-(2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)изофталонитрила;

4-(1-(2,3-дихлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

2-метил-6-(4-(2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;

2-хлор-3-метил-6-(4-(2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;

2-бром-3-(4-(2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;

3-(4-(2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-6-(трифторметил)пиколинонитрила;

4-(1-(2-хлор-3-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)-4-(1-(4-(трифторметил)пиримидин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)пиримидин-2-амин;

3-(4-(2-(((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)изоникотинитрила;

2-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-5-(трифторметил)бензонитрила;

3-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила;

4-(1-(6-метокси-2-(трифторметил)пиримидин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-

(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 2-метил-4-((5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бутан-2-ола;

4-(1-(6-(2-(диметиламино)этокси)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(6-((1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

2-((5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)пропаннитрила;

4-(1-(2-(дифторметил)-6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 6-(2-(этил(метил)амино)этокси)-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)пиколиннитрила;

4-(1-(2-хлор-3-((диметиламино)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(2-хлор-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(2-хлор-3-(((4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(2-хлор-3-((метиламино)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(2-хлор-3-((циклопропиламино)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

1-(2-хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)бензил)азетидин-3-ола;

1-(2-хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенил)этан-1-ола;

(2-хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенил)метанола;

1-(2-хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенил)пропан-1-ола;

(2-хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)фенил)(циклопропил)метанола;

3-(4-(2-((1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)-6-метилпиколиннитрила;

4-(1-(2-(дифторметил)пиридин-3-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-((1-метил-1Н-

пиразол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

3-(4-(2-((1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинитрила;

3-(4-(2-((1-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-6-метилпиколинитрила;

N-(1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)-4-(1-(2-(трифторметил)пиримидин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)пиримидин-2-амин;

3-(4-(2-((1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-(трифторметил)бензонитрила;

5-(4-(2-((1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-6-метилпиколинитрила;

3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-6-пропилпиколинитрила;

4-(1-(6-этил-2-(трифторметил)пиримидин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(3-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(2-хлор-3-(пиримидин-3-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-(трифторметил)пиримидин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-6-(трифторметил)пиколинитрила;

6-(дифторметил)-5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинитрила;

4-(1-(4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(2-фтор-4-(7-метил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(2-фтор-4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

(S)-4-(1-(4-(3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(2-фтор-4-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-

ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(3-фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)-1-метилпиперазин-2-она; (R)-4-(1-(4-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; (S)-4-(1-(4-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(2-фтор-4-(пиперазин-1-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(2-фтор-4-((2-метоксиэтил)амино)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 2-((3-фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)(метил)амино)этан-1-ол; 4-(1-(2-фтор-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; (R)-4-(1-(2-фтор-4-(3-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; (S)-1-(3-фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)пирролидин-3-ол; (R)-4-(1-(2-фтор-4-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(2-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(2-хлор-4-(1,4-диметил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(2-хлор-4-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(2-хлор-4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(2-хлор-4-(1,4-диметил-1H-имидазол-5-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(2-хлор-4-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 5-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;

5-(дифторметокси)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;

4-(1-(4-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(2-фтор-4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

6-метил-5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинамида;

6-метил-N-(метил-d₃)-5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинамида;

N,6-диметил-5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинамида;

N-изопропил-6-метил-5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинамида;

N-этил-6-метил-5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинамида;

3-хлор-N, N-диметил-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензамида;

3-хлор-2-фтор-N, N-диметил-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензамида;

2,3-дихлор-N-метил-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензамида;

(R)-1-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)пирролидин-3-ола;

(S)-1-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)пирролидин-3-ола;

(S)-4-(1-(2-хлор-4-(3-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

(R)-4-(1-(2-хлор-4-(3-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)-1-метилпиперазин-2-она;

4-(1-(2-хлор-4-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(2-хлор-4-(2-метоксиэтил)амино)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(2-хлор-4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(2-хлор-4-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

1-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)-3-метилимидазолидин-2-она;

4-(1-(2-хлор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

N1-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)-N1,N2,N2-триметилэтан-1,2-диамин;

4-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)пиперазин-2-она;

4-(1-(2-хлор-4-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

6-метил-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-метил-1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрила;

3-(4-(2-(((3R,4S)-1-((2-аминопиримидин-5-ил)сульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-6-метилпиколинонитрила;

6-метил-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрила;

2-хлор-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-метил-1-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;

4-(1-(5-бромхиноксалин-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(2-хлор-4-(2-(диметиламино)этил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(4-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенетил)-1-метилпиперазин-2-она;

4-(1-(4-(азетидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(2-фтор-4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(5-бромхиноксалин-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(8-бромхинолин-7-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-

4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;а;
 4-(1-(5-бромхинолин-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;а;
 4-(1-(8-хлорхинолин-7-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;а;
 4-(1-(5-метилхиноксалин-6-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;а;
 6-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)хиноксалин-5-карбонитрила;
 4-метил-5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрила;
 4-(1-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;а;
 3-хлор-4-(5-хлор-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;
 3-хлор-4-(4-(5-хлор-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;
 3-хлор-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;
 3-хлор-4-(4-(2-(((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;
 N-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)-N-метилацетамида;
 4-(1-(2-хлор-4-((диметиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;а;
 4-(1-(4-(азетидин-1-илметил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;а;
 4-(1-(2-хлор-4-((3-метилазетидин-1-ил)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;а;
 4-(1-(2-хлор-4-(пирролидин-1-илметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;а;
 4-(1-(4-((2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)метил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;а;
 4-(1-(4-((2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;а;
 (R)-1-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)-3-метилпирролидин-3-ола;
 4-(1-(2-хлор-4-((метиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;а;
 4-(1-(2-хлор-4-((диметиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-

фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

 4-(1-(4-(азетидин-1-илметил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-

 1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

 N-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-

 (трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)ацетамида;

 4-(1-(2-хлор-4-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-

 (метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

 2-((3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-

 (трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)амино)ацетонитрила;

 4-(1-(2-хлор-4-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-

 (метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

 4-(1-(2-хлор-4-((этиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-

 (метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

 4-(1-(2-хлор-4-((циклопропиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-

 (метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

 4-(1-(2-хлор-4-(((циклопропилметил)амино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-

 (метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

 4-(1-(2-хлор-4-((этил(метил)амино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-

 (метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

 4-(1-(2-хлор-4-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-

 (метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

 1-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-

 (трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)-3-метилазетидин-3-ола;

 4-(1-(2-хлор-4-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-

 (метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

 4-(1-(2-хлор-4-((3-фтор-3-метилазетидин-1-ил)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-

 (1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

 4-(1-(2-хлор-4-((3-фторазетидин-1-ил)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-

 (метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

 1-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-

 (трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)азетидин-3-карбонитрила;

 1-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-

 (трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)азетидин-3-ола;

 4-(1-(2-хлор-4-((3,3-диметилазетидин-1-ил)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-

 (метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

 (1-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-

 (трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)-2-метилазетидин-2-

 ил)метанола;

 2-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-

 (трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-ола;

2-(1-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)бензил)азетидин-3-ил)пропан-2-ола;
 (S)-1-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)бензил)-3-метилпирролидин-3-ола;
 (R)-1-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)бензил)пирролидин-3-ола;
 (S)-1-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)бензил)пирролидин-3-ола;
 (R)-4-(1-(2-хлор-4-((3-метоксипирролидин-1-ил)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 4-(1-(2-хлор-4-(пиперидин-1-илметил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 4-(1-(2-хлор-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 4-(1-(2-хлор-4-(морфолинометил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 4-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)бензил)-1-метилпиперазин-2-он;
 4-(1-(2-хлор-4-((гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1Н)-ил)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 4-(1-(4-((2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)метил)-2-хлорфенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 4-(1-(4-((3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)метил)-2-хлорфенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 4-(1-(4-((3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)метил)-2-хлорфенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 4-(1-(4-((2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)метил)-2-хлорфенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 2-((3-хлор-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)бензил)амино)ацетонитрила;
 4-(1-(2-хлор-4-((этиламино)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 4-(1-(4-(азетидин-1-илметил)-2-хлорфенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 4-(1-(2-хлор-4-((диметиламино)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 4-(1-(2-хлор-4-((циклопропиламино)метил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-1-(циклопропилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(2-хлор-4-((диметиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-1-(циклопропилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(2-хлор-4-((метиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-1-(циклопропилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(2-хлор-4-((3-метилазетидин-1-ил)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(2-хлор-4-((метиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(2-хлор-4-((метиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила; 5-хлор-4-(1-(2-хлор-4-((метиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(4-(азетидин-1-илметил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(4-(азетидин-1-илметил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-((4-(1-(4-(азетидин-1-илметил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-N-циклопропилпиперидин-1-сульфонамида; (3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанола; 2-(гидроксиметил)-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила; 4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)изобензофуран-1(3H)-он; (3-хлор-4-(4-(2-((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанола; 3-(гидроксиметил)-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила; 6-(гидроксиметил)-5-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинитрила; (2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)метанола; 4-(1-(4-((1H-имидазол-1-ил)метил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(4-((4H-1,2,4-триазол-4-ил)метил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(4-((1H-1,2,4-триазол-1-ил)метил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(4-((2H-1,2,3-триазол-2-ил)метил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-

(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;а;
 4-(1-(4-((бис(метил-d₃)амино)метил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;а;
 4-(1-(4-(азетидин-1-илметил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;а;
 2-(1-(3-фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)азетидин-3-ил)пропан-2-ола;
 4-(1-(2-фтор-4-((3-метилазетидин-1-ил)метил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;а;
 4-(1-(4-(азетидин-1-илметил)-2-хлорфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;а;
 4-(1-(4-(азетидин-1-илметил)-2-метилфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;а;
 4-(1-(4-((диметиламино)метил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;а;
 N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1-(2-фтор-4-((метиламино)метил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;а;
 4-(1-(2-хлор-4-((диметиламино)метил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила;
 4-(1-(2-хлор-4-((метиламино)метил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила;
 4-(1-(4-циано-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила;
 2-метокси-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)никотинонитрила;
 3-метил-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)пиколинонитрила;
 2-метил-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)никотинонитрила;
 3-фтор-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;
 4-(1-(3-хлор-2-метоксипиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;а;
 4-(1-(3-хлор-2-метилпиридин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;а;
 4-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-метоксиникотинонитрила;
 N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1-(3-фторпиридин-4-

(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

 4-(1-(3-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-
 (метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

 4-(1-(3-хлор-2-морфолинопиридин-4-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-
 (метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

 4-(1-(3-хлор-2-(диметиламино)пиридин-4-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-
 (метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

 4-(1-(3-хлор-2-(метиламино)пиридин-4-ил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-
 (метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

 1-(4-(2-(((3R,4S)-1-(циклопропилсульфонил)-3-фторпиперидин-4-ил)амино)-5-
 (трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола;

 1-(4-(2-((1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-
 ил)-1Н-имидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола;

 1-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-
 (трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола;

