

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293215 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.07(22) Дата подачи заявки
2021.05.04

(51) Int. Cl. C07D 403/10 (2006.01)
C07D 235/26 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/08 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 419/10 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ IL4I1 И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/020,614

(32) 2020.05.06

(33) US

(86) PCT/US2021/030541

(87) WO 2021/226003 2021.11.11

(71) Заявитель:

МЕРК ШАРП ЭНД ДОУМ ЭЛЭЛСИ
(US)

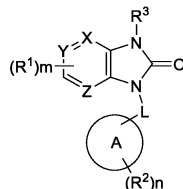
(72) Изобретатель:

Кэш Брэндон Д., Фу Вэньлан,
Джамбасу Джордж Мадалин, Хайдл
Эндрю М., Хопкинс Бретт А., Ларсен
Мэттью А., Лесбург Чарльз А.,
Лю Пин, Макгоуэн Мередит А.,
Пу Цинлинь, Саньял Сулгана,
Силифайванх Фиенг, Уайт Кэтрин М.,
Янь Синь (US)

(74) Представитель:

Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Джермакян Р.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Костюшенкова М.Ю. (RU)

(57) В изобретении описаны соединения формулы I



или их фармацевтически приемлемая соль. Соединения формулы I действуют как ингибиторы IL4I1 и могут быть полезны для профилактики, лечения или в качестве лечебного средства при заболеваниях, связанных с IL4I1.

A1

202293215

202293215

A1

ИНГИБИТОРЫ IL4I1 И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

ОПИСАНИЕ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к ингибиторам IL4I1. Конкретно, ингибиторы IL4I1, описываемые в настоящем документе могут быть полезны для профилактики, лечения или в качестве лечебного средства при заболеваниях, связанных с IL4I1.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

IL4I1 представляет собой гликозилированный белок, принадлежащий к семейству оксидаз L-аминокислот (LAAO) флавинадениндинуклеотид (FAD)-связанных ферментов. IL4I1 секретируется некоторыми клетками и осуществляет окислительное дезаминирование фенилаланина в фенилпироват, высвобождая H_2O_2 и NH_3 .

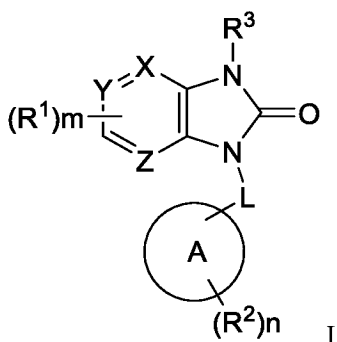
Наибольшая продукция IL4I1 обнаружена в клетках миелоидного происхождения (моноциты/макрофаги и дендритные клетки) иммунной системы человека, особенно после стимуляции воспалительными и Т-хелперными стимулами типа 1 (Th1). Таким образом, IL4I1 активно продуцируется популяциями дендритных клеток и макрофагов из хронической Th1-гранулемы саркоидоза и туберкулеза, но не гранулемы Th2 (шистосомоза). Кроме того, опухоль-инфильтрирующие макрофаги из различных гистологических типов опухолей активно продуцируют IL4I1. Molinier-Frenkel V., Prévost-Blondel A. and Castellano F., The IL4I1 Enzyme: A New Player in the Immunosuppressive Tumor Microenvironment, *Cells*, 2019, 8, 757-765.

Присутствие клеток, продуцирующих IL4I1, в микроокружении опухолевой клетки сдерживает противоопухолевый иммунный ответ напрямую за счет ограничения пролиферации и функциональности цитотоксических Т-клеток и клеток Th1 или косвенно за счет накопления Treg-клеток. Анализы биоптатов опухоли человека и нормальной ткани выявили повышенную экспрессию как мРНК, так и белка IL4I1 в опухоль-инфильтрирующих миелоидных клетках. Атлас ракового генома (TCGA) указывает, что среди солидных опухолей карцинома эндометрия содержит самые высокие уровни экспрессии мРНК IL4I1, за которыми следуют тяжелый рак яичников и тройной негативный рак молочной железы. Фенилпировиноградная кислота, продукт окисления фенилаланина посредством IL4I1, повышена при развитии опухоли эндометрия и яичников по сравнению с соответствующей прилегающей тканью у тех же пациенток. Кроме того, накопление обнаруживаемой фенилпировиноградной кислоты в опухоли зависит от присутствия самого IL4I1.

В настоящее время нет доступных специфических ингибиторов IL4I1. Было показано, что некоторые молекулы ингибируют родственные LAAO, обнаруженные в змеином яде, но они в основном неселективны и малоактивны. Таким образом существует необходимость в специфических ингибиторах IL4I1. Более конкретно, существует необходимость в соединениях, которые специфически ингибируют IL4I1 и могут быть полезны для лечения по показаниям, при которых IL4I1 наиболее выражен и/или активен, включая рак эндометрия, яичника и тройной негативный рак молочной железы.

Сущность настоящего изобретения

В настоящем документе описаны соединения формулы I:



и их фармацевтически приемлемые соли, где X, Y, Z, A, L, R¹, R² и R³ описаны далее.

Соединения, описываемые в настоящем документе, представляют собой ингибиторы IL4I1, которые могут быть полезны для профилактики, лечения или улучшения заболеваний, связанных с IL4I1.

Также в настоящем документе описаны способы профилактики, лечения или улучшения симптомов рака, предусматривающие введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, описываемого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Также в настоящем документе описаны применения соединения, описываемого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли для профилактики, лечения или улучшения состояний рака у нуждающегося в этом пациента.

Также в настоящем документе описаны фармацевтические композиции, содержащие соединение, описываемое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Также в настоящем документе описаны фармацевтические композиции, содержащие соединение, описываемое в настоящем документе, и фармацевтически приемлемый носитель.

Также в настоящем документе описаны способы профилактики, лечения или улучшения симптомов рака, предусматривающие введение нуждающемуся в этом пациенту соединения, описываемого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли и другого терапевтического средства.

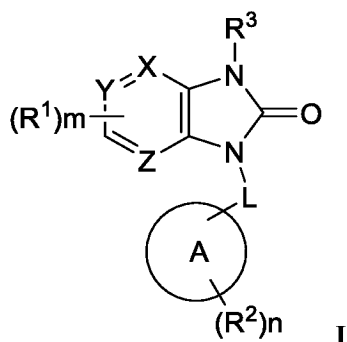
Также в настоящем документе описаны применения соединения, описываемого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с другим терапевтическим средством для профилактики, лечения или улучшения состояний рака у нуждающегося в этом пациента.

Также в настоящем документе описаны фармацевтические композиции, содержащие соединение, описываемое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, другое терапевтическое средство и фармацевтически приемлемый носитель.

Также в настоящем документе описаны фармацевтические композиции, содержащие соединение, описываемое в настоящем документе, другое терапевтическое средство и фармацевтически приемлемый носитель.

Подробное описание настоящего изобретения

В настоящем документе описаны соединения формулы I:



или их фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой CH или S, причем когда X представляет собой S, Z представляет собой CH;

Y представляет собой CH или связь;

Z представляет собой CH или S, причем когда Z представляет собой S, X представляет собой CH;

A представляет собой арил, C₃-C₁₀циклоалкил, гетероарил или циклогетероалкил;

L представляет собой прямой или разветвленный (C₁-C₅)алкиленил, где одна или несколько групп -CH₂- в L необязательно и независимо замещены группой, выбранной из группы, состоящей из O и NH;

В каждом случае R¹ представляет собой галоген, C₁-C₆алкил, или циклогетероалкил;

В каждом случае R² независимо выбран из -C₁-C₆алкилNR⁴COC₃-C₆циклоалкила, -C₁-C₆алкилNR⁴COC₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴C₁-C₆алкила, галогена, алкокси, -C₁-C₆алкилциклогетероалкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴арила, C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилCOциклогетероалкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴гетероарила, -C₁-C₆алкилNR⁴SO₂C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилNR⁴SO₂C₃-C₆циклоалкила, C₃-C₆циклоалкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴C₃-C₆циклоалкила, циклогетероалкила, галогенC₁-C₆алкила, -CONR⁴галогеналкила, -COциклогетероалкила, CN, -CONR⁴C₁-C₆алкила, -CONR⁴C₃-C₆циклоалкила, гетероарила, арила, галогеналкокси, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкила, оксо, -C₁-C₆алкилгетероарила, -NR⁴COC₁-C₆алкила, где -C₁-C₆алкилNR⁴COC₃-C₆циклоалкил, -C₁-C₆алкилCONR⁴C₃-C₆циклоалкил, -C₁-C₆алкилCONR⁴арил, -C₁-C₆алкилциклогетероалкил, -C₁-C₆алкилCOциклогетероалкил, C₃-C₆циклоалкил, циклогетероалкил, гетероарил, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, CN, -C₁-C₆алкилОН, галогена, C₁-C₆алкила, галогенC₁-C₆алкила, оксо, ОН, CN, -C₁-C₆алкилCN, -COC₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила;

R³ представляет собой водород, C₁-C₆алкил или галогенC₁-C₆алкил;

R⁴ представляет собой C₁-C₆алкил или водород;

m равно 0, 1 или 2; и

n равно 0, 1, 2 или 3.

Что касается соединений, описываемых в настоящем документе, X представляет собой CH или S. В определенных вариантах осуществления X представляет собой CH. В других вариантах осуществления X представляет собой S. В определенных вариантах осуществления, когда X представляет собой S, Z представляет собой CH.

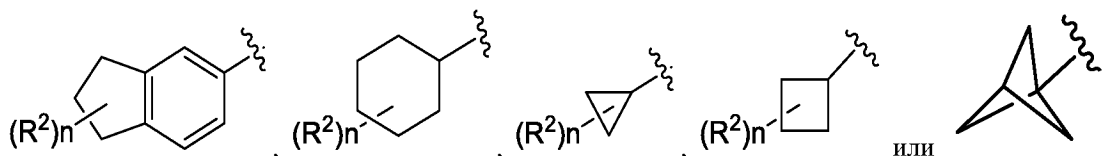
Что касается соединений, описываемых в настоящем документе, Y представляет собой CH или связь. В определенных вариантах осуществления Y представляет собой CH. В других вариантах осуществления Y представляет собой связь.

Что касается соединений, описываемых в настоящем документе, Z представляет собой CH или S. В определенных вариантах осуществления Z представляет собой CH. В других вариантах осуществления Z представляет собой S. В определенных вариантах осуществления когда Z представляет собой S, X

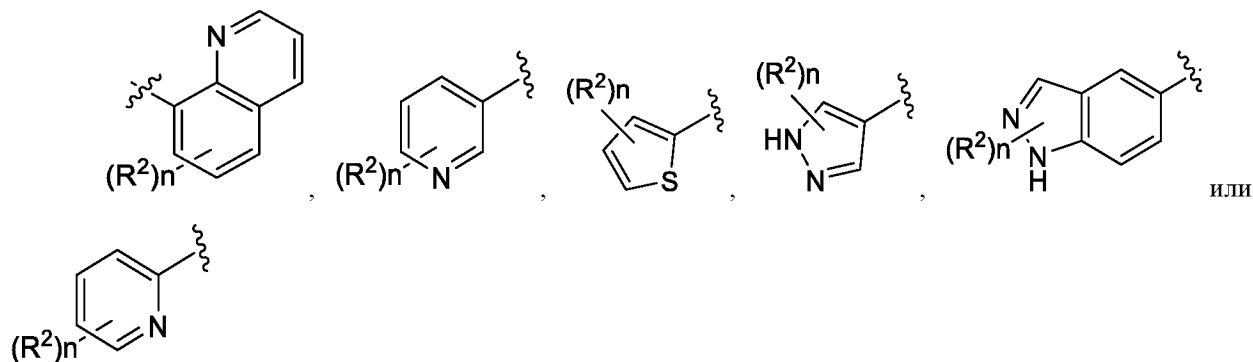
представляет собой СН.

Что касается соединений, описываемых в настоящем документе, А представляет собой арил, C_3 - C_{10} циклоалкил, гетероарил или циклогетероалкил. В определенных вариантах осуществления А представляет собой арил. В определенных вариантах осуществления А представляет собой моноциклический арил. В других вариантах осуществления А представляет собой бициклический арил. В других вариантах осуществления А представляет собой мультициклический арил. Подходящие арилы в качестве неограничивающих примеров включают фенил и нафтил. В определенных вариантах осуществления А представляет собой арил, где арил представляет собой фенил.

В других вариантах осуществления А представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил. В определенных вариантах осуществления А представляет собой моноциклический циклоалкил. В других вариантах осуществления А представляет собой бициклический циклоалкил. В других вариантах осуществления А представляет собой мультициклический циклоалкил. Подходящие циклоалкилы в качестве неограничивающих примеров включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, тетрагидронафтил, декагидронафтил, инданил. В определенных вариантах осуществления А представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил, где C_3 - C_{10} циклоалкил представляет собой:



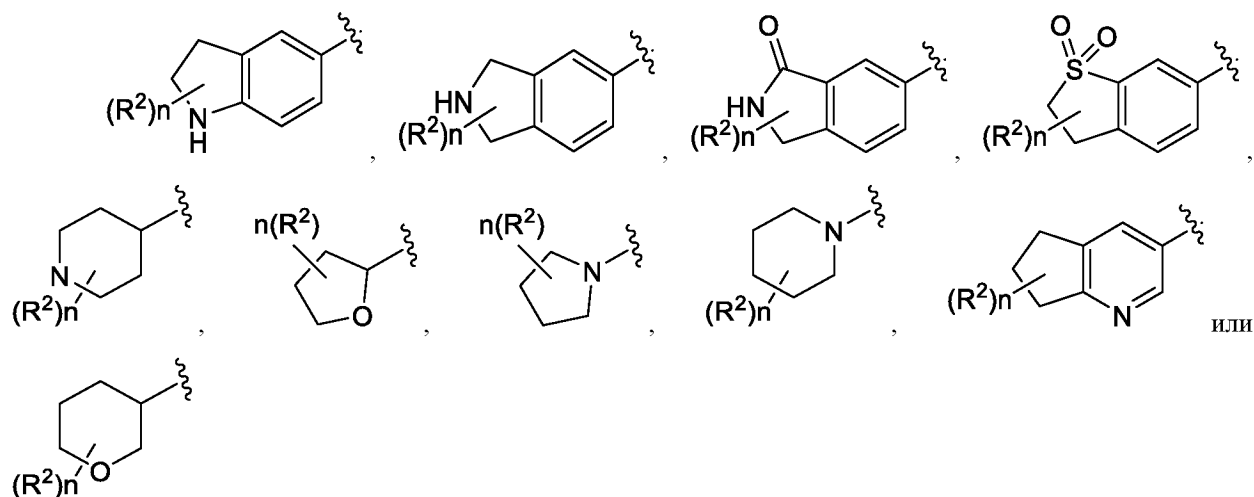
В определенных вариантах осуществления А представляет собой гетероарил. В определенных вариантах осуществления А представляет собой азот-содержащий гетероарил. В определенных вариантах осуществления А представляет собой моноциклический гетероарил. В других вариантах осуществления А представляет собой бициклический гетероарил. В других вариантах осуществления А представляет собой мультициклический гетероарил. Подходящие гетероарилы в качестве неограничивающих примеров включают пиридил (пиридилил), оксазолил, имидазолил, триазолил, фурил, триазилил, тиенил, пиримидил, пиридазинил, индолизинил, ционнолинил, фталазинил, квиназолинил, нафтиридилил, квиноксалинил, пуринил, бензимидазолил, квинолил и изоквинолил. В определенных вариантах осуществления А представляет собой гетероарил, где гетероарил представляет собой:



В определенных вариантах осуществления А представляет собой циклогетероалкил. В определенных вариантах осуществления А представляет собой моноциклический циклогетероалкил. В других вариантах осуществления А представляет собой мультициклический циклогетероалкил. В других вариантах осуществления А представляет собой бициклический циклогетероалкил. В определенных вариантах осуществления А представляет собой азот-содержащий циклогетероалкил. В других вариантах осуществления А представляет собой кислород-содержащий циклогетероалкил. В других вариантах

осуществления А представляет собой сера-содержащий циклогетероалкил.