 1-(4-(2-(((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-
 (трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола;

 2-метил-1-(4-(2-(((3R,4S)-3-метил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-
 (трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)пропан-2-ола;

 4-(1-(2,2-дифторэтил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-
 (трифторметил)пиримидин-2-амин;

 N-((3R,4S)-1-(циклопропилсульфонил)-3-фторпиперидин-4-ил)-4-(1-(2,2-
 дифторэтил)-1Н-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

 4-(1-(2,2-дифторэтил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-
 (метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

 4-(1-(2,2-дифторэтил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-((3R,4R)-3-фтор-1-
 (метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

 1-(4-(2-(((3R,4S)-1-(циклопропилсульфонил)-3-метилпиперидин-4-ил)амино)-5-
 (трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола;

 1-(4-(2-(((3R,4R)-1-(циклопропилсульфонил)-3-фторпиперидин-4-ил)амино)-5-
 (трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола;

 4-(1-(2,2-дифторэтил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-(1-((1-метил-1Н-пиразол-4-
 ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

 1-(4-(2-(((3R,4R)-3-фтор-1-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)сульфонил)пиперидин-4-
 ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола;

 1-(4-(2-(((3R,4R)-3-фтор-1-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-
 ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-имидазол-1-ил)-2-метилпропан-2-ола;

 4-(1-(2,2-дифторэтил)-1Н-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-метил-1-((1-метил-1Н-
 имидазол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

 2-метил-1-(4-(2-((1-(пиридин-2-илсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-

4-(1-(3-((метиламино)метил)-2-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 3-метил-1-(3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-3-ола;

4-(1-(3-(азетидин-1-илметил)-2-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; (R)-3-метил-1-(3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)пирролидин-3-ола;

4-(1-(2-метил-6-(пиперидин-1-илметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(5-бром-1-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 2-хлор-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-метил-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;

4-(1-(2-фтор-4-((изопропиламино)метил)-6-метилфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(2,6-дифтор-4-((изопропиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1-(2-фтор-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1-(2-фтор-4-((изопропиламино)метил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(4-((этиламино)метил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(4-((этиламино)метил)-2,6-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(2,6-дифтор-4-((изопропиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-2,6-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(2-хлор-4-((этиламино)метил)-6-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(2-хлор-6-фтор-4-((изопропиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(4-(азетидин-1-илметил)-2-хлор-6-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

4-(1-(2-хлор-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-6-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;

(R)-1-(3-хлор-4-(4-(2-(((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)-3-метилпирролидин-3-ола;

4-(1-(2-хлор-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин);

4-(1-(4-(азетидин-1-илметил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин);

4-(1-(2-хлор-4-((изопропиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин);

4-(1-(2-хлор-4-((этиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин);

(R)-1-(3-хлор-5-фтор-4-(4-(2-(((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)-3-метилпирролидин-3-ола;

4-(1-(2-хлор-4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-6-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин);

4-(1-(4-(азетидин-1-илметил)-2-хлор-6-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин);

4-(1-(2-хлор-6-фтор-4-((изопропиламино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин);

4-(1-(2-хлор-4-((этиламино)метил)-6-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин);

N-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-4-(1-(2-фтор-4-(пирролидин-1-илметил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин);

4-(1-(4-((циклопропиламино)метил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин);

4-(3,5-дифтор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)-1-метилпиперазин-2-она;

(S)-1-(3-хлор-4-(4-(2-(((3R,4R)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)-3-метилпирролидин-3-ола;

(R)-1-(3-хлор-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)-3-метилпирролидин-3-ола;

(S)-1-(3-хлор-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)-3-метилпирролидин-3-ола;
 4-(1-(4-(4-(диэтиламино)пиперидин-1-ил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 4-(1-(2-фтор-4-(4-метил-4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 4-(1-(2-фтор-4-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 4-(1-(4-(2-(азетидин-1-ил)этил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 4-(1-(2-фтор-4-(1-метилазетидин-3-ил)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 4-(1-(4-(1-этилазетидин-3-ил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 (S)-1-(3-(3-фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)азетидин-1-ил)пропан-2-ола;
 2-(3-(3-фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)азетидин-1-ил)этан-1-ола;
 (R)-1-(3-(3-фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)азетидин-1-ил)пропан-2-ола;
 1-((3-(3-фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)азетидин-1-ил)метил)циклопропан-1-ола;
 4-(1-(4-(2-(диметиламино)этокси)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 4-(1-(2-фтор-4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 (S)-4-(1-(2-фтор-4-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 (R)-4-(1-(2-фтор-4-((1-метилпирролидин-2-ил)метокси)фенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 5-(1-изопропилазетидин-3-ил)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;
 5-(1-метилазетидин-3-ил)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;
 5-(1-этилазетидин-3-ил)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-

(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;
 5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;
 5-(метил(2-(метиламино)этил)амино)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;
 5-((2-(диметиламино)этил)амино)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;
 5-(2-(диметиламино)этил)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;
 2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-5-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензонитрила;
 5-(2-(диметиламино)этокси)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;
 5-этокси-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;
 2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-5-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)бензонитрила;
 4-(1-(2-хлор-4-(1-этилпиперидин-4-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 4-(1-(2-хлор-4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 4-(1-(2-хлор-4-(1-метилазетидин-3-ил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 3-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)оксазолидин-2-она;
 4-(1-(2-бромфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 4-(1-(2,6-дифтор-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 4-(1-(4-((этиламино)метил)-2,6-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 4-(1-(4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин;
 1-(3-фтор-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-2-метил-1H-имидазол-1-ил)бензил)-4-метилпиперидин-4-ола;
 4-(1-(4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)-2,6-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-

амина;

4-(1-(4-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-2-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина;

3-метил-1-(4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-3-(трифторметил)бензил)азетидин-3-ола;

4-(1-(4-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-2-метилфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина;

1-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)-4-метилпиперазин-2-она;

1-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)азетидин-2-она;

1-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)-3-метилимидазолидин-2-она;

1-(3-хлор-4-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)пирролидин-2-она;

1-(1-(3-фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)пирролидин-3-ола;

1-(3-фтор-4-(2-метил-4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)фенил)-3-метилазетидин-3-ола;

5-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)-2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила;

2-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-5-(2-(пиперидин-1-ил)этил)бензонитрил;

4-(1-(4-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина;

4-(1-(4-(3-(этил(метил)амино)пропил)-2-фторфенил)-2-метил-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина;

4-(2-бром-1-(2-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина;

4-(1-(2-хлор-3-(((метил-d3)амино)метил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина;

1-(2-хлор-3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензил)азетидин-3-карбонитрила;

4-(1-(2-хлор-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина;

4-(1-(2-хлор-3-(2-(изопропиламино)этил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амина;

4-(1-(2-хлор-3-(2-(этиламино)этил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-

(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(2-хлор-3-(2-(метиламино)этил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(2-хлор-3-(1-(изопропиламино)этил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 4-(1-(3-(1-(азетидин-1-ил)этил)-2-хлорфенил)-1H-имидазол-4-ил)-N-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин; 1-(3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-3-карбонитрила; (S)-1-(3-(4-(2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)-2-(трифторметил)бензил)пирролидин-3-карбонитрила; и 2-(4-(2-(((3R,4S)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрила; или его фармацевтически приемлемая соль.

34. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

35. Способ ингибирования CDK2, включающий приведение CDK2 в контакт с соединением по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемой солью.

36. Способ ингибирования CDK2 у пациента, включающий введение пациенту соединения по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемой соли.

37. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с CDK2, у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом заболевание или нарушение связано с амплификацией гена циклина E1 (CCNE1) и/или сверхэкспрессией CCNE1.

38. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с CDK2, у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемой соли.

39. Способ лечения субъекта-человека, страдающего заболеванием или нарушением, связанным с циклинзависимой киназой 2 (CDK2), включающий введение субъекту-человеку соединения по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемой соли, при этом у субъекта-человека предварительно было определено, что субъект:

(i)

(a) имеет нуклеотидную последовательность, кодирующую белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 1; и/или

(b) имеет ген ингибитора циклин-зависимой киназы 2A (CDKN2A), в котором отсутствуют одна или более инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновых кислот;

(ii)

(a) имеет амплификацию гена циклина E1 (CCNE1); и/или

(b) имеет уровень экспрессии CCNE1 в биологическом образце, полученном от субъекта-человека, который выше контрольного уровня экспрессии CCNE1.

40. Способ лечения субъекта-человека, страдающего заболеванием или расстройством, связанным с циклин-зависимой киназой 2 (CDK2), включающий:

(i) идентификацию в биологическом образце, полученном от субъекта-человека:

(a) нуклеотидной последовательности, кодирующей белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1; и/или

(b) наличия гена ингибитора циклин-зависимой киназы 2A (CDKN2A), в котором отсутствуют одна или более инактивирующих замен нуклеиновых кислот;

(ii) идентификацию в биологическом образце, полученном от субъекта-человека:

(a) наличия амплификации гена циклина E1 (CCNE1); и/или

(b) уровня экспрессии CCNE1 выше контрольного уровня экспрессии CCNE1; и

(iii) введение соединения по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемой соли субъекту-человеку.

41. Способ по п. 40, включающий:

(i) идентификацию в биологическом образце, полученном от субъекта-человека:

(a) нуклеотидной последовательности, кодирующей белок p16, содержащий аминокислотную последовательность SEQ ID NO:1; и/или

(b) гена CDKN2A, в котором отсутствуют одна или несколько инактивирующих замен и/или делеций нуклеиновой кислоты;

(ii) идентификацию в биологическом образце, полученном от субъекта-человека:

(a) наличия амплификации гена CCNE1; и

(iii) введение соединения или соли субъекту-человеку.

42. Способ оценки ответа субъекта-человека, страдающего заболеванием или нарушением, связанным с циклинзависимой киназой 2 (CDK2), на соединение по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемую соль, включающий:

(a) введение соединения или соли субъекту-человеку, при этом у субъекта-человека предварительно было определено наличие амплификации гена циклина E1 (CCNE1) и/или уровня экспрессии CCNE1, который выше, чем контрольный уровень экспрессии CCNE1;

(b) измерение по биологическому образцу, полученному от субъекта после введения на стадии (a), уровня фосфорилирования белка ретинобластомы (Rb) по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3,

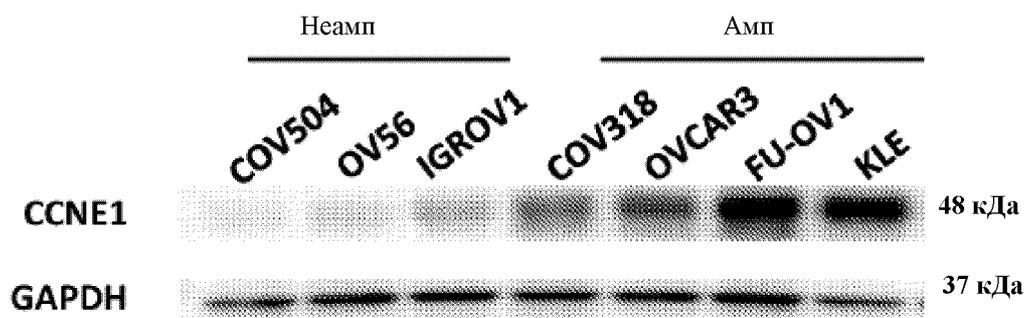
причем пониженный уровень фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 3, по сравнению с контрольным уровнем фосфорилирования Rb по серину, соответствующему положению 780 аминокислотной последовательности SEQ ID NO:3, является показателем того, что субъект-человек отвечает на лечение соединением или солью.

43. Способ по любому из пп. 37-42, отличающийся тем, что заболевание или расстройство представляет собой рак.

По доверенности

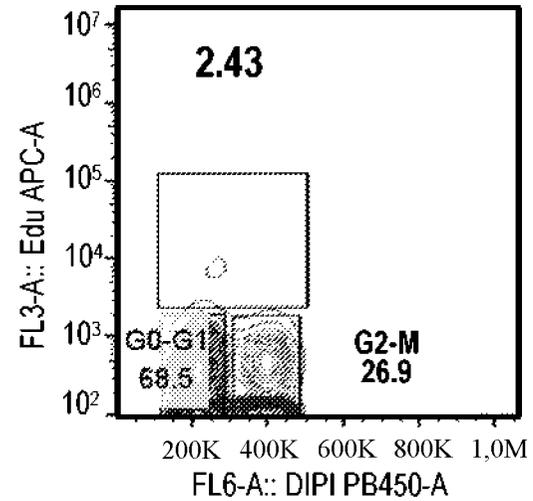
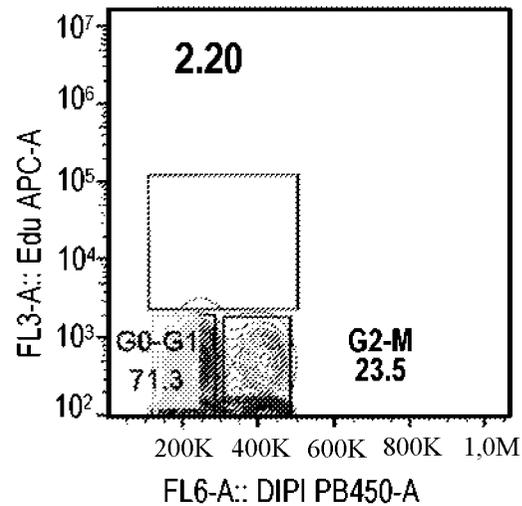
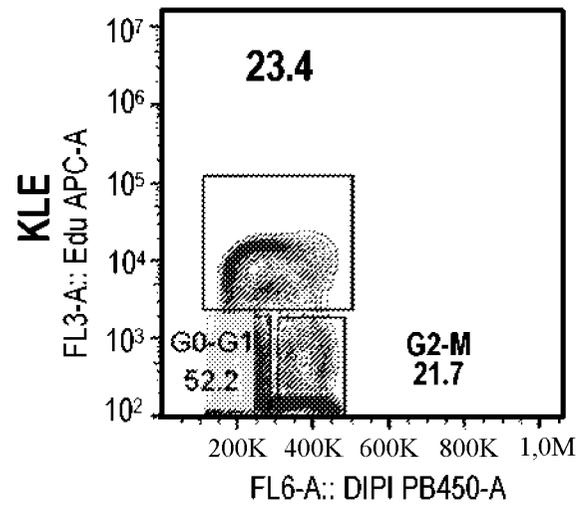
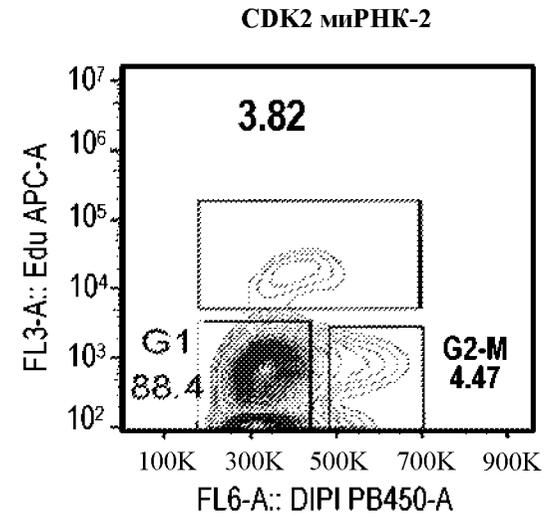
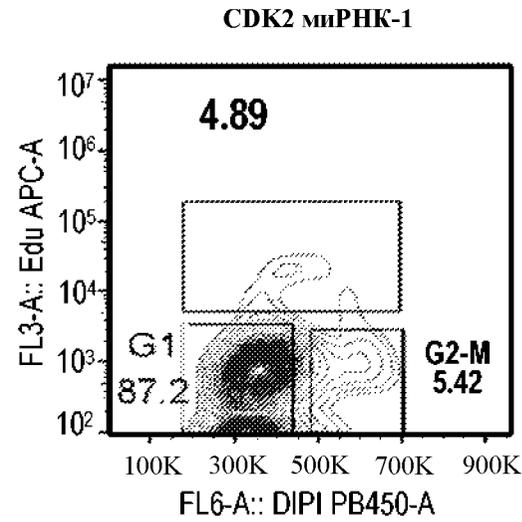
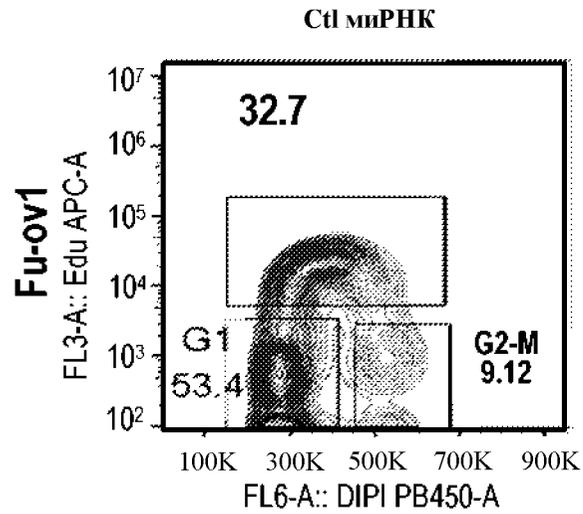
Клеточная линия	Природа	Амплификация CCNE1	CCNE1 CN
COV318	Яичник	+	14
OVCAR3 OVARY	Яичник	+	10
Fu-OV1	Яичник	+	10
KLE	Матка	+	7
COV504	Яичник	-	1
OV56	Яичник	-	2
Igrov1	Яичник	-	2