Подходящие циклогетероалкилы в качестве неограничивающих примеров включают тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, диоксанил, имидазолидинил, 2,3-дигидрофуро(2,3-*b*)пиридил, бензоксазинил, бензоксазолинил, 2-*H*-фталазинил, изоиндолинил, бензоксазепинил, 5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазолил, тетрагидрохинолинил, морфолинил, тетрагидроизохинолинил, дигидроиндолил, тетрагидропиран и частично ненасыщенные моноциклические кольца, которые не являются ароматическими, такие как 2- или 4-пиридоны, присоединенные через или *N*-замещенные-(1*H*,3*H*)-пиримидин-2,4-дионы (*N*-замещенные урацилы). В определенных вариантах осуществления А представляет собой циклогетероалкил, где циклогетероалкил представляет собой:



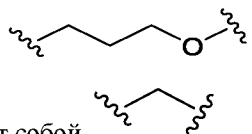
Что касается соединений, описываемых в настоящем документе, L представляет собой прямой или разветвленный (C_1 - C_5)алкиленил, где одна или несколько групп $-CH_2-$ в L необязательно и независимо замещены группой, выбранной из группы, состоящей из O и NH. В определенных вариантах осуществления L представляет собой прямой (C_1 - C_5)алкиленил, где одна или несколько групп $-CH_2-$ в L необязательно и независимо замещены группой, выбранной из группы, состоящей из O и NH. В определенных вариантах осуществления L представляет собой разветвленный (C_1 - C_5)алкиленил, где одна или несколько групп $-CH_2-$ в L необязательно и независимо замещены группой, выбранной из группы, состоящей из O и NH. В определенных вариантах осуществления L представляет собой (C_1 - C_5)алкиленил, где одна или несколько групп $-CH_2-$ в L независимо замещены группой O. В определенных вариантах осуществления L представляет собой прямой (C_1 - C_5)алкиленил, где одна или несколько групп $-CH_2-$ в L независимо замещены группой NH. В определенных вариантах осуществления L представляет собой прямой или разветвленный (C_1 - C_5)алкиленил.

В определенных вариантах осуществления L представляет $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2O-$ или $-CHCH_3-$.

В определенных вариантах осуществления L представляет собой



В других вариантах осуществления L представляет собой



В определенных вариантах осуществления L представляет собой

Что касается соединений, описываемых в настоящем документе, в каждом случае R^1 представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, или циклогетероалкил. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген. Подходящие галогены в качестве неограничивающих примеров включают радикал фтора, хлора, брома или йода. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой хлор и фтор. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой хлор. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой фтор.

В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Подходящие алкилы в качестве неограничивающих примеров включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, сек-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой метил или этил. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой этил.

В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой циклогетероалкил. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой моноциклический циклогетероалкил. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой мультициклический циклогетероалкил. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой бициклический циклогетероалкил. В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой азот-содержащий циклогетероалкил. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой кислород-содержащий циклогетероалкил. В других вариантах осуществления R^1 представляет собой сера-содержащий циклогетероалкил.

Подходящие циклогетероалкилы в качестве неограничивающих примеров включают тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, диоксанил, имидазолидинил, 2,3-дигидрофуро(2,3-*b*)пиридил, бензоксазинил, бензоксазолинил, 2-*H*-фталазинил, изоиндолинил, бензоксазепинил, 5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазолил, тетрагидрохинолинил, морфолинил, тетрагидроизохинолинил, дигидроиндолил, тетрагидропиранил и частично ненасыщенные моноциклические кольца, которые не являются ароматическими, такие как 2- или 4-пиридоны, присоединенные через или *N*-замещенные-(1*H*,3*H*)-пиримидин-2,4-дионы (*N*-замещенные урацилы). В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой пирролидинил.

Что касается соединений, описываемых в настоящем документе, *m* равно 0, 1 или 2. В определенных вариантах осуществления *m* равно 0, означая, что соединения формулы I, Ia, Ib и Ic не замещены заместителем R^1 . В определенных вариантах осуществления *m* равно 1, означая, что соединения формулы I, Ia, Ib и Ic замещены одним заместителем R^1 . В определенных вариантах осуществления *m* равно 2, означая, что соединения формулы I, Ia, Ib и Ic замещены двумя заместителями R^1 .

В определенных вариантах осуществления соединений, описываемых в настоящем документе, *m* равно 1 или 2, и R^1 представляет собой фтор, хлор, пирролидинил, метил или этил. В определенных вариантах осуществления соединений, описываемых в настоящем документе, *m* равно 1 и R^1 представляет собой фтор, хлор, пирролидинил, метил или этил. В определенных вариантах осуществления соединений, описываемых в настоящем документе, *m* равно 2, и R^1 представляет собой фтор, хлор, пирролидинил, метил или этил. В

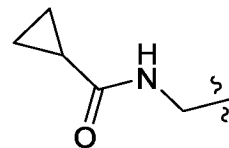
определенных вариантах осуществления соединений, описываемых в настоящем документе, m равно 1, и R^1 представляет собой фтор. В определенных вариантах осуществления соединений, описываемых в настоящем документе, m равно 1, и R^1 представляет собой хлор. В определенных вариантах осуществления соединений, описываемых в настоящем документе, m равно 1, и R^1 представляет собой пирролидинил. В определенных вариантах осуществления соединений, описываемых в настоящем документе, m равно 1, и R^1 представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления соединений, описываемых в настоящем документе, m равно 1, и R^1 представляет собой этил.

Что касается соединений, описываемых в настоящем документе, в каждом случае R^2 независимо выбран из $-C_1-C_6$ алкил $NR^4COC_3-C_6$ циклоалкила, $-C_1-C_6$ алкил $NR^4COC_1-C_6$ алкила, $-C_1-C_6$ алкил $CONR^4C_1-C_6$ алкила, галогена, алкокси, $-C_1-C_6$ алкилциклогетероалкила, $-C_1-C_6$ алкил $CONR^4$ арила, C_1-C_6 алкила, $-C_1-C_6$ алкил CO циклогетероалкила, $-C_1-C_6$ алкил $CONR^4$ гетероарила, $-C_1-C_6$ алкил $NR^4SO_2C_1-C_6$ алкила, $-C_1-C_6$ алкил $NR^4SO_2C_3-C_6$ циклоалкила, C_3-C_6 циклоалкила, $-C_1-C_6$ алкил $CONR^4C_3-C_6$ циклоалкила, циклогетероалкила, галоген C_1-C_6 алкила, $-CONR^4$ галогеналкила, $-O$ циклогетероалкила, CN, $-CONR^4C_1-C_6$ алкила, $-CONR^4C_3-C_6$ циклоалкила, гетероарила, арила, галогеналкокси, $-C_1-C_6$ алкил C_3-C_{10} циклоалкила, оксо, $-C_1-C_6$ алкилгетероарила, $-NR^4COC_1-C_6$ алкила, где $-C_1-C_6$ алкил $NR^4COC_3-C_6$ циклоалкил, $-C_1-C_6$ алкил $CONR^4C_3-C_6$ циклоалкил, $-C_1-C_6$ алкил $CONR^4$ арил, $-C_1-C_6$ алкилциклогетероалкил, $-C_1-C_6$ алкил CO циклогетероалкил, C_3-C_6 циклоалкил, циклогетероалкил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкил C_3-C_{10} циклоалкил является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, CN, $-C_1-C_6$ алкилОН, галогена, C_1-C_6 алкила, галоген C_1-C_6 алкила, оксо, ОН, CN, $-C_1-C_6$ алкилCN, $-COC_1-C_6$ алкила и C_3-C_6 циклоалкила.

В определенных вариантах осуществления в каждом случае R^2 независимо выбран из $-C_1-C_6$ алкил $NR^4COC_3-C_6$ циклоалкила, $-C_1-C_6$ алкил $NR^4COC_1-C_6$ алкила, $-C_1-C_6$ алкил $CONR^4C_1-C_6$ алкила, галогена, алкокси, $-C_1-C_6$ алкилциклогетероалкила, $-C_1-C_6$ алкил $CONR^4$ арила, C_1-C_6 алкила, $-C_1-C_6$ алкил CO циклогетероалкила, $-C_1-C_6$ алкил $CONR^4$ гетероарила, $-C_1-C_6$ алкил $NR^4SO_2C_1-C_6$ алкила, C_3-C_6 циклоалкила, $-C_1-C_6$ алкил $CONR^4C_3-C_6$ циклоалкила, циклогетероалкила, галоген C_1-C_6 алкила, $-CONR^4$ галогеналкила, $-O$ циклогетероалкила, CN, $-CONR^4C_1-C_6$ алкила, $-CONR^4C_3-C_6$ циклоалкила, гетероарила, арила, галогеналкокси, $-C_1-C_6$ алкил C_3-C_{10} циклоалкила, оксо, $-C_1-C_6$ алкилгетероарила, $-NR^4COC_1-C_6$ алкила, где $-C_1-C_6$ алкил $NR^4COC_3-C_6$ циклоалкил, $-C_1-C_6$ алкил $CONR^4C_3-C_6$ циклоалкил, $-C_1-C_6$ алкил $CONR^4$ арил, $-C_1-C_6$ алкилциклогетероалкил, $-C_1-C_6$ алкил CO циклогетероалкил, C_3-C_6 циклоалкил, циклогетероалкил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкил C_3-C_{10} циклоалкил является незамещенным или замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, CN, $-C_1-C_6$ алкилОН, галогена, C_1-C_6 алкила, галоген C_1-C_6 алкила, оксо, ОН, CN, $-C_1-C_6$ алкилCN, $-COC_1-C_6$ алкила и C_3-C_6 циклоалкила.

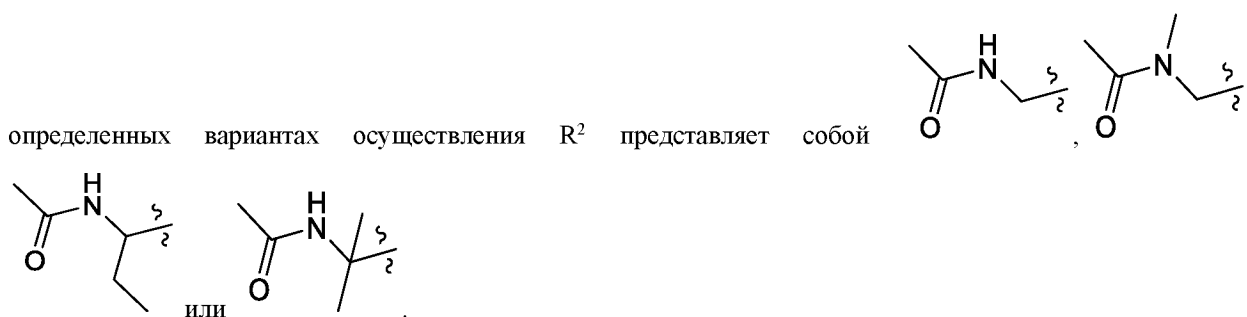
В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-C_1-C_6$ алкил $NR^4COC_3-C_6$ циклоалкила. В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-C_1-C_6$ алкил $NHCOC_3-C_6$ циклоалкила.

В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой



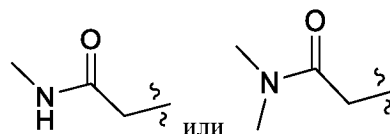
В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-C_1-C_6$ алкил $NR^4COC_1-C_6$ алкила. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой $-C_1-C_6$ алкил $NHCOC_1-C_6$ алкил. В

определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой



В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-C_1-C_6$ алкилCONR⁴ C_1-C_6 алкила. В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-C_1-C_6$ алкилCONHC $_1-C_6$ алкила. В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-C_1-C_6$ алкилCON(C $_1-C_6$ алкил)₂. В

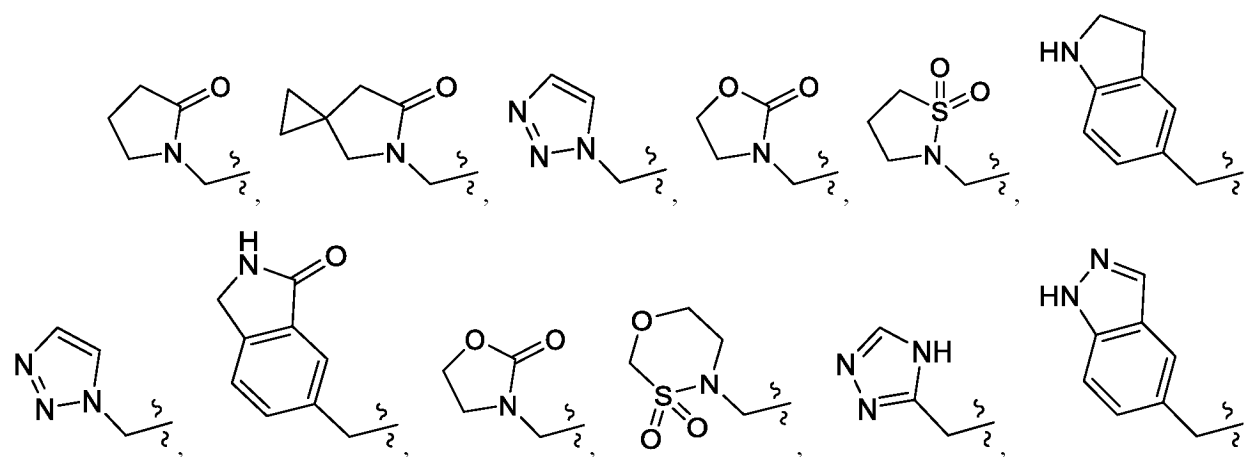
определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой

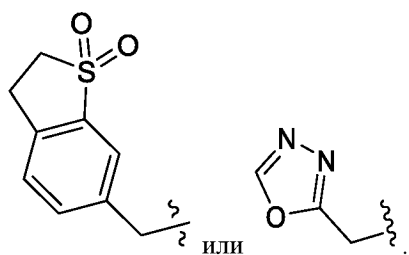


В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из галогена. Подходящие галогены в качестве неограничивающих примеров включают радикал фтора, хлора, брома или йода. В определенных вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из хлора и фтора. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой хлор. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой фтор. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой йод.

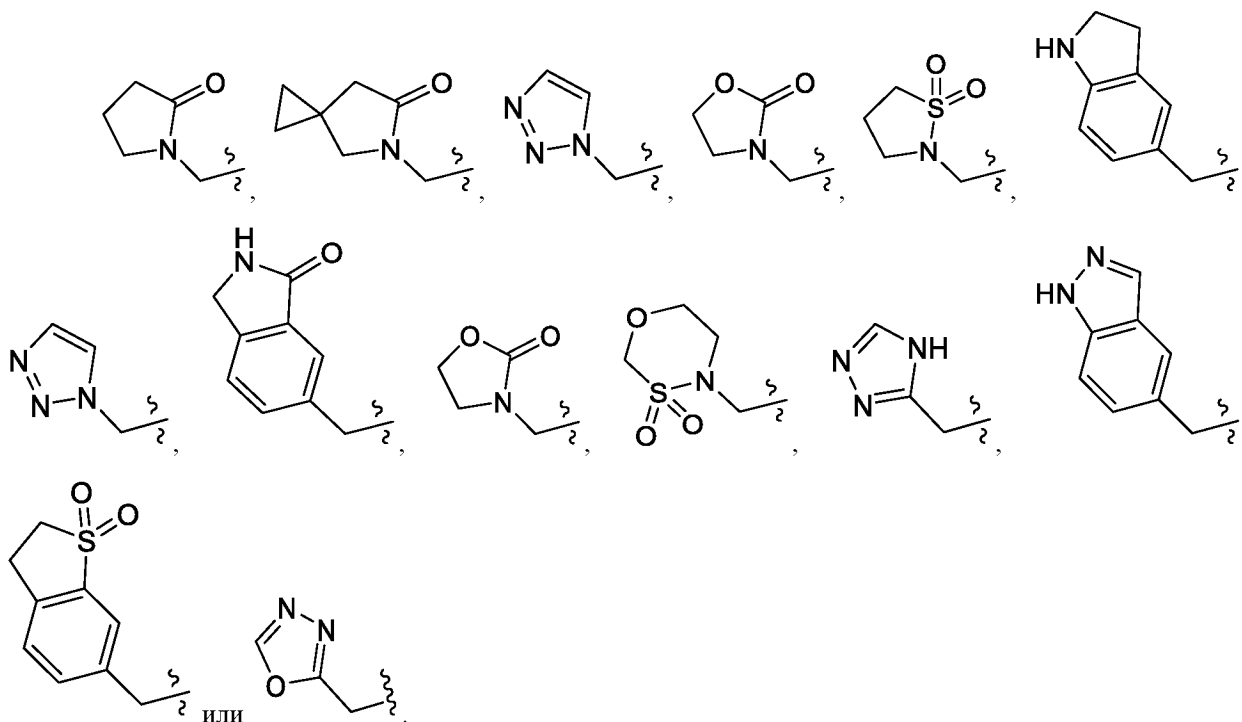
В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из алкокси. Подходящие алкокси в качестве неограничивающих примеров включают метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси и *n*-бутокси. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой метокси.

В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-C_1-C_6$ алкилциклогетероалкила. В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-C_1-C_6$ алкилциклогетероалкила, незамещенного или замещенного 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, CN, $-C_1-C_6$ алкилОН, галогена, C_1-C_6 алкила, галоген C_1-C_6 алкил, оксо, OH, CN, $-C_1-C_6$ алкилCN, $-COC_1-C_6$ алкила и C_3-C_6 циклоалкила. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой





В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-C_1-C_6$ алкилциклогетероалкила. В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-C_1-C_6$ алкилциклогетероалкила, незамещенного или замещенного 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, CN, $-C_1-C_6$ алкилОН, галогена, C_1-C_6 алкила, галоген C_1-C_6 алкил, оксо, ОН, CN, $-C_1-C_6$ алкилCN, $-COC_1-C_6$ алкила и C_3-C_6 циклоалкила. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой

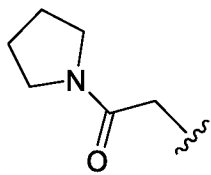


В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-C_1-C_6$ алкилCONR⁴арила. В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-C_1-C_6$ алкилCONHарил. В определенных

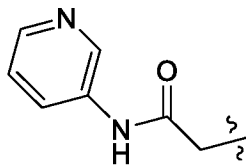


В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из C_1-C_6 алкила. Подходящие алкилы в качестве неограничивающих примеров включают, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, сек-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой метил, изобутил или этил. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой этил. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой изобутил.

В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-C_1-C_6$ алкилСОциклогетероалкила. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой

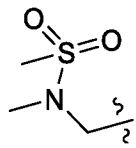


В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-C_1-C_6$ алкилCONR⁴гетероарила.



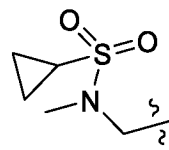
В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой

В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-C_1-C_6$ алкилNR⁴SO₂C₁-C₆алкила. В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-C_1-C_6$ алкилNHSO₂C₁-C₆алкила. В



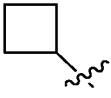
определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой

В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-C_1-C_6$ алкилNR⁴SO₂C₃-C₆циклоалкила. В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-C_1-C_6$ алкилNCH₃SO₂C₃-

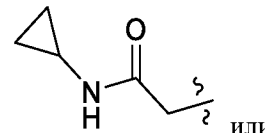


С₆циклоалкила. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой

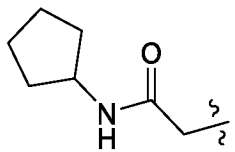
В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из C₃-C₆циклоалкила. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой моноциклический циклоалкил. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой бициклический циклоалкил. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой мультициклический циклоалкил. Подходящие циклоалкилы в качестве неограничивающих примеров включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, тетрагидронафтил, декагидронафтил, инданил. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет

собой C₃-C₁₀циклоалкил, где C₃-C₁₀циклоалкил представляет собой  или .

В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-C_1-C_6$ алкилCONR⁴C₃-C₆циклоалкила. В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-C_1-C_6$ алкилCONHC₃-



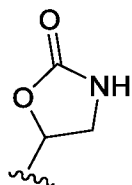
С₆циклоалкила. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой



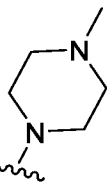
В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из циклогетероалкила. В

определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из циклогетероалкила, незамещенного или замещенного 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, CN, $-C_1-C_6$ алкилОН, галогена, C_1-C_6 алкила, галоген C_1-C_6 алкила, оксо, ОН, CN, $-C_1-C_6$ алкилCN, $-COC_1-C_6$ алкила и C_3-C_6 циклоалкила. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой моноциклический циклогетероалкил. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой мультициклический циклогетероалкил. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой мультициклический циклогетероалкил, незамещенный или замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, CN, $-C_1-C_6$ алкилОН, галогена, C_1-C_6 алкила, галоген C_1-C_6 алкила, оксо, ОН, CN, $-C_1-C_6$ алкилCN, $-COC_1-C_6$ алкила и C_3-C_6 циклоалкила. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой бициклический циклогетероалкил. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой бициклический циклогетероалкил, незамещенный или замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, CN, $-C_1-C_6$ алкилОН, галогена, C_1-C_6 алкила, галоген C_1-C_6 алкила, оксо, ОН, CN, $-C_1-C_6$ алкилCN, $-COC_1-C_6$ алкила и C_3-C_6 циклоалкила. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой азот-содержащий циклогетероалкил. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой азот-содержащий циклогетероалкил, незамещенный или замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, CN, $-C_1-C_6$ алкилОН, галогена, C_1-C_6 алкила, галоген C_1-C_6 алкила, оксо, ОН, CN, $-C_1-C_6$ алкилCN, $-COC_1-C_6$ алкила и C_3-C_6 циклоалкила. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой кислород-содержащий циклогетероалкил. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой кислород-содержащий циклогетероалкил, незамещенный или замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, CN, $-C_1-C_6$ алкилОН, галогена, C_1-C_6 алкила, галоген C_1-C_6 алкил, оксо, ОН, CN, $-C_1-C_6$ алкилCN, $-COC_1-C_6$ алкила и C_3-C_6 циклоалкила. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой сера-содержащий циклогетероалкил. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой сера-содержащий циклогетероалкил, незамещенный или замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, CN, $-C_1-C_6$ алкилОН, галогена, C_1-C_6 алкила, галоген C_1-C_6 алкил, оксо, ОН, CN, $-C_1-C_6$ алкилCN, $-COC_1-C_6$ алкила и C_3-C_6 циклоалкила.

Подходящие циклогетероалкилы в качестве неограничивающих примеров включают тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, диоксанил, имидазолидинил, 2,3-дигидрофуро(2,3-*b*)пиридил, бензоксазинил, бензоксазолинил, 2-*H*-фталазинил, изоиндолинил, бензоксазепинил, 5,6-дигидроимидазо[2,1-*b*]тиазолил, тетрагидрохинолинил, морфолинил, тетрагидроизохинолинил, дигидроиндолил, тетрагидропиран и частично ненасыщенные моноциклические кольца, которые не являются ароматическими, такие как 2- или 4-пиридоны, присоединенные через или *N*-замещенные-(1*H*,3*H*)-пиримидин-2,4-дионы (*N*-замещенные урацилы). В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой циклогетероалкил, где циклогетероалкил представляет собой



. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой циклогетероалкил, где



циклогетероалкил представляет собой .

В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из галоген C_1 - C_6 алкила. Подходящие примеры галогеналкилов в качестве неограничивающих примеров включают фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой дифторметил. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой трифторметил. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой дифторметил и трифторметил.

В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-CONR^4$ галогеналкила. В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-CONH$ галогеналкила. В определенных



В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-CO$ циклогетероалкила. В



В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из CN.

В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из оксо.

В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-CONR^4C_1$ - C_6 алкила. В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-CONHC_1$ - C_6 алкила. В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-CON(C_1$ - C_6 алкил) $_2$. В определенных вариантах

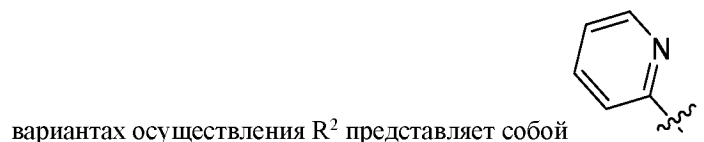


В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-NR^4COC_1$ - C_6 алкила. В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-NHCOC_1$ - C_6 алкил. В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-N(C_1$ - C_6 алкил) $CO(C_1$ - C_6 алкил). В определенных



В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-CONR^4C_3$ - C_6 циклоалкила. В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-CONHC_3$ - C_6 циклоалкила.

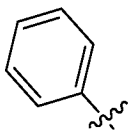
В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из гетероарила. В определенных



В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-C_1$ - C_6 алкилгетероарила. В



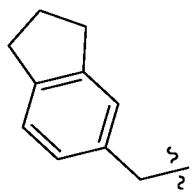
В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из арила. В определенных



вариантах осуществления R^2 представляет собой

В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из галогеналкокси. Подходящие галогеналкокси в качестве неограничивающих примеров включают трифторметокси, дифторметокси и монофторметокси. В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой трифторметокси.

В определенных вариантах осуществления R^2 независимо выбран из $-C_1-C_6$ алкил C_3-C_{10} циклоалкила.

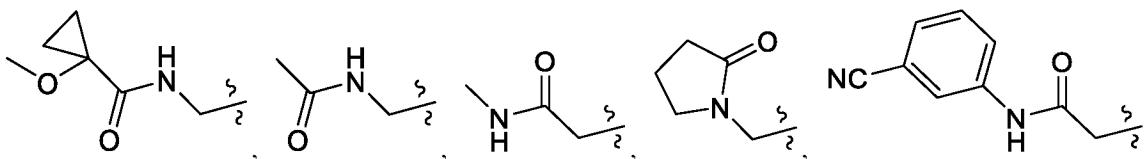


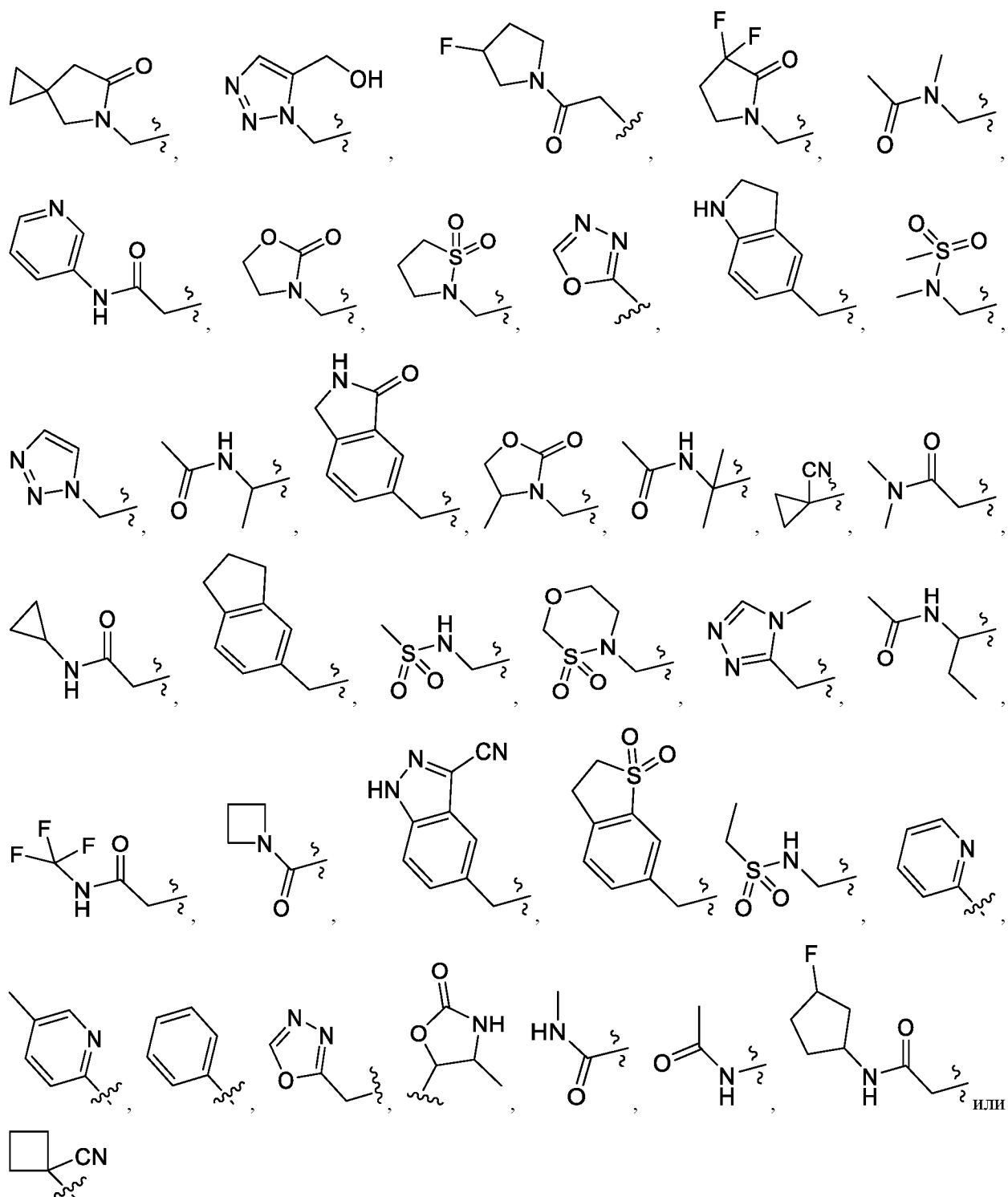
В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой

В определенных вариантах осуществления R^2 является незамещенным.

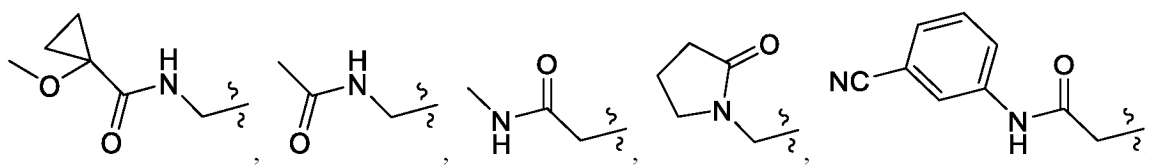
В других вариантах осуществления, если R^2 представляет собой $-C_1-C_6$ алкил $NR^4COC_3-C_6$ циклоалкил, $-C_1-C_6$ алкил $CONR^4$ арил, $-C_1-C_6$ алкилциклогетероалкил, $-C_1-C_6$ алкил CO циклогетероалкил, C_3-C_6 циклоалкил, циклогетероалкил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкил C_3-C_{10} циклоалкил, то $-C_1-C_6$ алкил $NR^4COC_3-C_6$ циклоалкил, $-C_1-C_6$ алкил $CONR^4$ арил, $-C_1-C_6$ алкилциклогетероалкил, $-C_1-C_6$ алкил CO циклогетероалкил, C_3-C_6 циклоалкил, циклогетероалкил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкил C_3-C_{10} циклоалкил замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, CN, $-C_1-C_6$ алкилОН, галогена, C_1-C_6 алкила, галоген C_1-C_6 алкила, оксо, ОН, CN, $-C_1-C_6$ алкилCN, $-COC_1-C_6$ алкила. В определенных вариантах осуществления $-C_1-C_6$ алкил $NR^4COC_3-C_6$ циклоалкил, $-C_1-C_6$ алкил $CONR^4$ арил, $-C_1-C_6$ алкилциклогетероалкил, $-C_1-C_6$ алкил CO циклогетероалкил, C_3-C_6 циклоалкил, циклогетероалкил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкил C_3-C_{10} циклоалкил замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из алкокси, CN, $-C_1-C_6$ алкилОН, галогена, C_1-C_6 алкила, галоген C_1-C_6 алкила, оксо, ОН, CN, $-C_1-C_6$ алкилCN, $-COC_1-C_6$ алкила. В других вариантах осуществления $-C_1-C_6$ алкил $NR^4COC_3-C_6$ циклоалкил, $-C_1-C_6$ алкил $CONR^4$ арил, $-C_1-C_6$ алкилциклогетероалкил, $-C_1-C_6$ алкил CO циклогетероалкил, C_3-C_6 циклоалкил, циклогетероалкил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкил C_3-C_{10} циклоалкил замещен двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, CN, $-C_1-C_6$ алкилОН, галогена, C_1-C_6 алкила, галоген C_1-C_6 алкила, оксо, ОН, CN, $-C_1-C_6$ алкилCN, COC_1-C_6 алкила. В других вариантах осуществления $-C_1-C_6$ алкил $NR^4COC_3-C_6$ циклоалкил, $-C_1-C_6$ алкил $CONR^4$ арил, $-C_1-C_6$ алкилциклогетероалкил, $-C_1-C_6$ алкил CO циклогетероалкил, C_3-C_6 циклоалкил, циклогетероалкил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкил C_3-C_{10} циклоалкил замещен тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, CN, $-C_1-C_6$ алкилОН, галогена, C_1-C_6 алкила, галоген C_1-C_6 алкила, оксо, ОН, CN, $-C_1-C_6$ алкилCN, $-COC_1-C_6$ алкила.