Фиг. 1А

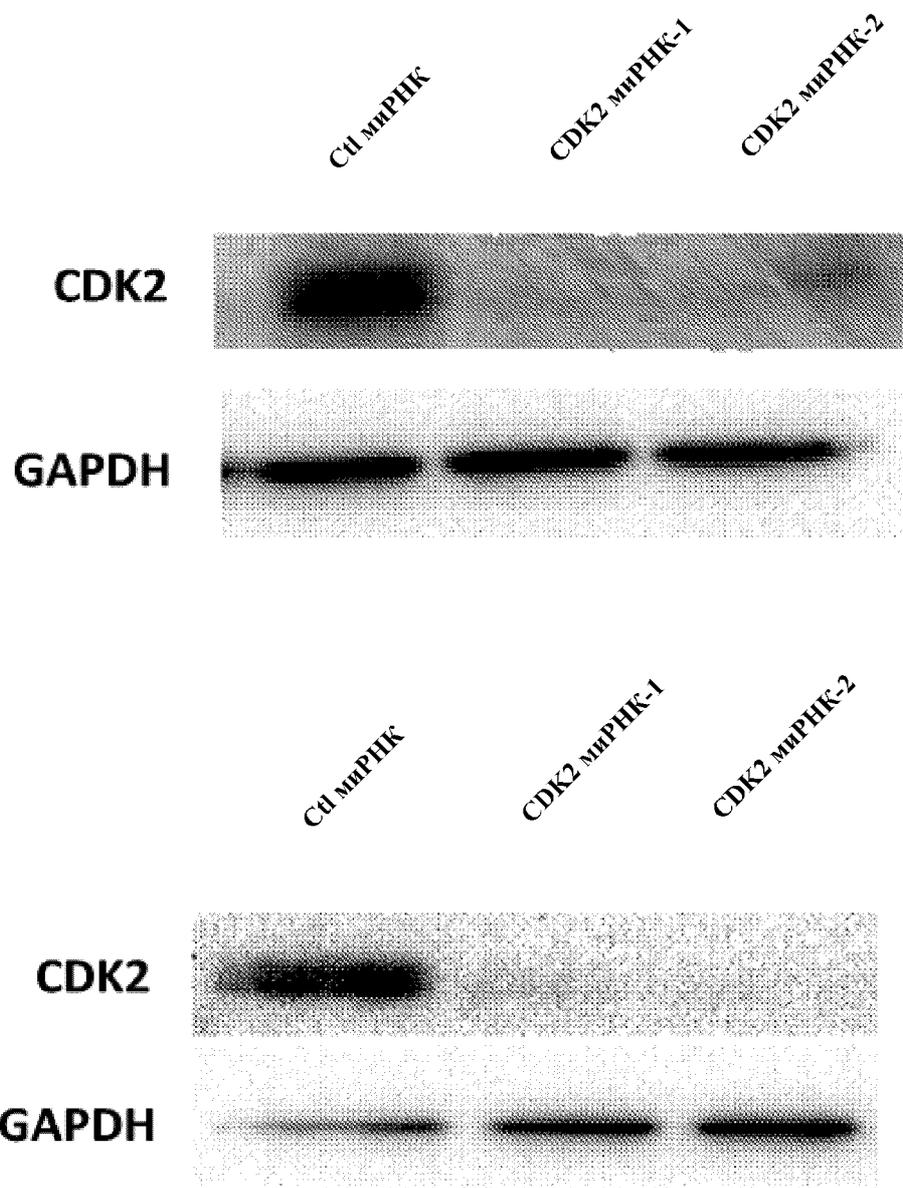


Фиг. 1В

Анти CCNE1

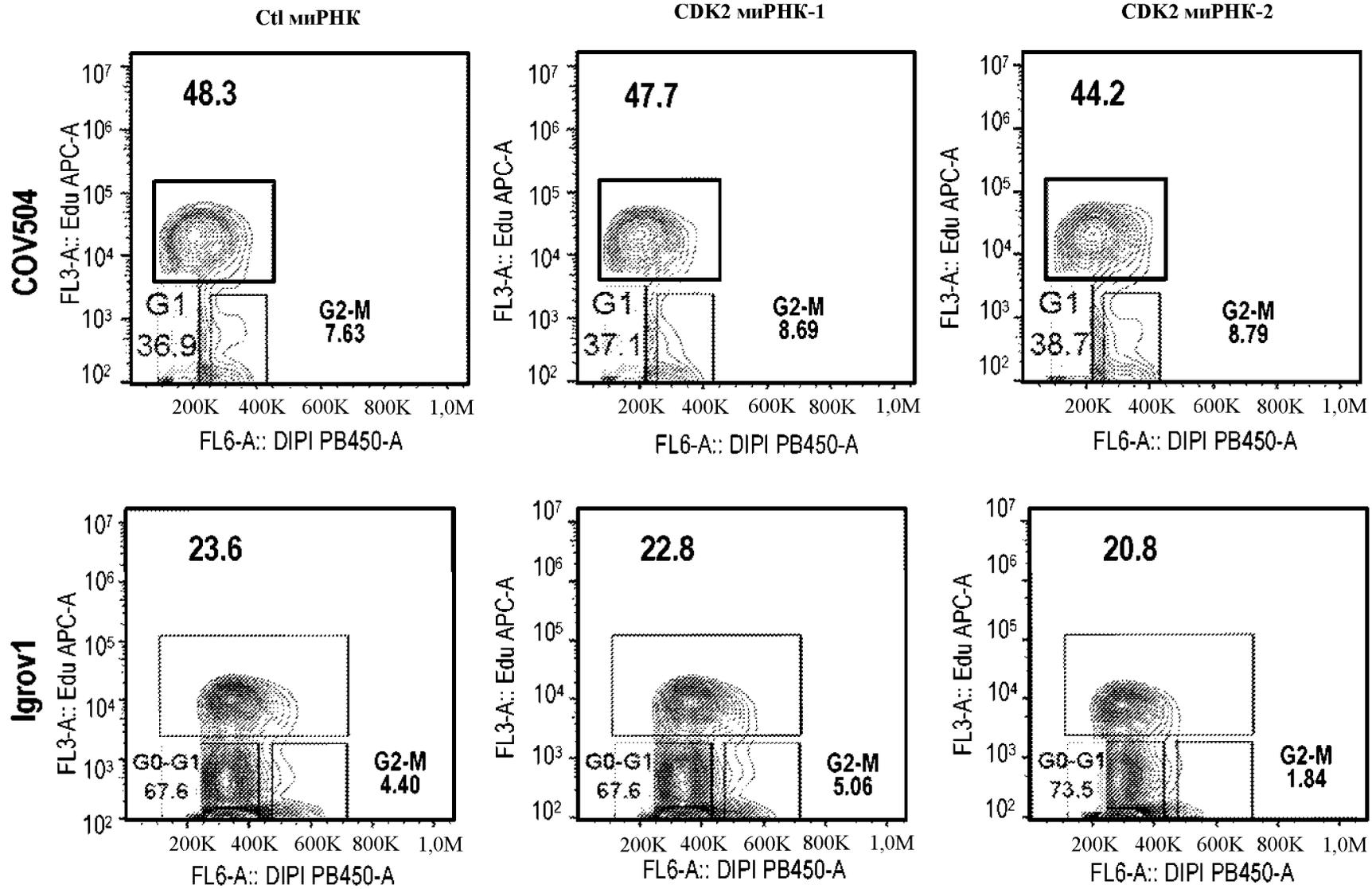


Фиг. 2А

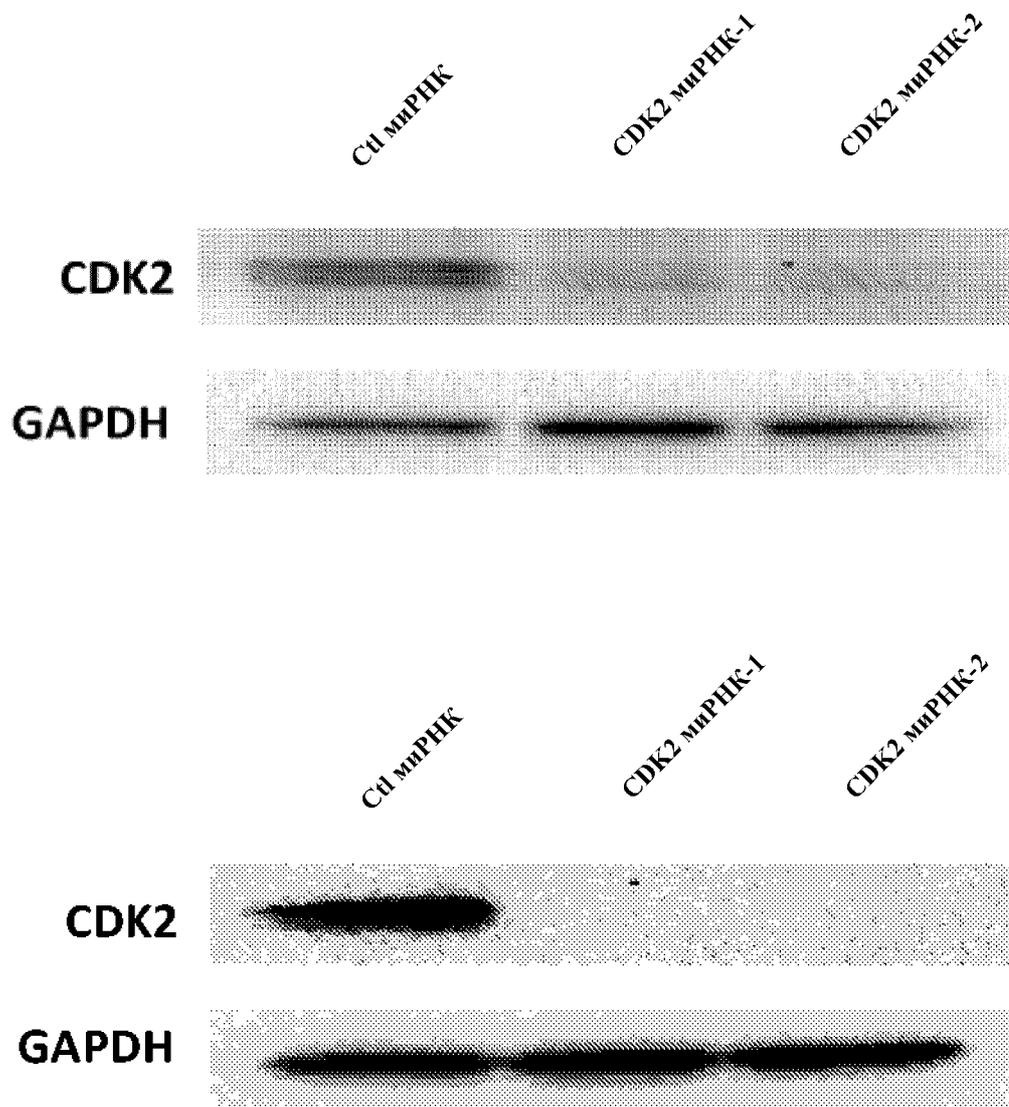


Фиг. 2В

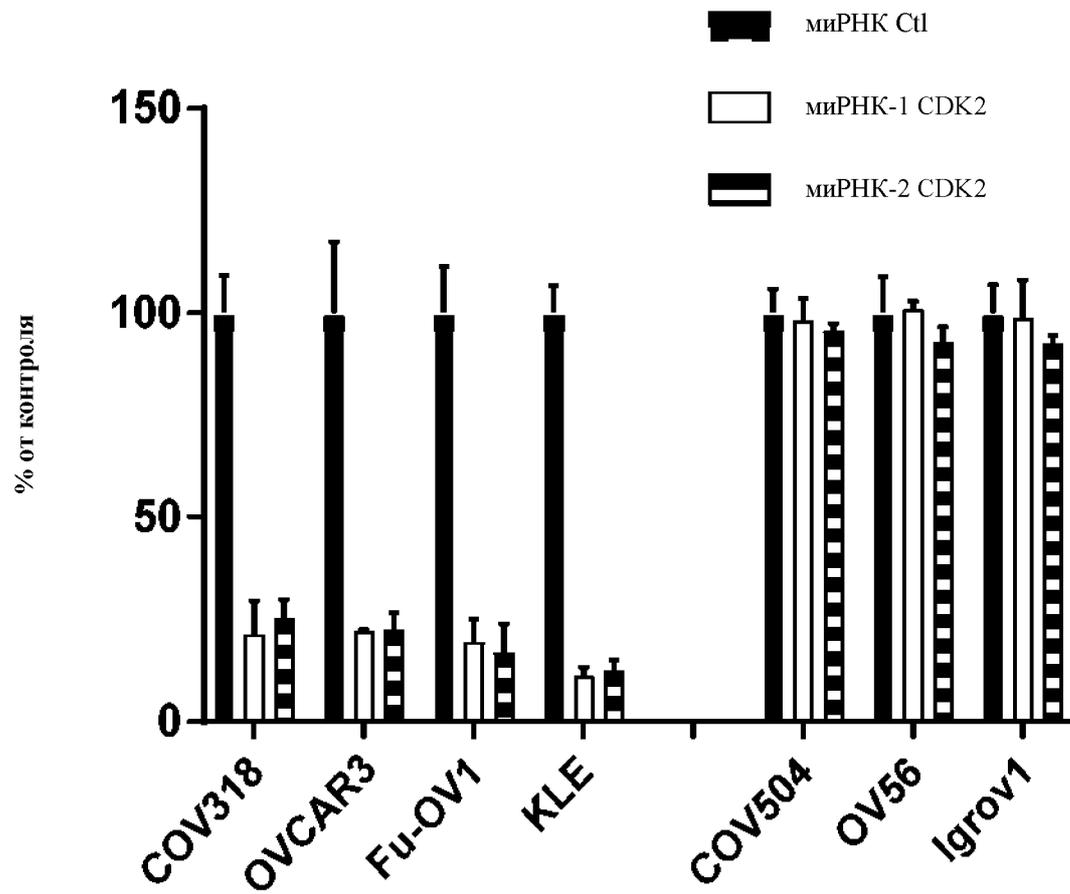
Heamн CCNE1