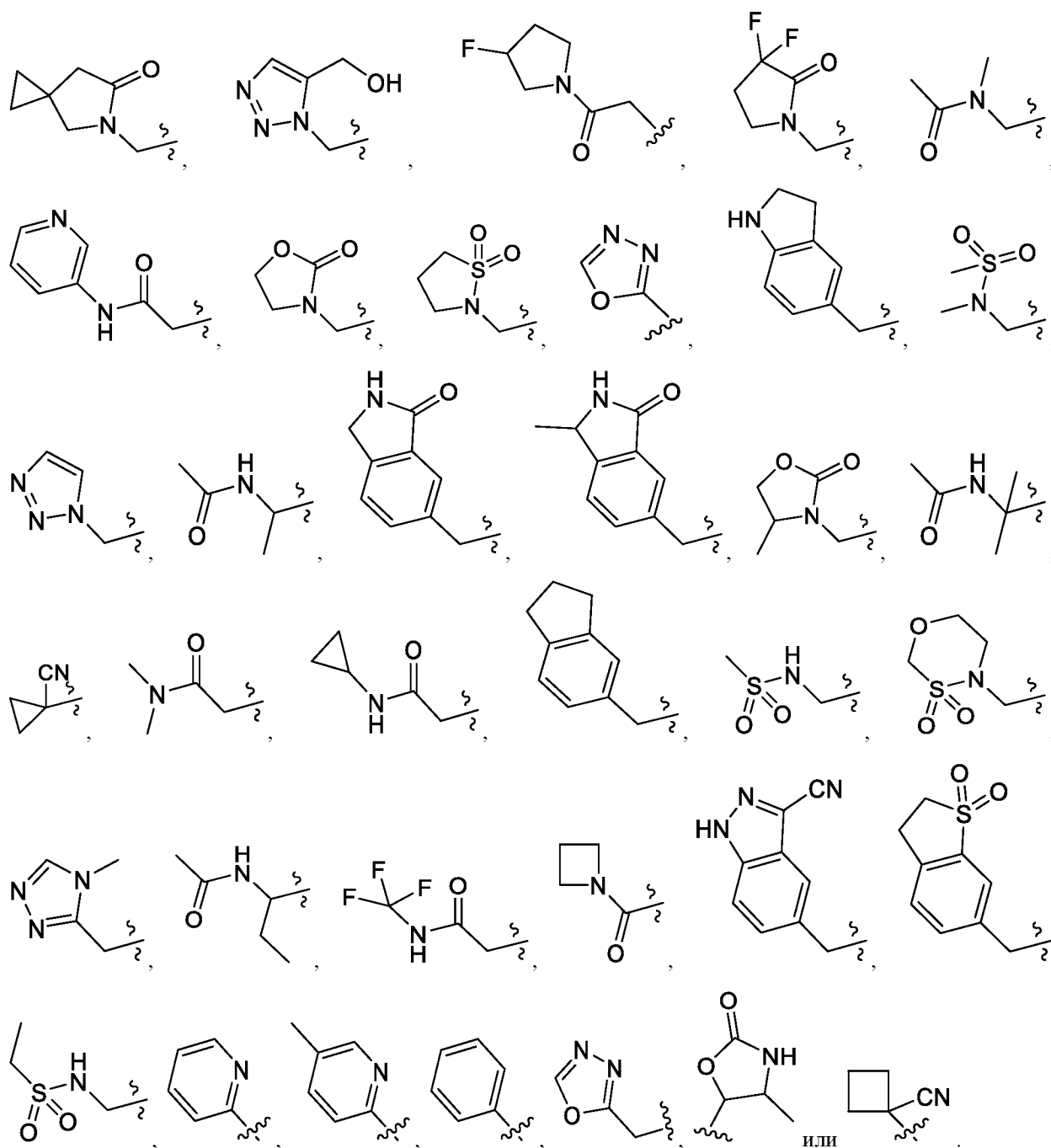
В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой хлор, фтор, метокси, изопропокси, метил, диформетил, трифторметокси, изобутил,





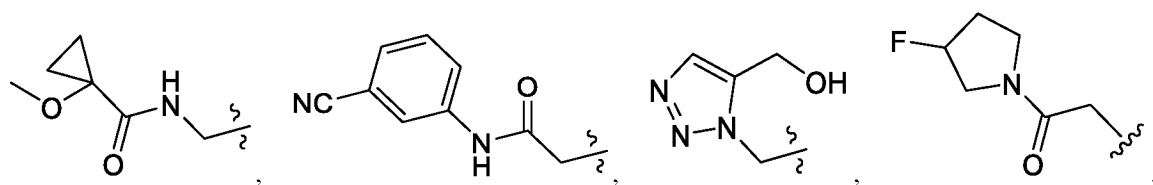
В определенных вариантах осуществления n равно 1, 2 или 3, и R^2 представляет собой хлор, фтор, метокси, метил, диформетил, трифторметокси, изобутил,

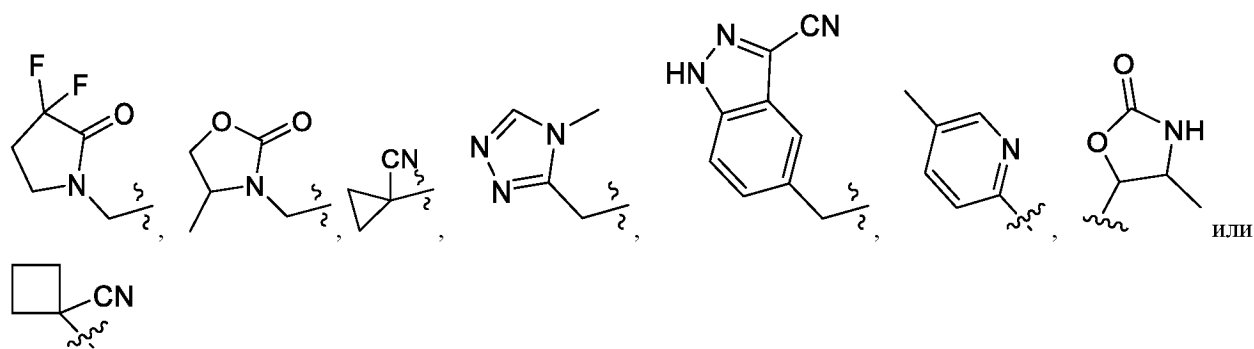




Что касается соединений, описываемых в настоящем документе, n равно 0, 1, 2 или 3. В определенных вариантах осуществления n равно 0, что означает, что А не замещен заместителем R^2 . В определенных вариантах осуществления n равно 1, что означает, что А замещен одним заместителем R^2 . В определенных вариантах осуществления n равно 2, что означает, что А замещен двумя заместителями R^2 . В определенных вариантах осуществления n равно 3, что означает, что А замещен тремя заместителями R^2 .

В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой

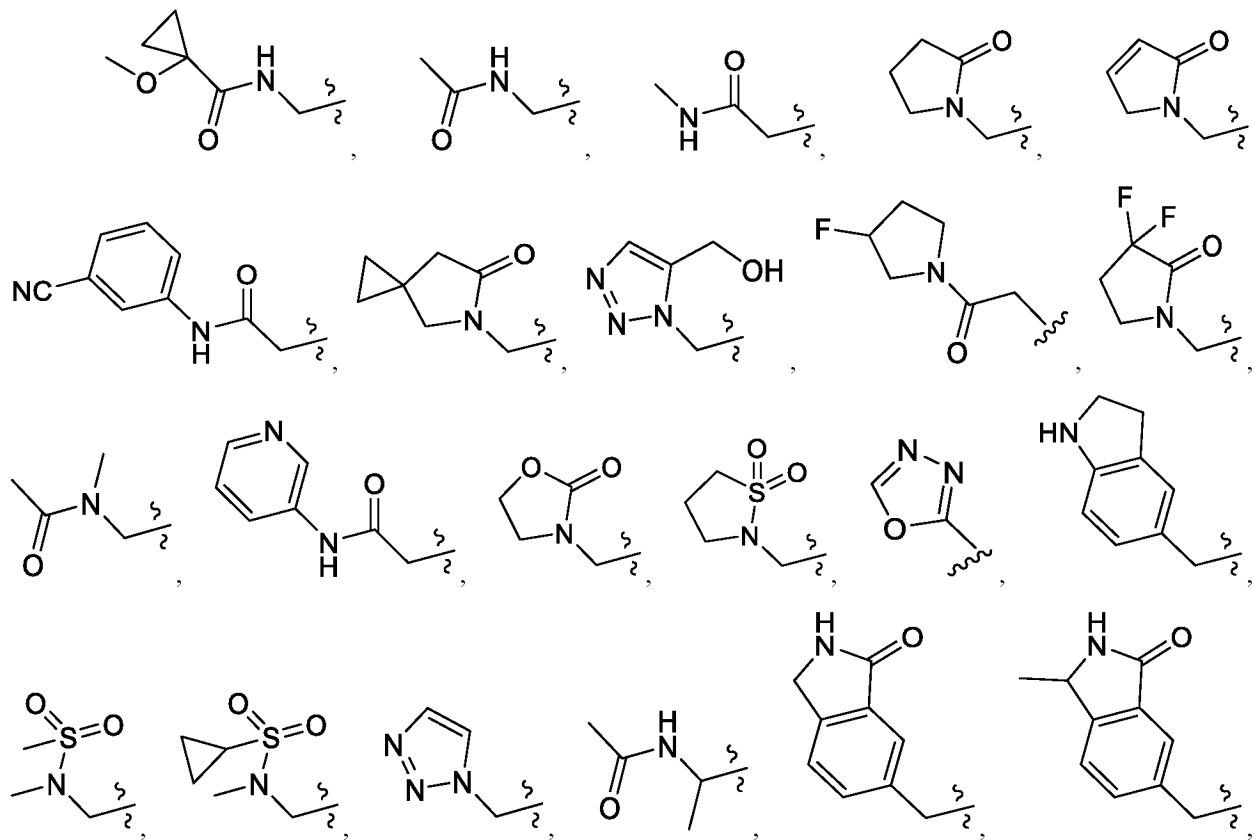


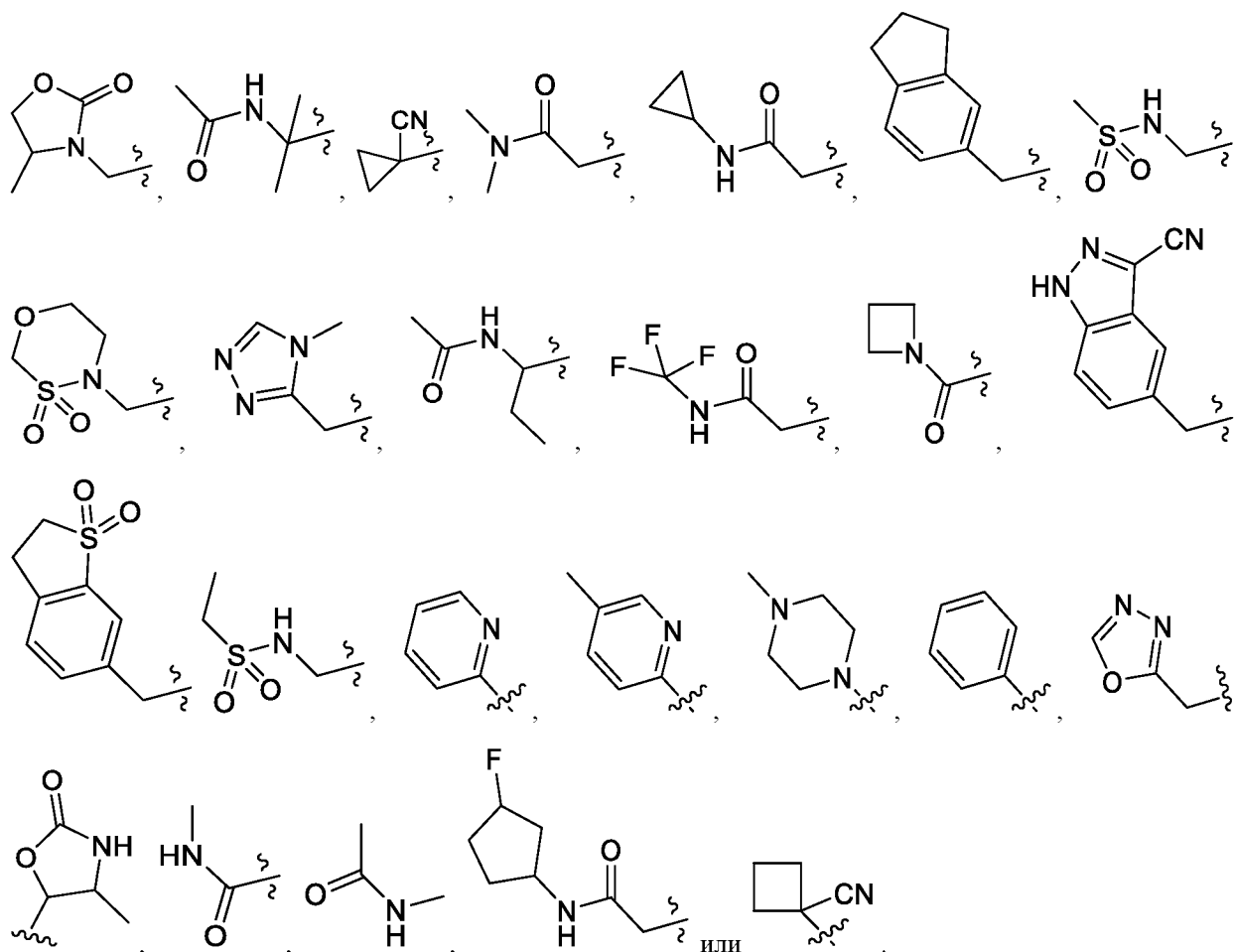


В определенных вариантах осуществления, если R^2 представляет собой $-C_1-C_6$ алкил $NR^4COC_3-C_6$ циклоалкил, $-C_1-C_6$ алкил $CONR^4$ арил, $-C_1-C_6$ алкилциклогетероалкил, $-C_1-C_6$ алкил CO циклогетероалкил, C_3-C_6 циклоалкил, циклогетероалкил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкил C_3-C_{10} циклоалкил, то $-C_1-C_6$ алкил $NR^4COC_3-C_6$ циклоалкил, $-C_1-C_6$ алкил $CONR^4$ арил, $-C_1-C_6$ алкилциклогетероалкил, $-C_1-C_6$ алкил CO циклогетероалкил, C_3-C_6 циклоалкил, циклогетероалкил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкил C_3-C_{10} циклоалкил замещен 1-3 заместителями выбранными из группы, состоящей из алкокси, CN, $-C_1-C_6$ алкилОН, галогена, C_1-C_6 алкила.

В определенных вариантах осуществления, если R^2 представляет собой $-C_1-C_6$ алкил $NR^4COC_3-C_6$ циклоалкил, $-C_1-C_6$ алкил $CONR^4C_3-C_6$ циклоалкил, $-C_1-C_6$ алкил $CONR^4$ арил, $-C_1-C_6$ алкилциклогетероалкил, $-C_1-C_6$ алкил CO циклогетероалкил, C_3-C_6 циклоалкил, циклогетероалкил, гетероарил, $-C_1-C_6$ алкил C_3-C_{10} циклоалкил, он незамещен или замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, CN, C_1-C_6 алкилОН, галогена, C_1-C_6 алкила, галоген C_1-C_6 алкила, оксо, ОН, CN, C_1-C_6 алкилCN, COC_1-C_6 алкила и C_3-C_6 циклоалкила.