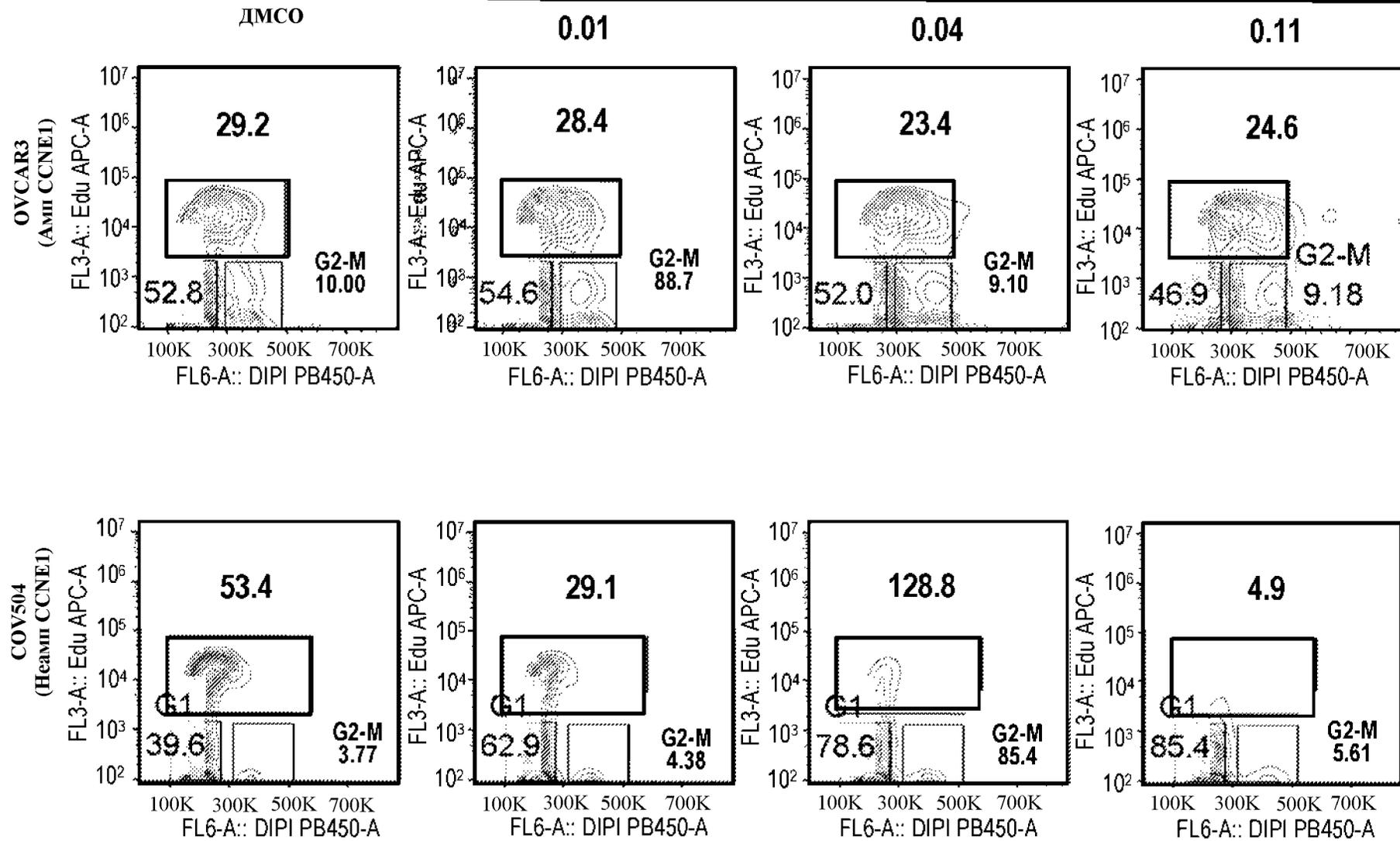
Фиг. 3А



Фиг. 3В

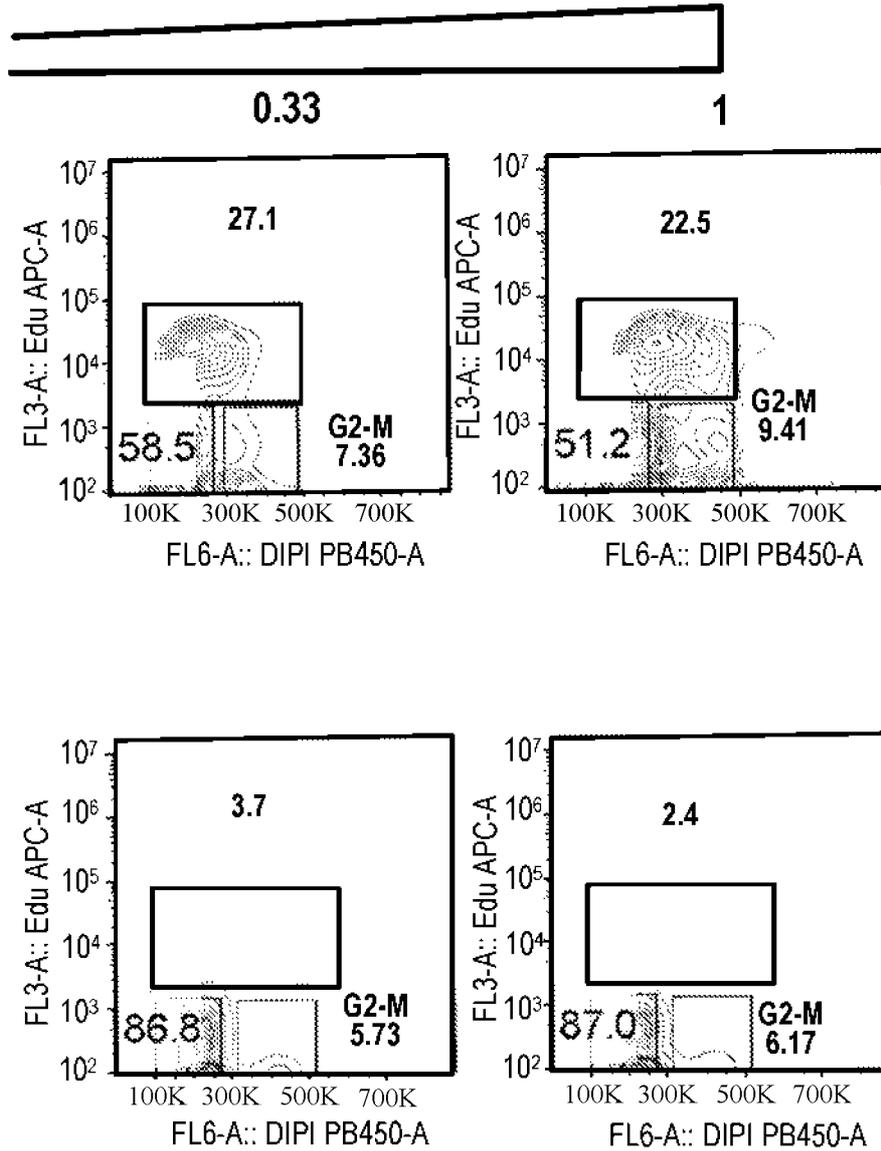


Фиг. 4



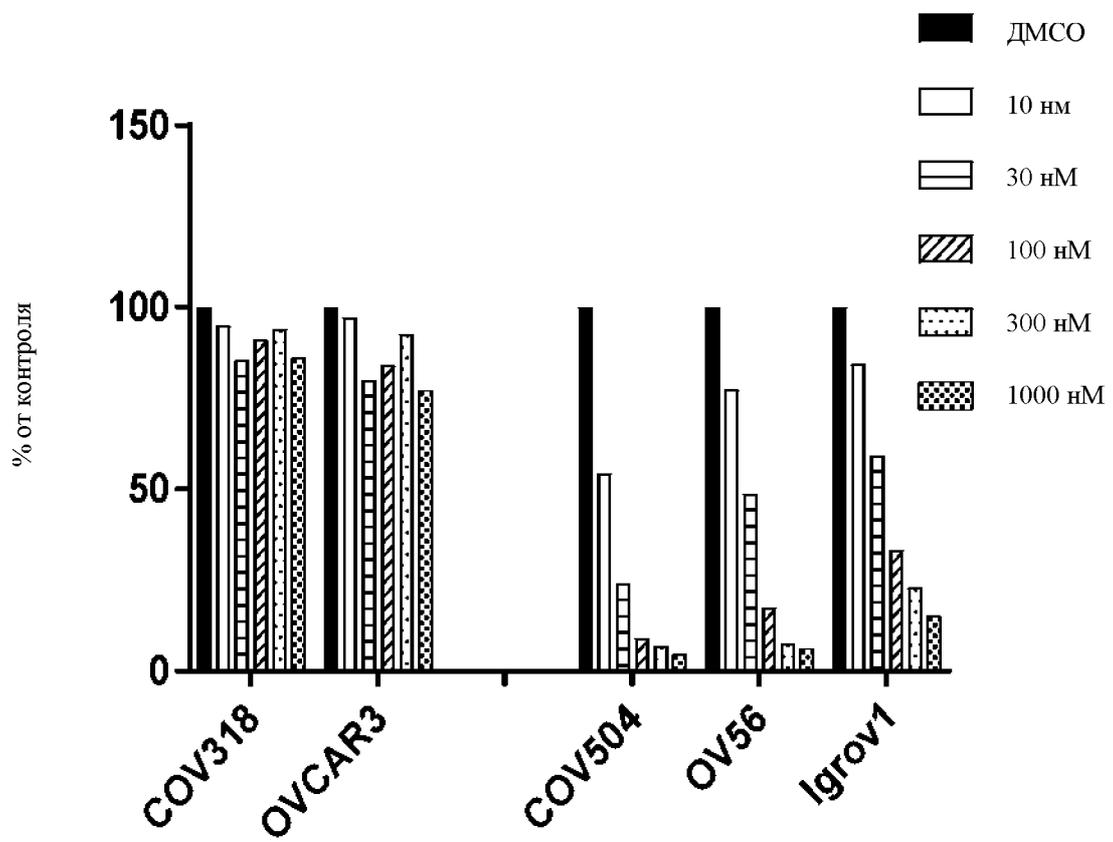
Фиг. 5

Палбонциклиб (ингибитор CDK4/6) мкМ



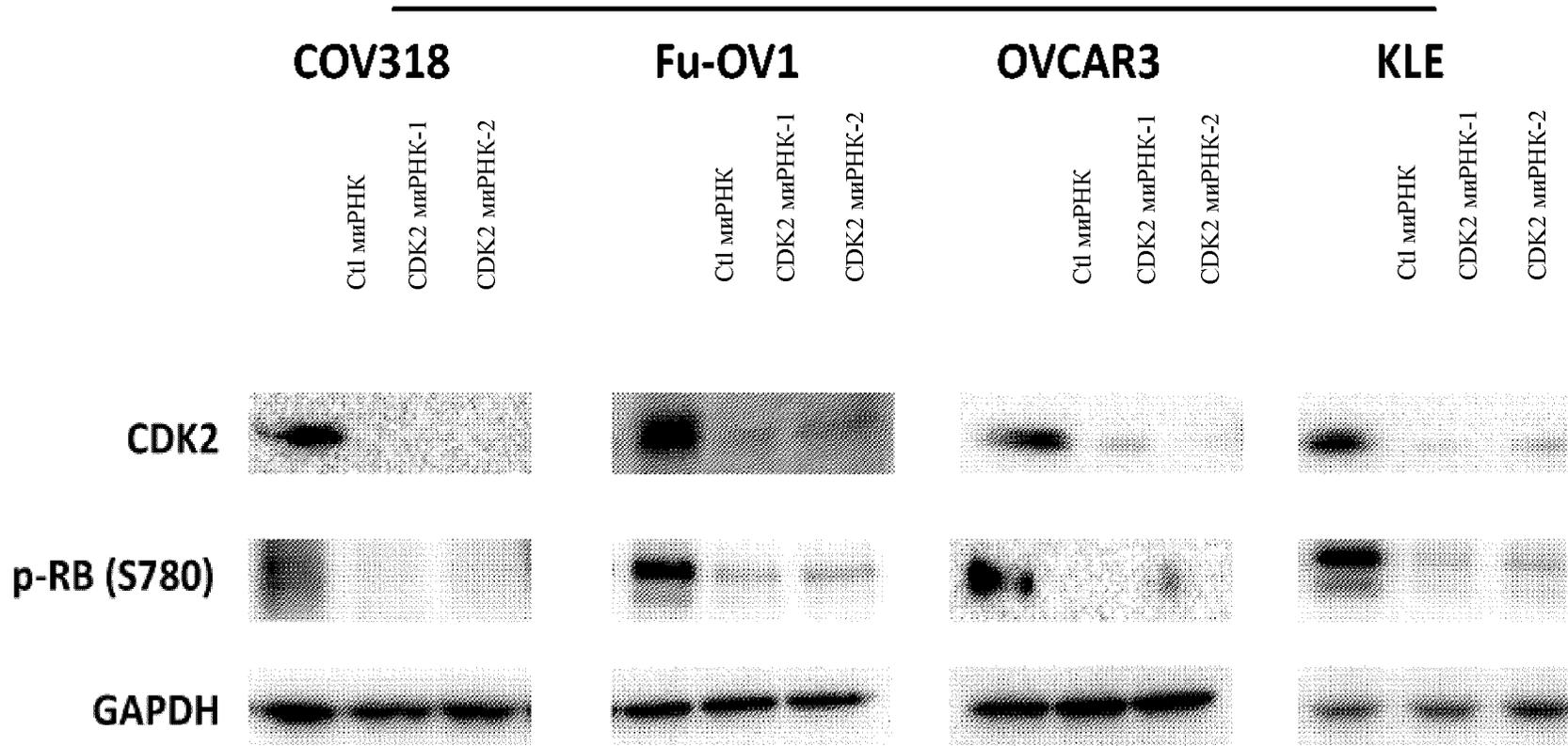
Фиг. 5 (продолж.)