В определенных вариантах осуществления R^2 представляет собой хлор, фтор, йод, метокси, изопропокси, метил, дифторметил, трифторметокси, изобутил,





Что касается соединений, описываемых в настоящем документе, в каждом случае R^3 представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, или галоген C_1 - C_6 алкил. В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Подходящие алкилы в качестве неограничивающих примеров включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, сек-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой метил.

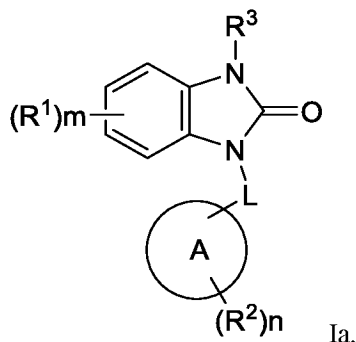
В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой галоген C_1 - C_6 алкил. Подходящие примеры галогеналкилов в качестве неограничивающих примеров включают фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 2,2-дифторэтил. В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой дифторметил.

В определенных вариантах осуществления R^3 представляет собой водород, метил или дифторметил.

Что касается соединений, описываемых в настоящем документе, R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил или водород. В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой водород. В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил. Подходящие алкилы в качестве неограничивающих примеров включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, сек-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,2-диметилпропил, 1-этилпропил, н-гексил, изогексил, 1-метилпентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1-этилбутил, 1,1,2-триметилпропил, 1,2,2-триметилпропил, 1-этил-2-

метилпропил и 1-этил-1-метилпропил. В определенных вариантах осуществления R^4 представляет собой метил.

Также в настоящем документе описаны соединения или их фармацевтически приемлемая соль, характеризующиеся формулой Ia



где A представляет собой арил, C_3 - C_{10} циклоалкил, гетероарил или циклогетероалкил;

L представляет собой прямой или разветвленный (C_1 - C_5)алкиленил, где одна или несколько групп $-CH_2-$ в L необязательно и независимо замещены группой, выбранной из группы, состоящей из O, и NH;

В каждом случае R^1 независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила или циклогетероалкила;

В каждом случае R^2 независимо выбран из $-C_1$ - C_6 алкил NR^4COC_3 - C_6 циклоалкила, $-C_1$ - C_6 алкил NR^4COC_1 - C_6 алкила, $-C_1$ - C_6 алкил $CONR^4C_1$ - C_6 алкила, галогена, алкокси, $-C_1$ - C_6 алкилциклогетероалкила, $-C_1$ - C_6 алкил $CONR^4$ арила, C_1 - C_6 алкила, $-C_1$ - C_6 алкил CO циклогетероалкила, $-C_1$ - C_6 алкил $CONR^4$ гетероарила, $-C_1$ - C_6 алкил $NR^4SO_2C_1$ - C_6 алкила, $-C_1$ - C_6 алкил $NR^4SO_2C_3$ - C_6 циклоалкила, C_3 - C_6 циклоалкила, $-C_1$ - C_6 алкил $CONR^4C_3$ - C_6 циклоалкила, циклогетероалкила, галоген C_1 - C_6 алкила, $-CONR^4$ галогеналкила, $-CO$ циклогетероалкила, CN, $-CONR^4C_1$ - C_6 алкила, $-CONR^4C_3$ - C_6 циклоалкила, гетероарила, арила, галогеналкокси, $-C_1$ - C_6 алкил C_3 - C_{10} циклоалкила, оксо, $-C_1$ - C_6 алкилгетероарила, $-NR^4COC_1$ - C_6 алкил, где $-C_1$ - C_6 алкил NR^4COC_3 - C_6 циклоалкил, $-C_1$ - C_6 алкил $CONR^4C_3$ - C_6 циклоалкил, $-C_1$ - C_6 алкил $CONR^4$ арил, $-C_1$ - C_6 алкилциклогетероалкил, $-C_1$ - C_6 алкил CO циклогетероалкил, C_3 - C_6 циклоалкил, циклогетероалкил, гетероарил, $-C_1$ - C_6 алкил C_3 - C_{10} циклоалкил незамещен или замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, CN, $-C_1$ - C_6 алкилОН, галогена, C_1 - C_6 алкила, галоген C_1 - C_6 алкила, оксо, ОН, CN, C_1 - C_6 алкилCN, $-COC_1$ - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

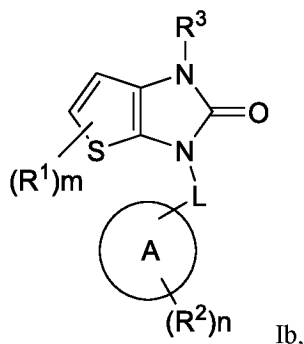
R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил или галоген C_1 - C_6 алкил;

R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил или водород;

m равно 0, 1 или 2; и

n равно 0, 1, 2 или 3.

Также в настоящем документе описаны соединения или их фармацевтически приемлемая соль, характеризующиеся формулой Ib



где А представляет собой арил, C₃-C₁₀циклоалкил, гетероарил или циклогетероалкил;

Л представляет собой прямой или разветвленный (C₁-C₅)алкиленил, где одна или несколько групп –CH₂- в Л необязательно и независимо замещены группой, выбранной из группы, состоящей из О, и NH;

В каждом случае R¹ независимо выбран из галогена, C₁-C₆алкила или циклогетероалкила;

В каждом случае R² независимо выбран из -C₁-C₆алкилNR⁴COC₃-C₆циклоалкила, -C₁-C₆алкилNR⁴COC₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴C₁-C₆алкила, галогена, алкокси, -C₁-C₆алкилциклогетероалкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴арила, C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилСОциклогетероалкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴гетероарила, -C₁-C₆алкилNR⁴SO₂C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилNR⁴SO₂C₃-C₆циклоалкила, C₃-C₆циклоалкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴C₃-C₆циклоалкила, циклогетероалкила, галогенC₁-C₆алкила, -CONR⁴галогеналкила, -СОциклогетероалкила, CN, -CONR⁴C₁-C₆алкила, -CONR⁴C₃-C₆циклоалкила, гетероарила, арила, галогеналкокси, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкила, оксо, -C₁-C₆алкилгетероарила, -NR⁴COC₁-C₆алкила, где -C₁-C₆алкилNR⁴COC₃-C₆циклоалкил, -C₁-C₆алкилCONR⁴C₃-C₆циклоалкил, -C₁-C₆алкилCONR⁴арил, -C₁-C₆алкилциклогетероалкил, -C₁-C₆алкилСОциклогетероалкил, C₃-C₆циклоалкил, циклогетероалкил, гетероарил, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкил незамещен или замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, CN, -C₁-C₆алкилОН, галогена, C₁-C₆алкила, галогенC₁-C₆алкила, оксо, ОН, CN, -C₁-C₆алкилCN, COC₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила;

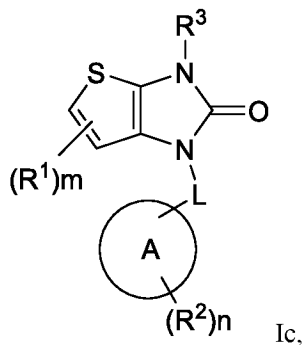
R³ представляет собой C₁-C₆алкил или галогенC₁-C₆алкил;

R⁴ представляет собой C₁-C₆алкил или водород;

m равно 0, 1 или 2; и

n равно 0, 1, 2 или 3.

Также в настоящем документе описаны соединения или их фармацевтически приемлемая соль, характеризующиеся формулой Ic,



где А представляет собой арил, C₃-C₁₀циклоалкил, гетероарил или циклогетероалкил;

Л представляет собой прямой или разветвленный (C₁-C₅)алкиленил, где одна или несколько групп –CH₂- в Л необязательно и независимо замещены группой, выбранной из группы, состоящей из О, и NH;

В каждом случае R¹ независимо выбран из галогена, C₁-C₆алкила или циклогетероалкила;

В каждом случае R² независимо выбран из -C₁-C₆алкилNR⁴COC₃-C₆циклоалкила, -C₁-C₆алкилNR⁴COC₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴C₁-C₆алкила, галогена, алкокси, -C₁-C₆алкилциклогетероалкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴арила, C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилСОциклогетероалкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴гетероарила, -C₁-C₆алкилNR⁴SO₂C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилNR⁴SO₂C₃-C₆циклоалкила, C₃-C₆циклоалкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴C₃-C₆циклоалкила, циклогетероалкила, галогенC₁-C₆алкила, -CONR⁴галогеналкила, -СОциклогетероалкила, CN, -CONR⁴C₁-C₆алкила, -CONR⁴C₃-C₆циклоалкила, гетероарила, арила, галогеналкокси, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкила, оксо, -C₁-C₆алкилгетероарила, -NR⁴COC₁-C₆алкила, где -C₁-C₆алкилNR⁴COC₃-C₆циклоалкил, -C₁-C₆алкилCONR⁴C₃-C₆циклоалкил, -C₁-

C₆алкилCONR⁴арил, C₁-C₆алкилциклогетероалкил, C₁-C₆алкилСОциклогетероалкил, C₃-C₆циклоалкил, циклогетероалкил, гетероарил, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкил незамещен или замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, CN, -C₁-C₆алкилОН, галогена, C₁-C₆алкила, галогенC₁-C₆алкила, оксо, ОН, CN, -C₁-C₆алкилCN, -COC₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила;

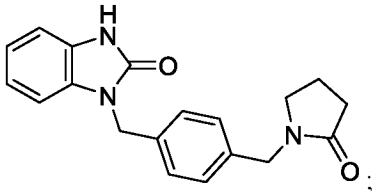
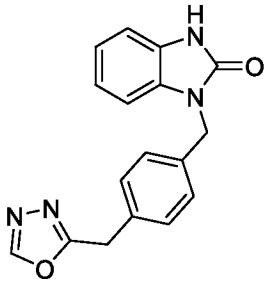
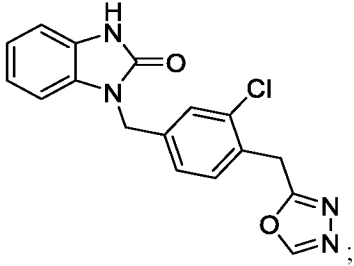
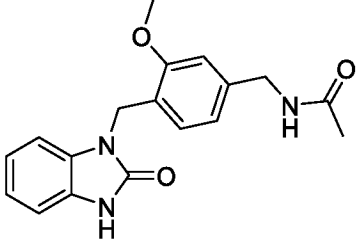
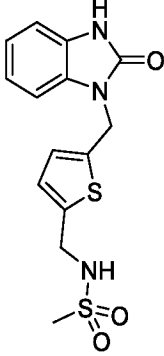
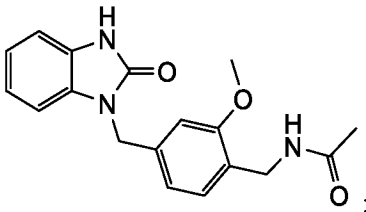
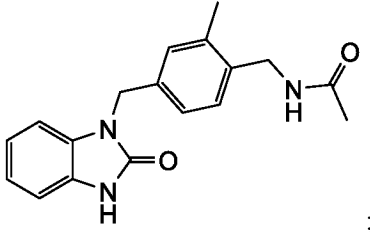
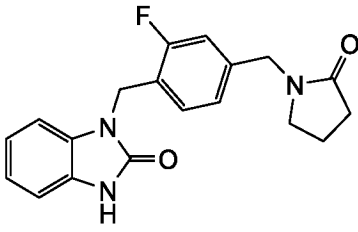
R³ представляет собой C₁-C₆алкил или галогенC₁-C₆алкил;

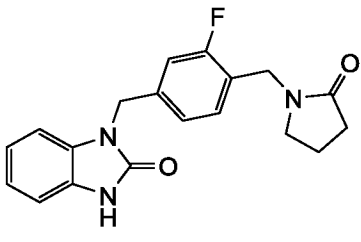
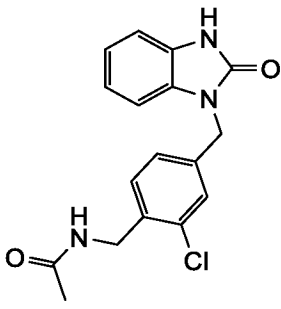
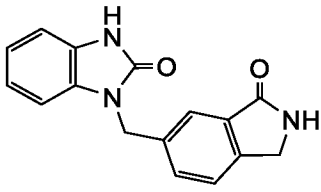
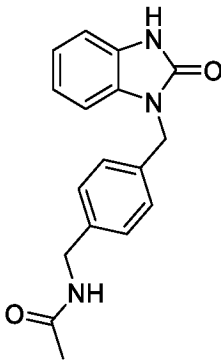
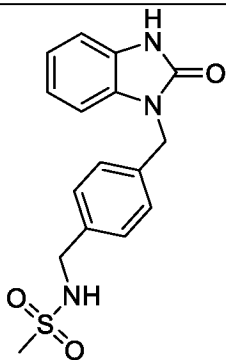
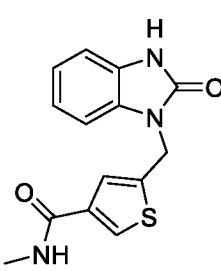
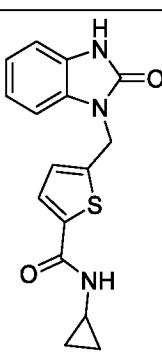
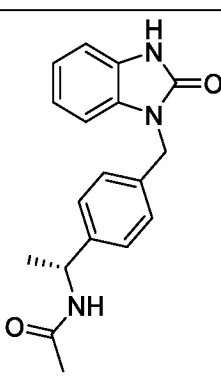
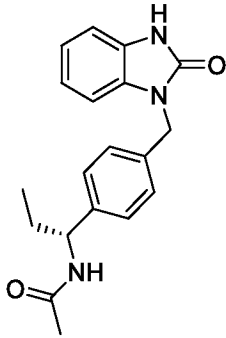
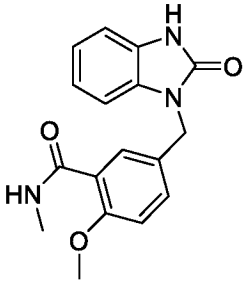
R⁴ представляет собой C₁-C₆алкил или водород;

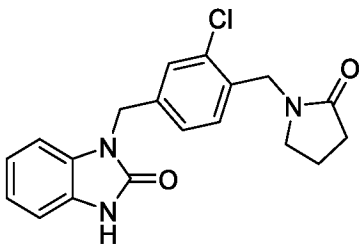
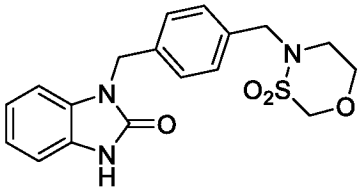
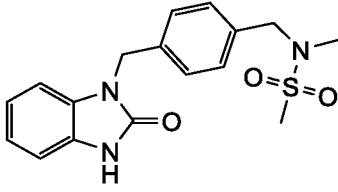
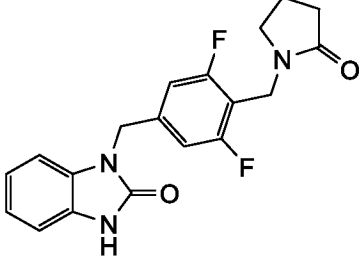
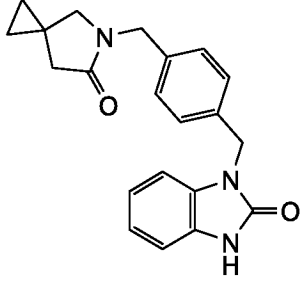
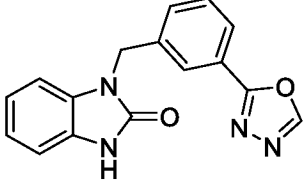
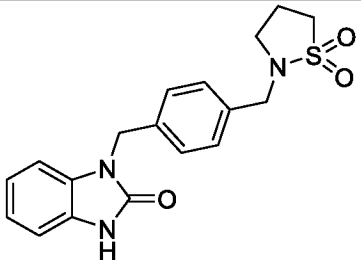
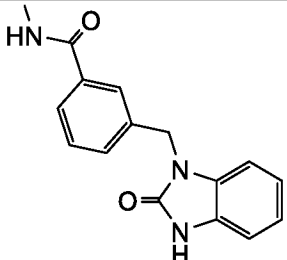
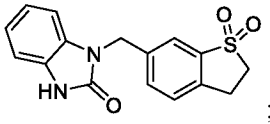
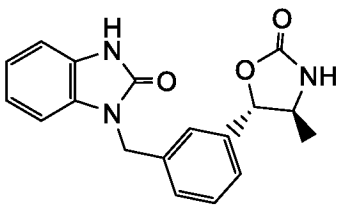
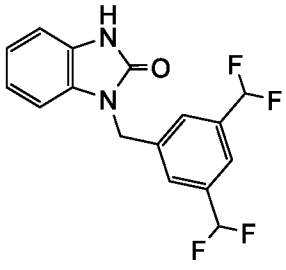
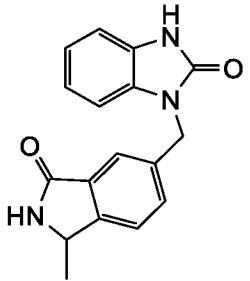
m равно 0, 1 или 2; и

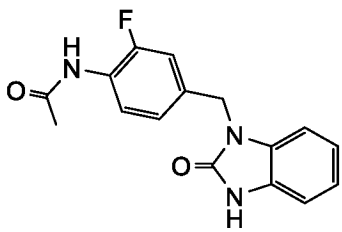
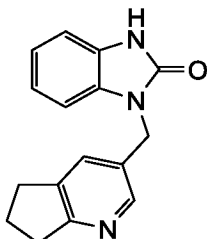
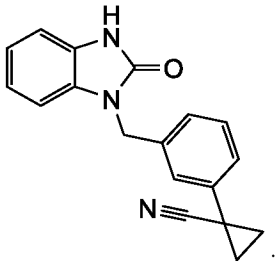
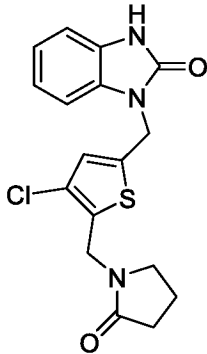
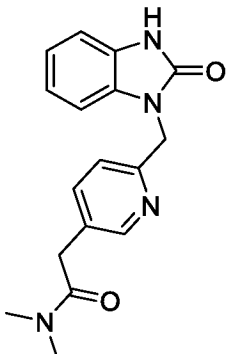
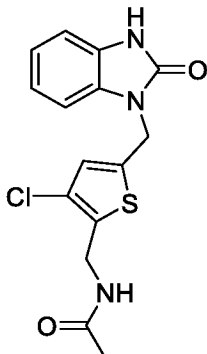
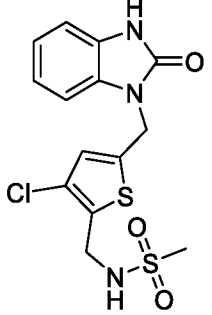
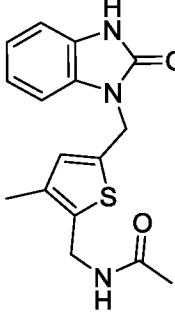
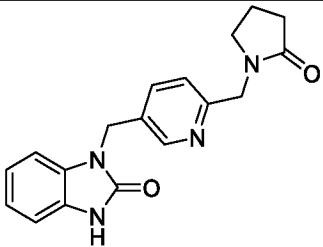
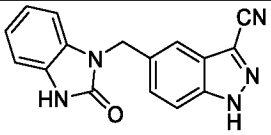
n равно 0, 1, 2 или 3.

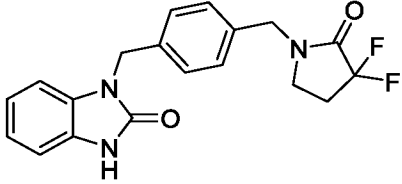
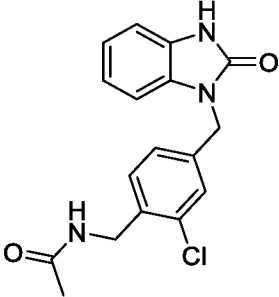
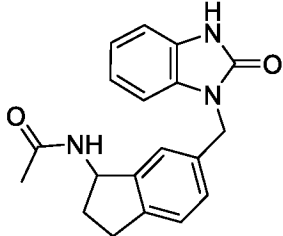
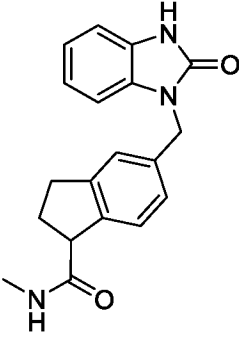
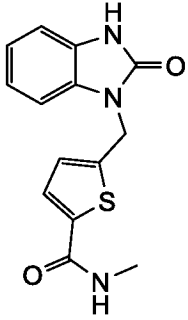
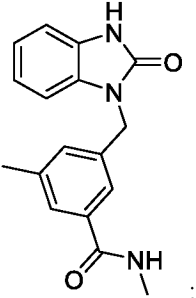
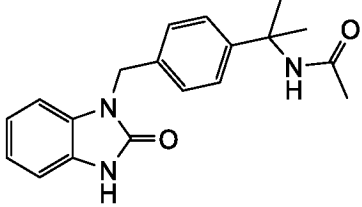
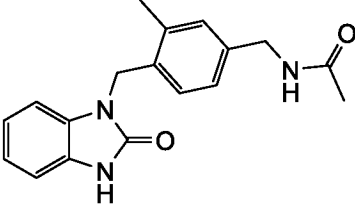
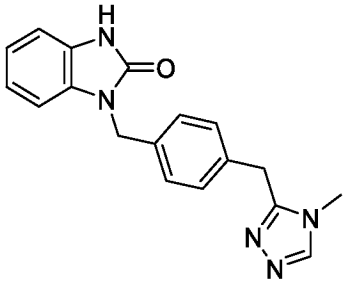
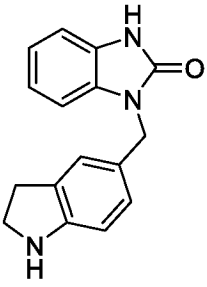
Также в настоящем документе описаны соединения, характеризующиеся следующей структурой:

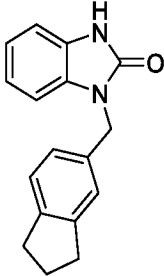
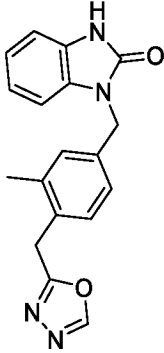
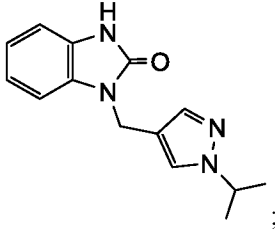
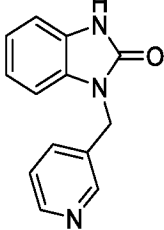
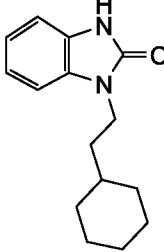
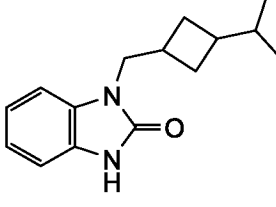
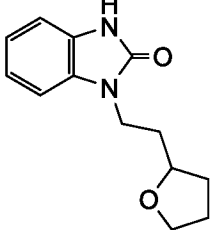
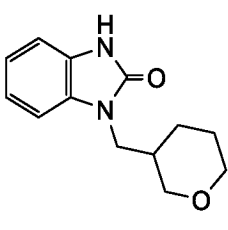
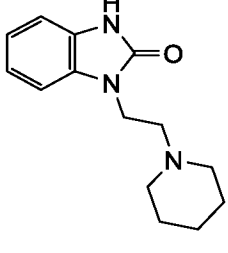
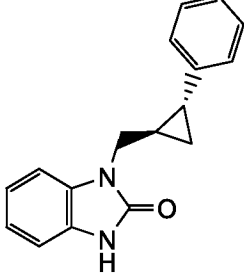
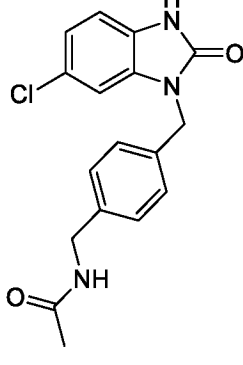
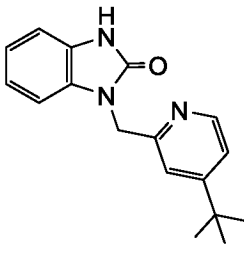
	
	
	
	

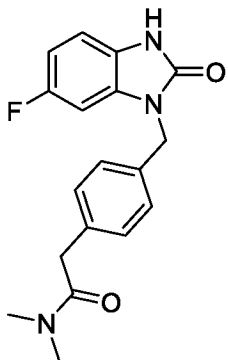
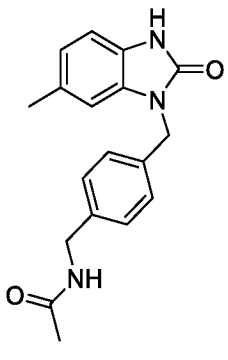
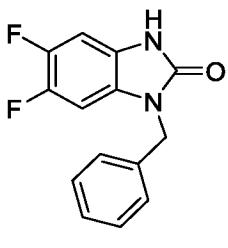
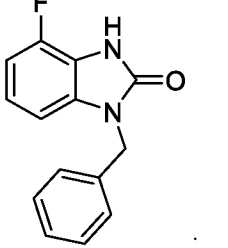
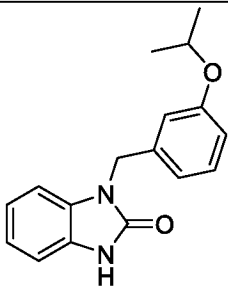
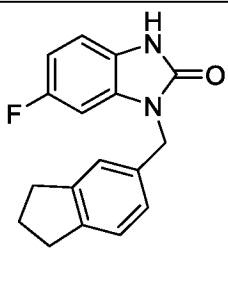
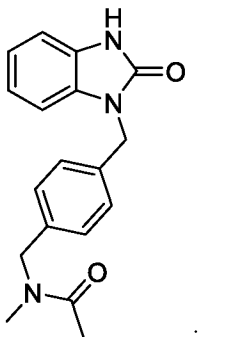
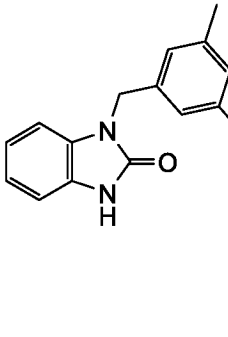
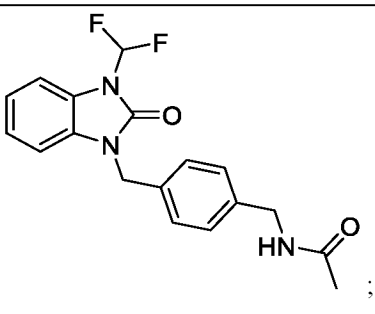
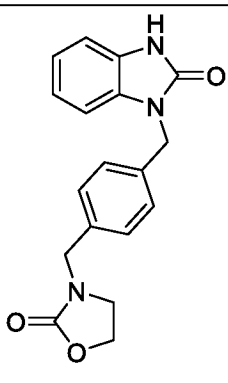
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;

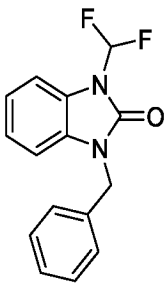
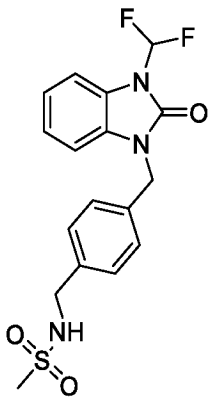
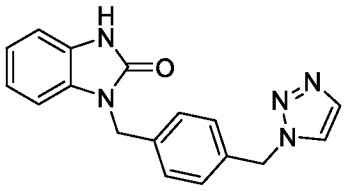
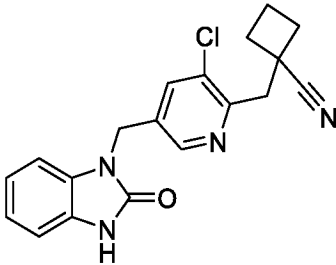
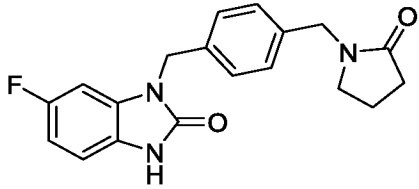
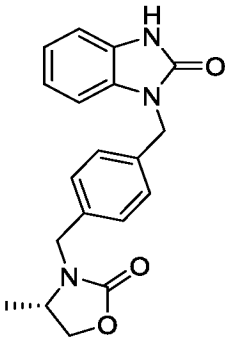
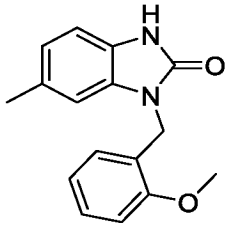
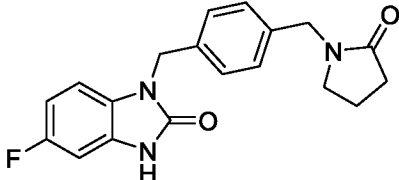
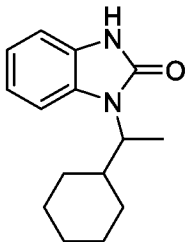
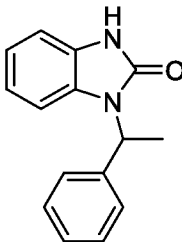
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;

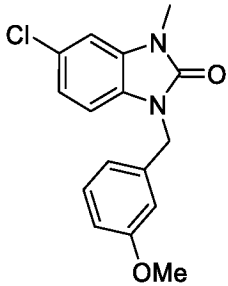
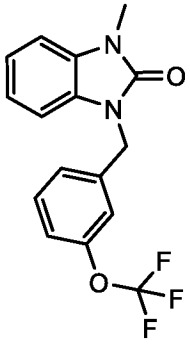
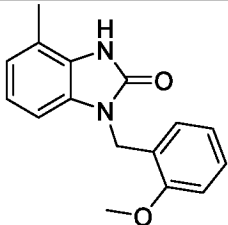
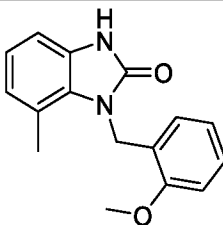
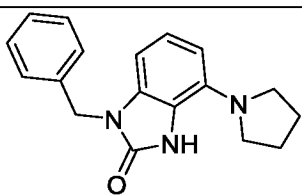
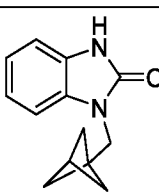
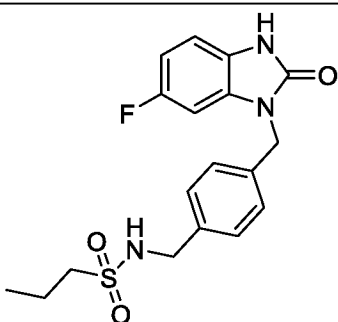
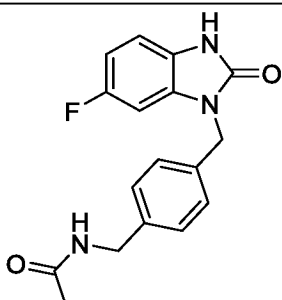
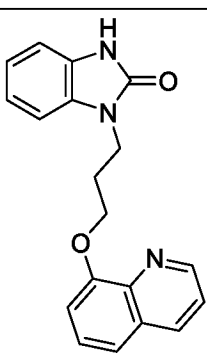
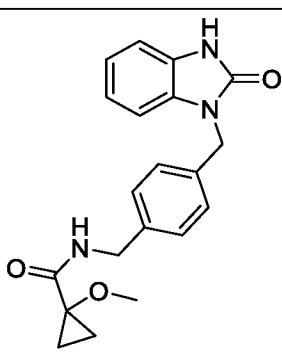
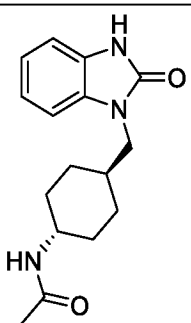
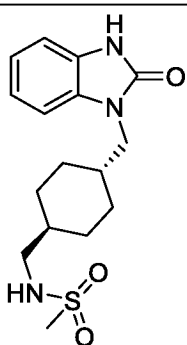
 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1CN2C(=O)NC3=CC=CC=C32)F</chem> ;	 <chem>O=C1NC2=CC=CC=C2N1Cc3cnc4c(c3)ccc5c4[nH]c5=O</chem> ;
 <chem>O=C1NC2=CC=CC=C2N1Cc3ccc(cc3C4(C)C#NCC4)N</chem> ;	 <chem>O=C1NC2=CC=CC=C2N1Cc3cc(Cl)c(Cc4c[nH]c(=O)[nH]4)s3</chem> ;
 <chem>CC(=O)N(C)Cc1ccncc1CN2C(=O)NC3=CC=CC=C32</chem> ;	 <chem>CC(=O)Nc1cc(Cl)c(Cc2c[nH]c(=O)[nH]2)s1</chem> ;
 <chem>CS(=O)(=O)Nc1cc(Cl)c(Cc2c[nH]c(=O)[nH]2)s1</chem> ;	 <chem>CC(=O)Nc1cc(C)c(Cc2c[nH]c(=O)[nH]2)s1</chem> ;
 <chem>O=C1NC2=CC=CC=C2N1Cc3ccncc3CN4CCCC4=O</chem> ;	 <chem>N#Cc1c[nH]c2cc(Cc3c[nH]c(=O)[nH]3)ccc12</chem> ;