Частота фазы S относительно контроля



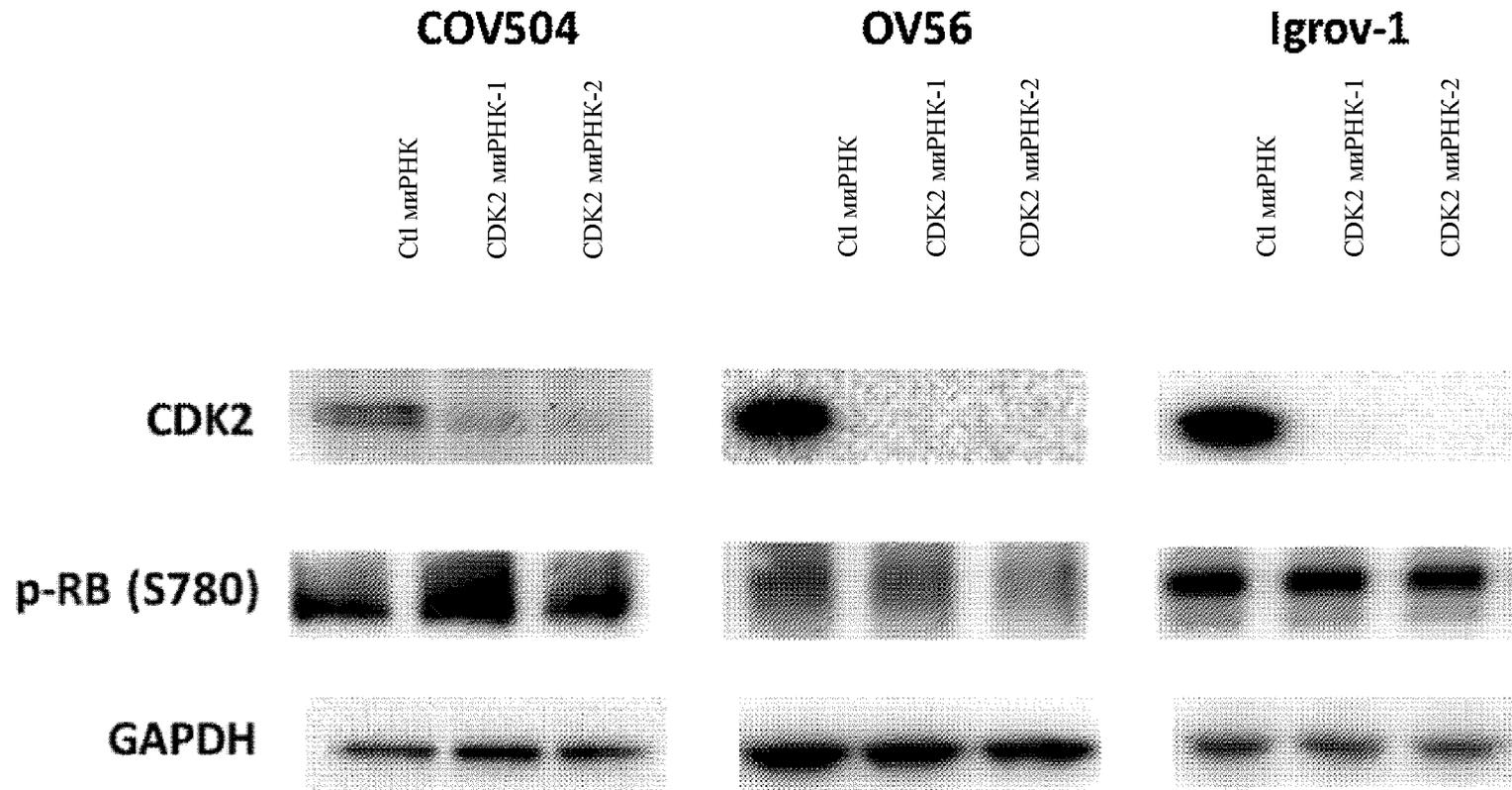
Фиг. 6

Амп CCNE1

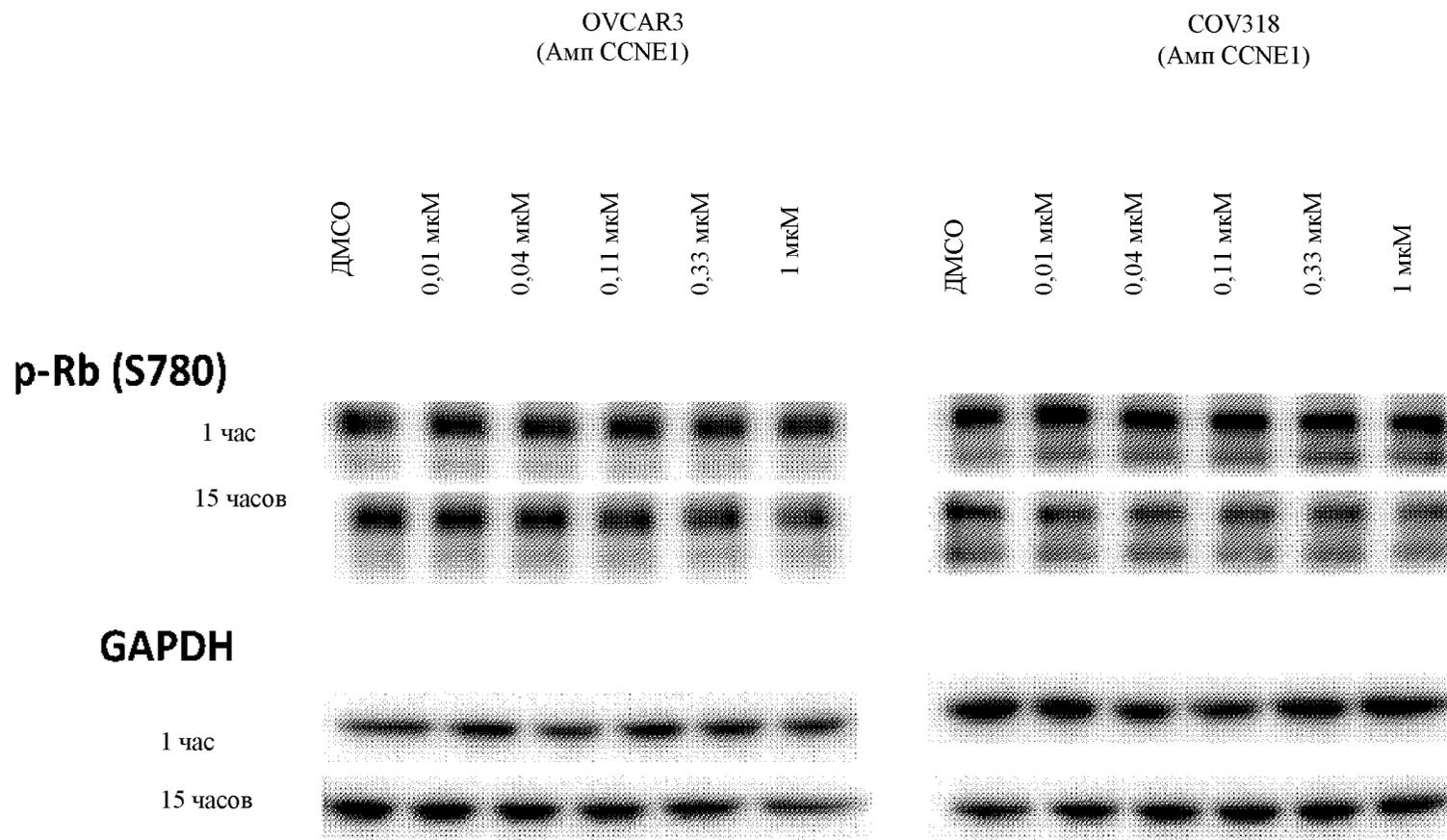


Фиг. 7А

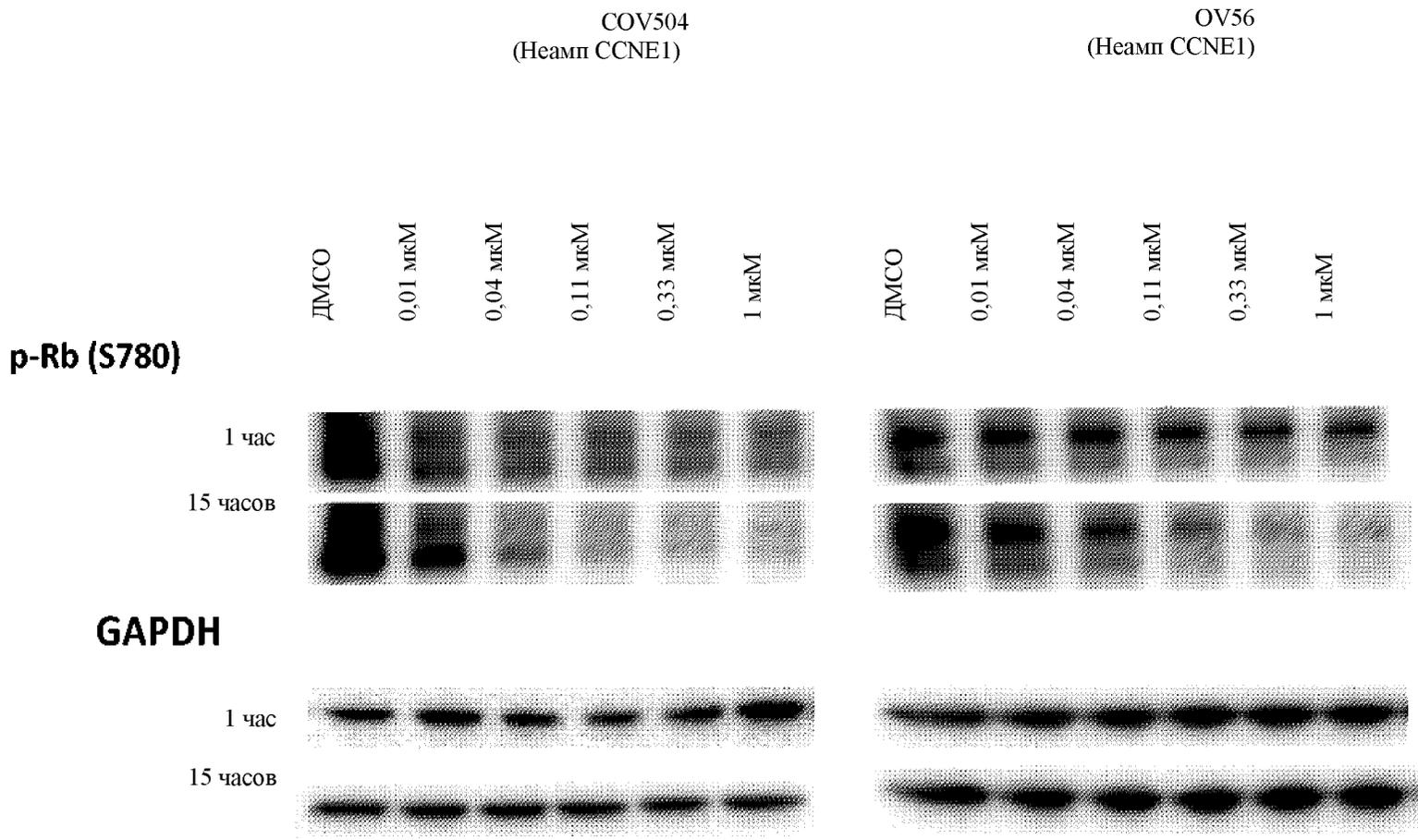
Неамп CCNE1



Фиг. 7В

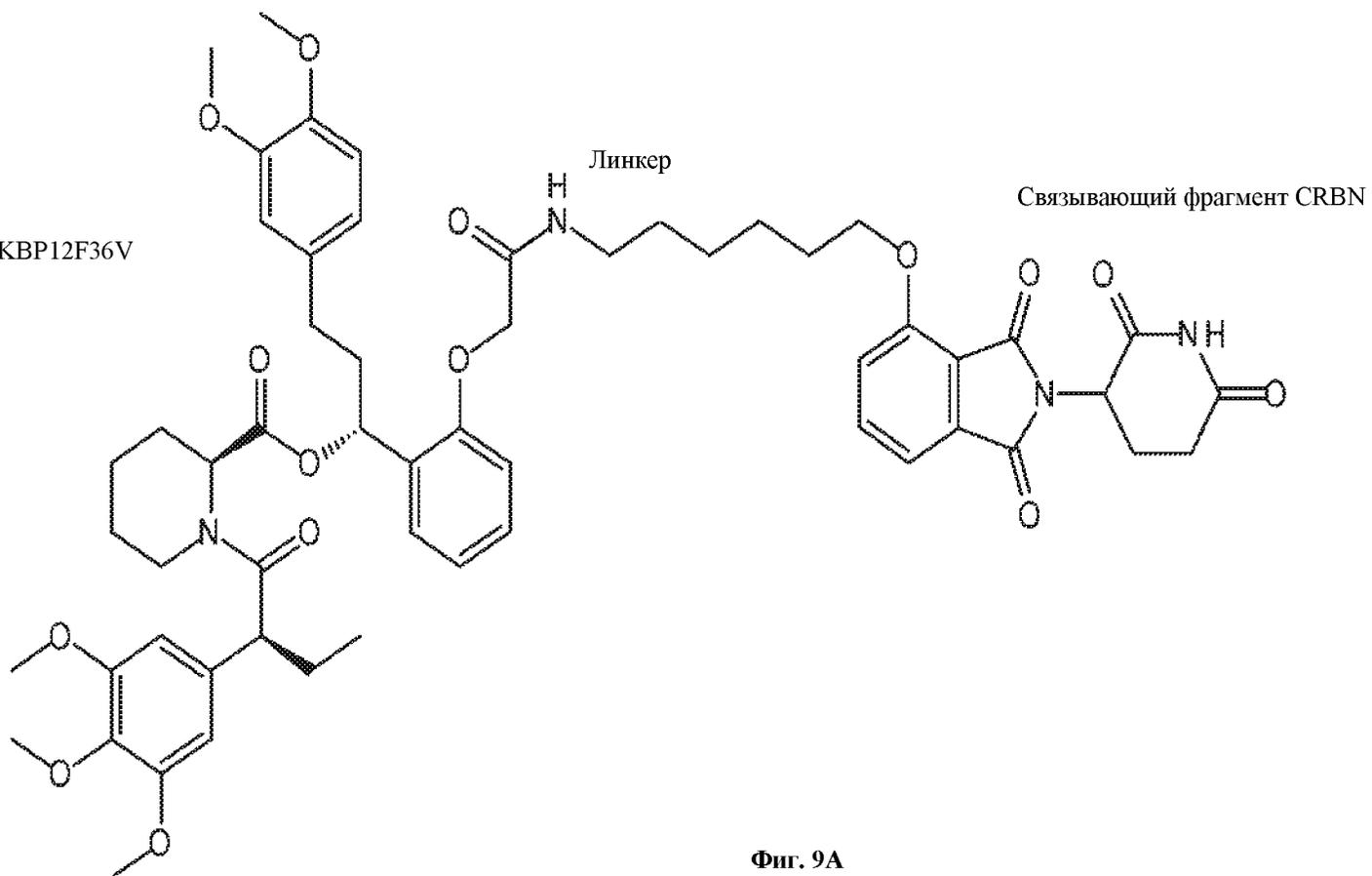


Фиг. 8А