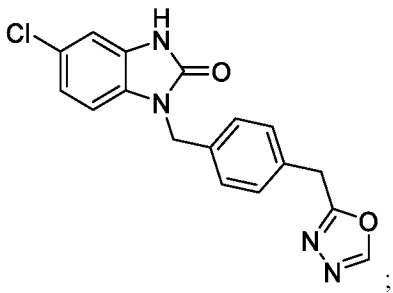
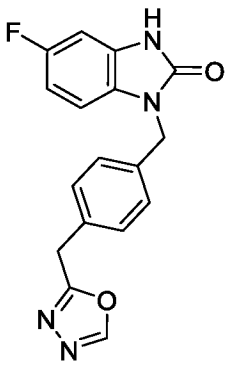
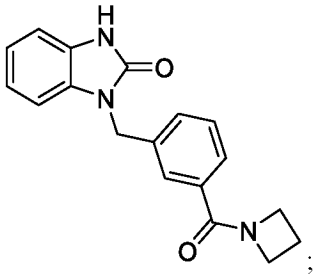
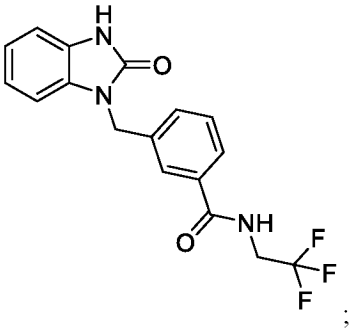
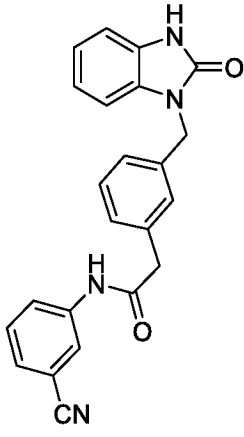
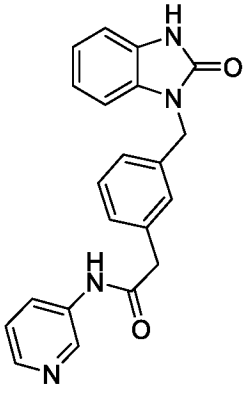
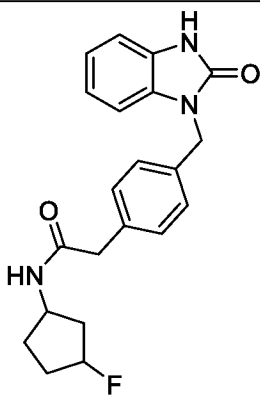
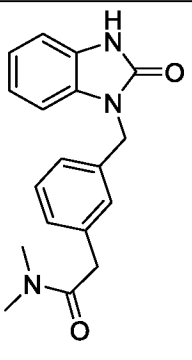
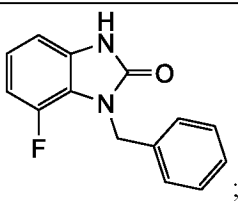
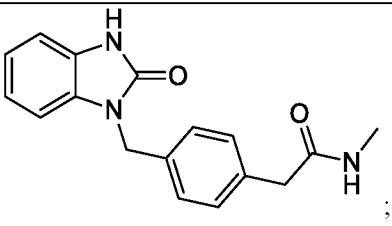
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;

 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;

 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;

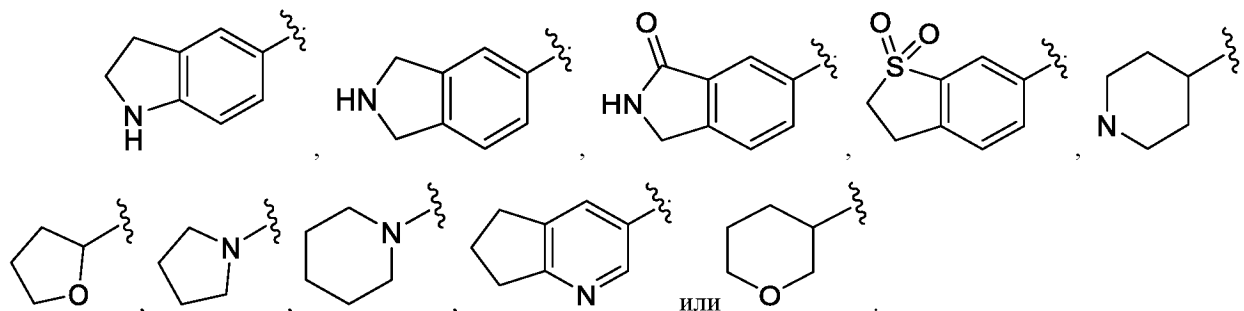
 <chem>C1=CC=C(C=C1)CN2C(=O)N(C2F)C3=CC=CC=C3</chem> ;	 <chem>CS(=O)(=O)NCC1=CC=C(C=C1)CN2C(=O)N(C2F)C3=CC=CC=C3</chem> ;
 <chem>C1=CC=C(C=C1)CN2C(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)CN4C=NN=C4</chem> ;	 <chem>N#CCC1(C)CC1c2cc(Cl)nc(CN2C(=O)N3C=CC=CC=C3)cn2</chem> ;
 <chem>C1=CC=C(C=C1)CN2C(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)C4CCN(C4)Cc5ccc(cc5)C6C(=O)N(C6)C7=CC=C(C=C7)F</chem> ;	 <chem>C1=CC=C(C=C1)CN2C(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)C4CCN(C4)Cc5ccc(cc5)C6C(=O)N(C6)C7=CC=C(C=C7)F</chem> ;
 <chem>C1=CC=C(C=C1)CN2C(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)C4CCN(C4)Cc5ccc(cc5)C6C(=O)N(C6)C7=CC=C(C=C7)F</chem> ;	 <chem>C1=CC=C(C=C1)CN2C(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)C4CCN(C4)Cc5ccc(cc5)C6C(=O)N(C6)C7=CC=C(C=C7)F</chem> ;
 <chem>CC(C1CCCCC1)N2C(=O)N(C2)C3=CC=CC=C3</chem> ;	 <chem>CC(C1CCCCC1)N2C(=O)N(C2)C3=CC=CC=C3</chem> ;

 <chem>CN1C(=O)c2cc(Cl)ccc2N1Cc3ccc(OC)cc3</chem> ;	 <chem>CN1C(=O)c2ccccc2N1Cc3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem> ;
 <chem>CN1C(=O)c2ccccc2N1Cc3ccccc3OC</chem> ;	 <chem>CN1C(=O)c2ccccc2N1Cc3ccccc3OC</chem> ;
 <chem>CN1C(=O)c2ccccc2N1Cc3ccccc3C4CCCC4</chem> ;	 <chem>CN1C(=O)c2ccccc2N1Cc3C4CC5C(C4)CC5C3</chem> ;
 <chem>CCCS(=O)(=O)NCc1ccc(cc1)N2C(=O)c3cc(F)ccc3N2Cc4ccccc4</chem> ;	 <chem>CC(=O)NCc1ccc(cc1)N2C(=O)c3cc(F)ccc3N2Cc4ccccc4</chem> ;
 <chem>CN1C(=O)c2ccccc2N1CCCOc3ccc4c(c3)nc5ccccc45</chem> ;	 <chem>CN1C(=O)c2ccccc2N1Cc3ccc(cc3)NC(=O)C4OC5C(C4)CC5</chem> ;
 <chem>CC(=O)N[C@H]1CCCCC1Cc2cc3c(cc2)nc(=O)[nH]3Cc4ccccc4</chem> ;	 <chem>CCCS(=O)(=O)N[C@H]1CCCCC1Cc2cc3c(cc2)nc(=O)[nH]3Cc4ccccc4</chem> ;

 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;

 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;

тетрагидрохинолинил, морфолинил, тетрагидроизохинолинил, дигидроиндолил, и тетрагидропиран. Термин также включает частично ненасыщенные моноциклические кольца, которые не являются ароматическими, такие как 2- или 4-пиридоны, присоединенные через или *N*-замещенные-(1*H*,3*H*)-пиримидин-2,4-дионы (*N*-замещенные урацилы). Термин также включает циклы с внутренним мостиком, такие как 5-азабицикло[2.2.1]гептил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептил, 2-азабицикло[2.2.1]гептил, 7-азабицикло[2.2.1]гептил, 2,5-диазабицикло[2.2.2]октил, 2-азабицикло[2.2.2]октил, и 3-азабицикло[3.2.2]нонил, и азабицикло[2.2.1]гептанил. Примеры, описанные структурой, включают:



Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, приготовленной из фармацевтических приемлемых нетоксичных оснований или кислот, включая неорганические или органические основания и неорганические или органические кислоты. Соли основных соединений, охватываемые термином «фармацевтически приемлемая соль», относятся к нетоксическим солям соединений по настоящему изобретению, которые в основном получают путем взаимодействия свободного основания с соединением органической или неорганической кислоты. Типичные соли основных соединений по настоящему изобретению в качестве неограничивающих примеров включают следующие: ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфаты, кислая соль винной кислоты, борат, бромид, камзилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюкопнат, глюконат, глутаминат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, соль миндальной кислоты, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, *N*-метилглюкамин аммонийная соль, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат. Кроме того, если соединения по изобретению содержат кислую группу, их подходящие фармацевтически приемлемые соли в качестве неограничивающих примеров включают соли, полученные из неорганических оснований, включая соли алюминия, аммония, кальция, меди, двухвалентного железа, трехвалентного железа, лития, магния, трехвалентного марганца, двухвалентного марганца, калия, натрия, цинка и т.п. Особенно предпочтительны соли аммония, кальция, магния, калия и натрия. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как аргинин, бетаин, кофеин, холин, *N,N*-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, *N*-этилморфолин, *N*-этилпиперидинил, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидинил, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т.п.

Термин «пациент» относится к млекопитающему пациенту, включая человека, собак, кошачьих, крупный рогатый скот или свиней, предпочтительно к пациенту-человеку, получающему или собирающемуся получить лечение.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или несколько центров ассиметрии и могут, таким образом, встречаться в виде рацематов, рацемических смесей, отдельных энантиомеров, смеси диастереоизомеров и отдельных диастереомеров. Настоящее изобретение предназначено для охвата всех таких изомерных форм этих соединений.

Некоторые из соединений, описываемых в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи, а если не указано иначе, то содержат геометрические изомеры и E, и Z.

Некоторые соединения, описываемые в настоящем документе, содержат замещенные циклоалканы, имеющие цис- и транс-изомеры, и, если не указано иначе, включают как цис-, так и транс-геометрические изомеры.

Независимый синтез этих диастереомеров или их хроматографическое разделение могут быть достигнуты, как известно в данной области, путем соответствующей модификации способов, описываемых в настоящем документе. Их абсолютную стереохимию можно определить с помощью рентгеноструктурной кристаллографии кристаллических продуктов или кристаллических промежуточных соединений, которые при необходимости дериватизируют реагентом, содержащим центр ассиметрии известной абсолютной конфигурации. При желании рацемические смеси соединений могут быть разделены таким образом, чтобы были выделены отдельные энантиомеры. Разделение можно проводить способами, хорошо известными в данной области, такими как связывание рацемической смеси соединений с энантиомерно чистым соединением с образованием смеси диастереоизомеров с последующим разделением отдельных диастереомеров с помощью стандартных способов, таких как фракционная кристаллизация или хроматография. Реакция сочетания часто представляет собой образование соли с использованием энантиомерно чистой кислоты или основания. Затем диастереомерные производные могут быть преобразованы в чистые энантиомеры путем расщепления добавленного хирального фрагмента. Рацемическая смесь соединений также может быть разделена непосредственно с помощью хроматографических способов с использованием хиральной неподвижной фазы, которые хорошо известны в данной области.

Альтернативно, любой энантиомер соединения можно получать хорошо известными в данной области способами путем стереоселективного синтеза с использованием оптически чистых исходных веществ или реагентов известной конфигурации.

Следует понимать, что настоящее изобретение предусматривает включение фармацевтически приемлемых солей, а также солей, которые не являются фармацевтически приемлемыми, для соединений, описываемых в настоящем документе, если их используют в качестве предшественников свободных соединений или их фармацевтически приемлемых солей или в других способах синтеза.

Сольваты и, в частности, гидраты соединений структурных формул, описанных в настоящем документе, также включены в настоящее изобретение.

Некоторые из соединений, описываемых в настоящем документе, могут существовать в виде таутомеров, которые имеют различные точки присоединения водорода, сопровождающиеся сдвигами одной или нескольких двойных связей. Например, кетон и его енольная форма являются кето-енольными таутомерами. Отдельные таутомеры, а также их смеси охватываются соединениями по настоящему изобретению.

В соединениях, описываемых в настоящем документе, атомы могут проявлять свои природные содержания изотопов, или один или несколько атомов могут быть искусственно обогащены, в частности, изотопами, имеющими тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличающиеся от

атомной массы или массового числа частиц, найденных в природе. Настоящее изобретение предназначено для включения всех подходящих изотопных вариаций соединений с формулами, описанными в настоящем документе. Например, различные изотопные формы водорода (H) включают протий (1H) и дейтерий (2H). Протий представляет собой преобладающий изотоп водорода, встречающийся в природе. Обогащение дейтерием может дать определенные терапевтические преимущества, такие как увеличение полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке, или может предоставить соединение, полезное в качестве стандарта для характеристики биологических образцов. Изотопно-обогащенные соединения можно получать без излишнего экспериментирования общепринятыми способами, хорошо известными специалистам в данной области или с помощью способов, аналогичных тем, которые описаны в схемах и примерах в настоящем документе с использованием соответствующих изотопно-обогащенных реагентов или промежуточных соединений.

Следует отметить, что химически нестабильные соединения исключены из вариантов осуществления, содержащихся в настоящем документе.

Способы лечения

Настоящее изобретение также охватывает профилактику, лечение или улучшение заболеваний, связанных с IL4I1. Соединения, описываемые в настоящем документе, могут быть эффективными для профилактики, лечения или улучшения различных заболеваний, связанных с IL4I1, таких как рак. В настоящем документе описаны способы для лечения у пациента рака с обнаруженными IL4I1-экспрессирующими клетками. В настоящем документе описаны способы для профилактики у пациента рака с обнаруженными IL4I1-экспрессирующими клетками. В настоящем документе описаны способы для улучшения состояния у пациента рака с обнаруженными IL4I1-экспрессирующими клетками.