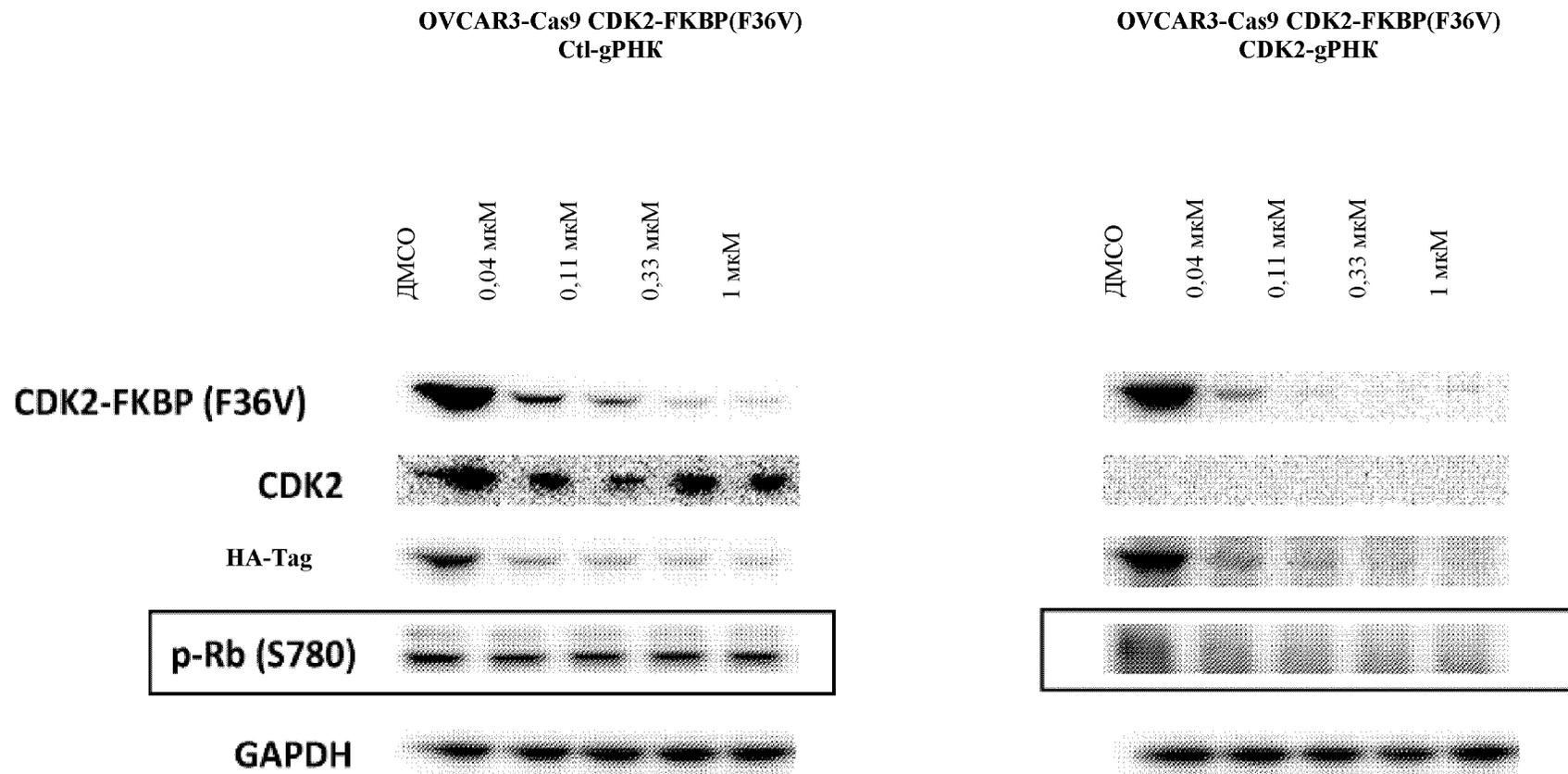


Фиг. 8В

Связывающий лиганд FKBP12F36V



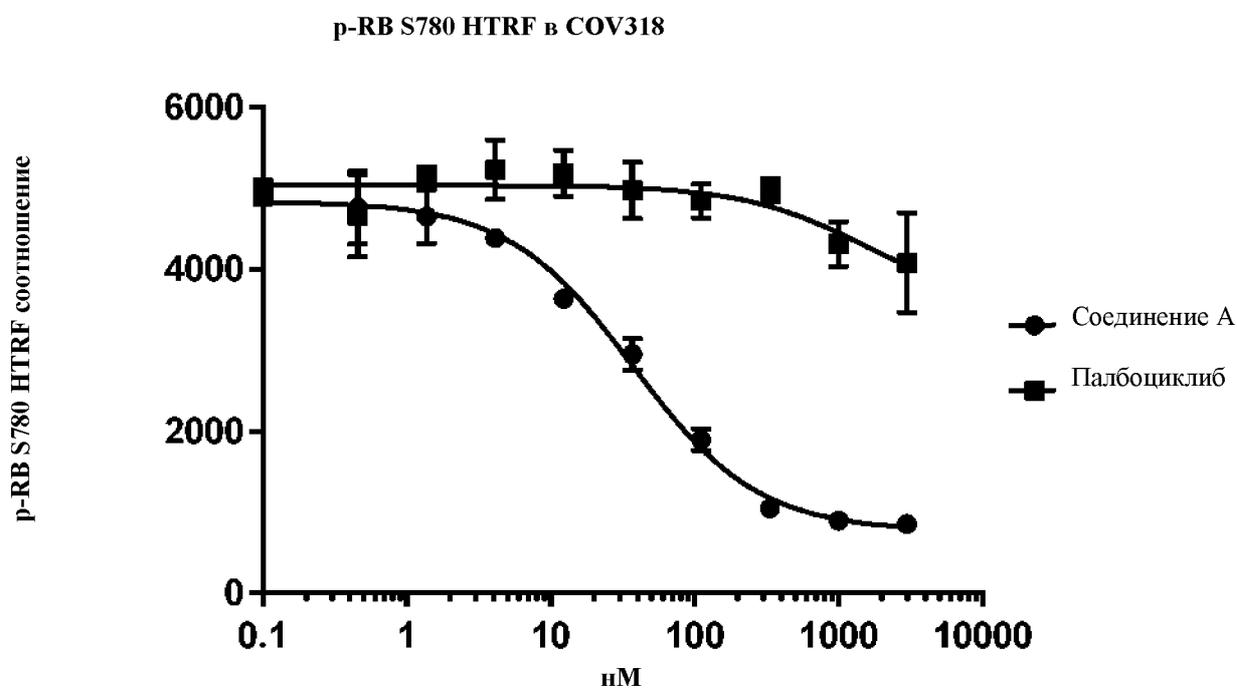
Фиг. 9А



Фиг. 9B

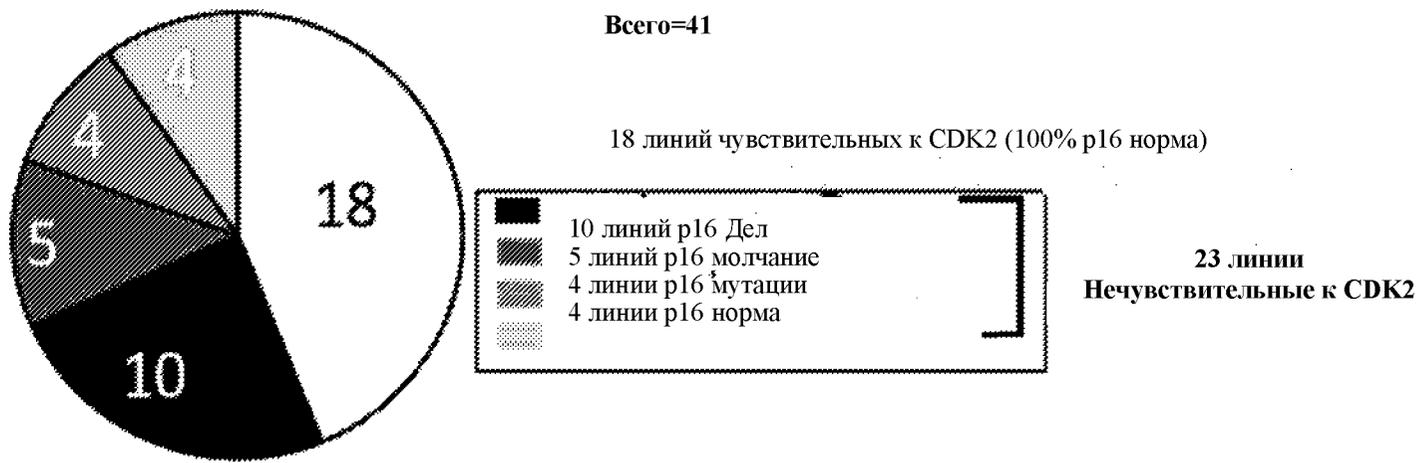
Ферментативный анализ	CDK2_IC50(нМ)
CDK2/CCNE1	
Соединение А	1,1
Палбоциклиб	10000

Фиг. 10А

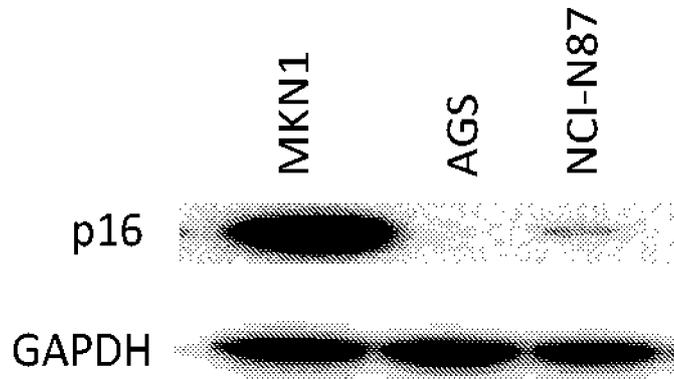


Клеточный анализ P-RB S780 HTRF	CDK2_IC50 (нМ)
Соединение А	37
Палбоциклиб	>3000

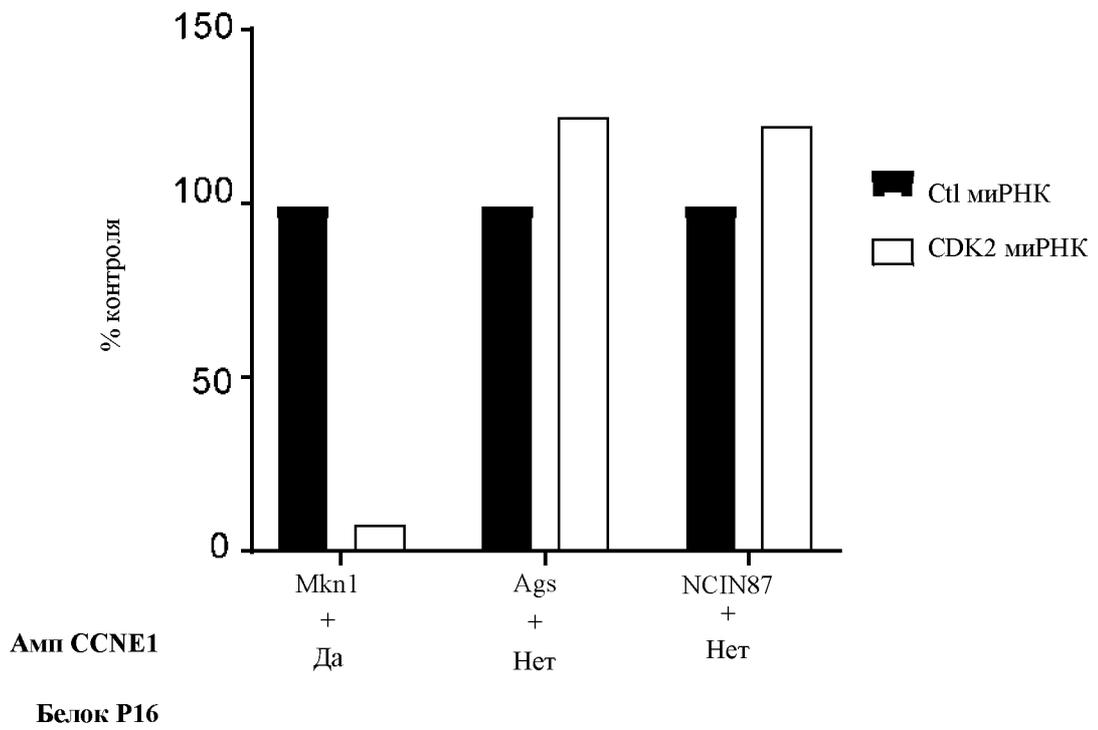
Фиг. 10В



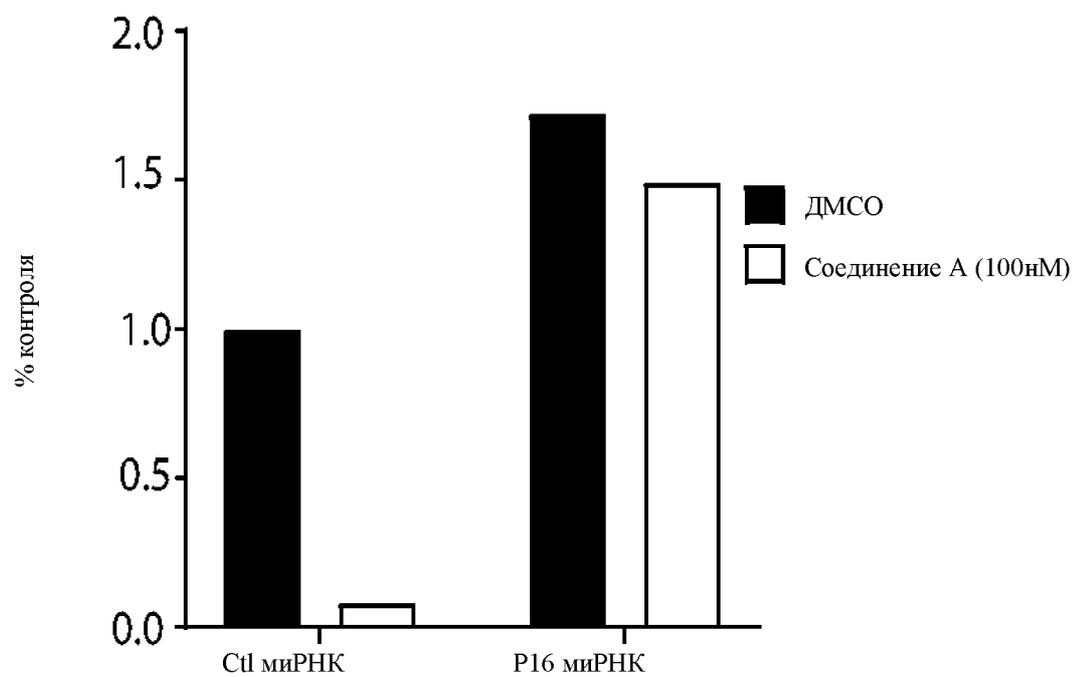
Фиг. 11



Фиг. 12А



Фиг. 12В



Фиг. 13