В одном из вариантов осуществления, описываемых в настоящем документе, рак, подлежащий лечению, выбран из группы, состоящей из различных видов рака с обнаруженными IL4I1-экспрессирующими клетками и лимфомы с обнаруженными IL4I1-экспрессирующими клетками. В определенном варианте осуществления различные виды рака, подлежащие лечению, представляют собой солидные опухоли. В определенных вариантах осуществления различные виды рака, подлежащие лечению, как правило, выбраны из карциномы, саркомы, мезотелиомы, бластомы и опухолей половых клеток. В другом конкретном варианте осуществления различные виды рака, подлежащие лечению, как правило, выбраны из группы, состоящей из мезотелиом, немелкоклеточных карцином легкого, карциномы толстой кишки, карциномы молочной железы, карциномы щитовидной железы, опухолей половых клеток яичка и карциномы яичников с обнаруженными IL4I1-экспрессирующими клетками.

В другом конкретном варианте осуществления рак, подлежащий лечению, выбран из группы, состоящей из лимфом с обнаруженными IL4I1-экспрессирующими клетками, как правило, выбранной из В-клеточных лимфом с обнаруженными IL4I1-экспрессирующими клетками.

В определенных вариантах осуществления рак, подлежащий лечению, выбран из группы, состоящей из ПМВКЛ (первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы), классической лимфомы Ходжкина (LX), НЛХЛП (нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием), немедиастинальной диффузной В-крупноклеточной лимфомы (НМДВКЛ) и МКЛ/ХЛЛ (мелкоклеточной лимфомы/хронического лимфоцитарного лейкоза) с обнаруженными IL4I1-экспрессирующими клетками. В другом конкретном варианте осуществления рак, подлежащий лечению, выбран из группы, состоящей из лимфом с обнаруженными IL4I1-экспрессирующими клетками.

В одном из вариантов осуществления, описываемых в настоящем документе, рак, подлежащий

профилактике, выбран из группы, состоящей из различных видов рака с обнаруженными IL4I1-экспрессирующими клетками и лимфом с обнаруженными IL4I1-экспрессирующими клетками. В определенном варианте осуществления различные виды рака, подлежащие профилактике, представляют собой солидные опухоли. В определенных вариантах осуществления различные виды рака, подлежащие профилактике, как правило, выбраны из карциномы, саркомы, мезотелиомы, бластомы и опухолей половых клеток. В другом конкретном варианте осуществления различные виды рака, подлежащие профилактике, как правило, выбраны из группы, состоящей из мезотелиом, немелкоклеточных карцином легкого, карциномы толстой кишки, карциномы молочной железы, карциномы щитовидной железы, опухолей половых клеток яичка и карциномы яичников с обнаруженными IL4I1-экспрессирующими клетками.

В другом конкретном варианте осуществления рак, подлежащий профилактике, выбран из группы, состоящей из лимфом с обнаруженными IL4I1-экспрессирующими клетками, как правило, выбранной из В-клеточных лимфом с обнаруженными IL4I1-экспрессирующими клетками.

В определенных вариантах осуществления рак, подлежащий профилактике, выбран из группы, ПМВКЛ (первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы), классической лимфомы Ходжкина (ЛХ), НЛХЛП (нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием), немедиастинальной диффузной В-крупноклеточной лимфомы (НМДВКЛ) и МКЛ/ХЛЛ (мелкоклеточной лимфомы/хронического лимфоцитарного лейкоза) с обнаруженными IL4I1-экспрессирующими клетками. В другом конкретном варианте осуществления рак, подлежащий лечению, выбран из группы, состоящей из лимфом с обнаруженными IL4I1-экспрессирующими клетками.

В одном из вариантов осуществления, описываемых в настоящем документе, рак, подлежащий улучшению, выбран из группы, состоящей из различных видов рака с обнаруженными IL4I1-экспрессирующими клетками и лимфомы с обнаруженными IL4I1-экспрессирующими клетками. В определенном варианте осуществления различные виды рака, подлежащие улучшению, представляют собой солидные опухоли. В определенных вариантах осуществления различные виды рака, подлежащие улучшению, как правило, выбраны из карциномы, саркомы, мезотелиомы, бластомы и опухолей половых клеток. В другом конкретном варианте осуществления различные виды рака, подлежащие лечению, как правило, выбраны из группы, состоящей из мезотелиом, немелкоклеточных карцином легкого, карциномы толстой кишки, карциномы молочной железы, карциномы щитовидной железы, опухолей половых клеток яичка и карциномы яичников с обнаруженными IL4I1-экспрессирующими клетками.

В другом конкретном варианте осуществления рак, подлежащий улучшению, выбран из группы, состоящей из лимфом с обнаруженными IL4I1-экспрессирующими клетками, как правило, выбранной из В-клеточных лимфом с обнаруженными IL4I1-экспрессирующими клетками.

В определенных вариантах осуществления рак, подлежащий улучшению, выбран из группы, ПМВКЛ (первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы), классической лимфомы Ходжкина (ЛХ), НЛХЛП (нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием), немедиастинальной диффузной В-крупноклеточной лимфомы (НМДВКЛ) и МКЛ/ХЛЛ (мелкоклеточной лимфомы/хронического лимфоцитарного лейкоза) с обнаруженными IL4I1-экспрессирующими клетками. В другом конкретном варианте осуществления рак, подлежащий улучшению, выбран из группы, состоящей из лимфом с обнаруженными IL4I1-экспрессирующими клетками.

Фармацевтические композиции

Соединения, описываемые в настоящем документе, можно вводить перорально или парентерально. В лекарственной форме, подходящей для введения, соединения, описываемые в настоящем документе, можно

использовать в качестве фармацевтической композиции для профилактики, лечения или устранения вышеперечисленных заболеваний.

В клиническом применении соединений, описываемых в настоящем документе, как правило, соединения формулируют в различные препараты вместе с фармацевтически приемлемыми добавками в соответствии с лекарственной формой, а затем их можно вводить. Под «фармацевтически приемлемым» подразумевают, что носитель, разбавитель или эксципиент должны быть совместимы с другими ингредиентами состава и не оказывать вредного воздействия на реципиента. Таким образом, можно использовать различные добавки, как правило, применяемые в области фармацевтических препаратов. Их конкретные примеры включают желатин, лактозу, сахарозу, оксид титана, крахмал, кристаллическую целлюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, кукурузный крахмал, микрокристаллический воск, белый вазелин, алюминат метасиликата магния, безводный фосфат кальция, лимонную кислоту, трицитрат натрия, гидроксипропилцеллюлозу, сорбит, сложный эфир жирной кислоты и сорбитана, полисорбат, сложный эфир жирной кислоты и сахарозы, полиоксиэтилен, отвержденное касторовое масло, поливинилпирролидон, стеарат магния, ангидрид легкой кремниевой кислоты, тальк, растительное масло, бензиловый спирт, гуммиарабик, пропиленгликоль, полиалкиленгликоль, циклодекстрин, гидроксициклодекстрин и т.п.

Препараты, предназначенные для формирования с такими добавками, включают, например, твердые препараты, такие как таблетки, капсулы, гранулы, порошки и суппозитории; и жидкие препараты, такие как текстуры, эликсиры и инъекции. Их можно формулировать в соответствии с общепринятыми способами, известными в области фармацевтических препаратов. Жидкие препараты также могут быть в такой форме, что их можно растворять или суспендировать в воде или в любой другой подходящей среде при их использовании.

Специально для инъекций, при желании, препараты могут быть растворены или суспендированы в физиологическом растворе или жидкой глюкозе, и к ним могут быть необязательно добавлены буфер или консервант.

Фармацевтические композиции могут содержать соединение по изобретению в количестве от 1 до 99,9% по массе, предпочтительно от 1 до 60% по массе композиции. Композиция может дополнительно содержать любые другие терапевтически эффективные соединения.

В случае, если соединения по изобретению применяют для профилактики или лечения указанных выше заболеваний, доза и кратность приема могут варьироваться в зависимости от пола, возраста, массы тела и состояния здоровья пациента, а также от типа и диапазона предполагаемого лечебного эффекта. В основном, при пероральном введении доза может составлять от 0,001 до 50 мг/кг массы тела/сутки, и ее можно вводить за один раз или в несколько раз. В конкретных вариантах осуществления доза составляет приблизительно от 0,01 до приблизительно 25 мг/кг/сутки, в конкретных вариантах осуществления приблизительно от 0,05 до приблизительно 10 мг/кг/сутки или приблизительно от 0,001 до приблизительно 50 мг/кг/сутки. Для перорального введения композиции предпочтительно предлагаются в форме таблеток или капсул, содержащих от 0,01 мг до 1,000 мг. В конкретных вариантах осуществления доза составляет 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,5, 1,0, 2,5, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 500, 750, 850 или 1000 миллиграммов соединения, описываемого в настоящем документе. Этот режим дозирования может быть скорректирован для обеспечения оптимального терапевтического ответа.

Комбинированное лечение

Соединения по настоящему изобретению также полезны для профилактики или лечения указанных

заболеваний, нарушений и состояний в комбинации с другими терапевтическими средствами.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами для лечения, профилактики, подавления или улучшения заболеваний или состояний, для которых могут быть полезны соединения, описываемые в настоящем документе, или другие лекарственные средства, где совместная комбинация лекарственных средств безопаснее или эффективнее, чем любое лекарственное средство по отдельности. Такое другое лекарственное средство (средства) можно вводить в широко используемом количестве таким образом, одновременно или последовательно с соединением, описываемым в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой солью. Когда соединение, описываемое в настоящем документе, применяют одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, фармацевтическая композиция может в конкретных вариантах осуществления содержать такие другие лекарственные средства и соединение, описываемое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль в стандартной лекарственной форме. Однако комбинированное лечение также может включать виды лечения, при которых соединение, описываемое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько других лекарственных средств вводят по разным перекрывающимся схемам. Также предполагается, что при использовании в комбинации с одним или несколькими другими активными ингредиентами, соединения по настоящему изобретению и другие активные ингредиенты можно использовать в более низких дозах, чем при применении каждого из них по отдельности. Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают композиции, которые содержат один или несколько других активных ингредиентов, в дополнение к соединению, описываемому в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Примеры других активных ингредиентов, которые можно вводить в комбинации с соединением по любой из формул, описанных в настоящем документе, или с его фармацевтически приемлемой солью и можно вводить либо раздельно, либо в одной фармацевтической композиции, в качестве неограничивающих примеров включают обезболивающие средства, антиангиогенные средства, антигипертензивные препараты, противоопухолевые средства, противодиабетические средства, противинфекционные средства, средства для желудочно-кишечного тракта или их сочетания.

Подходящие соединения, которые можно использовать в комбинации с соединением по настоящему изобретению, в качестве неограничивающих примеров включают силденафил, варденафил, тадалафил и алпростадил, эпопростенол, илопрост, бозентан, амлодипин, дилтиазем, нифедипин, амбрисентан и варфарин, флутиказон, будезонид, мометазон, флунизолид, беклометазон, монтелукаст, зафирлукаст, zileuton, салметерол, формотерол, теофиллин, альбутерол, левабутерол, пирбутерол, ипратропий, преднизон, метилпреднизолон, омализумаб, кортикостероид и кромолин, аторвастатин, ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, розувастатин, гемфиброзил, фенофибрат, никотиновая кислота, клопидогрель и их фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительно, соединение по любой из формул, как описано в настоящем документе, можно использовать в комбинации с одним или несколькими другими активными средствами, включая в качестве неограничивающих примеров другие противоопухолевые средства, которые необходимы для профилактики, лечения, улучшения контроля или уменьшения риска определенного заболевания или состояния (например, нарушения клеточной пролиферации). В одном из вариантов осуществления соединение, описываемое в настоящем документе, находится в комбинации с одним или несколькими другими противоопухолевыми агентами для применения в профилактике, лечении, улучшении контроля или уменьшении риска

определенного заболевания или состояния, для которого подходят соединения, описываемые в настоящем документе. Такие другие активные средства можно вводить таким путем и в таком количестве, которые широко используются для них, одновременно или последовательно с соединением по настоящему изобретению.

В одном из вариантов осуществления другое активное средство выбрано из группы, состоящей из фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ингибиторов рецепторов, ингибиторов топоизомеразы II, ингибиторов *smoothed*, алкилирующих средств, противоопухолевых антибиотиков, антиметаболитов, ретиноидов, иммуномодулирующих средств, включая в качестве неограничивающих примеров противораковые вакцины, антагонисты CTLA-4, LAG-3 и PD-1.

PD-1 играет важную роль в иммунной регуляции и поддержании периферической толерантности. PD-1 умеренно экспрессируется на наивных Т-клетках, В-клетках и NKT-клетках и активируется передачей сигнала рецепторами Т-клеток и В-клеток на лимфоцитах, моноцитах и миелоидных клетках (Sharpe et al., *Nature Immunology* (2007); 8:239-245).

Два известных лиганда для PD-1, PD-L1 (B7-H1) и PD-L2 (B7-DC) экспрессируются при различных видах рака у человека, возникающих в различных тканях. На больших наборах образцов, например, рака яичников, почек, толстой кишки, поджелудочной железы и печени, а также меланомы, показано, что экспрессия PD-L1 коррелирует с неблагоприятным прогнозом и снижает общую выживаемость независимо от последующего лечения. (Dong et al., *Nat Med.* 8(8):793-800 (2002); Yang et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 49: 2518-2525 (2008); Ghebeh et al., *Neoplasia* 8:190-198 (2006); Hatanishi et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104: 3360-3365 (2007); Thompson et al., *Cancer* 5: 206-211 (2006); Nomi et al., *Clin. Cancer Research* 13:2151-2157 (2007); Ohigashi et al., *Clin. Cancer Research* 11: 2947-2953; Inman et al., *Cancer* 109: 1499-1505 (2007); Shimauchi et al., *Int. J. Cancer* 121:2585-2590 (2007); Gao et al., *Clin. Cancer Research* 15: 971-979 (2009); Nakanishi J., *Cancer Immunol Immunother.* 56: 1173-1182 (2007); и Hino et al., *Cancer* 00: 1-9 (2010)).

Точно так же было обнаружено, что экспрессия PD-1 на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах маркирует дисфункциональные Т-клетки при раке молочной железы и меланоме (Ghebeh et al., *BMC Cancer.* 2008 8:5714-15 (2008); и Ahmadzadeh et al., *Blood* 114: 1537-1544 (2009)) и коррелирует с неблагоприятным прогнозом при раке почки (Thompson et al., *Clinical Cancer Research* 15: 1757-1761(2007)). Таким образом, было высказано предположение, что PD-L1-экспрессирующие опухолевые клетки взаимодействуют с PD-1-экспрессирующими Т-клетками для ослабления активации Т-клеток и для уклонения от иммунного надзора, тем самым способствуя нарушению иммунного ответа против опухоли.

Терапия иммунных контрольных точек, нацеленная на ось PD-1, привела к революционным улучшениям клинического ответа при множестве различных видов рака у человека. (Brahmer, et al., *N Engl J Med* 2012, 366: 2455-65; Garon et al., *N Engl J Med* 2015, 372: 2018-28; Hamid et al., *N Engl J Med* 2013, 369: 134-44; Robert et al., *Lancet* 2014, 384: 1109-17; Robert et al., *N Engl J Med* 2015, 372: 2521-32; Robert et al., *N Engl J Med* 2015, 372: 320-30; Topalian et al., *N Engl J Med* 2012, 366: 2443-54; Topalian et al., *J Clin Oncol* 2014, 32: 1020-30; и Wolchok et al., *N Engl J Med* 2013, 369: 122-33).

«Антагонист PD-1» означает любое химическое соединение или биологическую молекулу, которая блокирует связывание PD-L1, экспрессированного на раковой клетке, с PD-1, экспрессируемым на иммунной клетке (Т-клетка, В-клетка или NKT-клетка) и предпочтительно также блокирует связывание PD-L2, экспрессируемого на раковой клетке, PD-1, экспрессируемым на иммунной клетке. Альтернативные названия или синонимы для PD-1 и его лигандов включают PDCD1, PD1, CD279 и SLEB2 для PD-1; PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 и B7-H для PD-L1; и PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc и CD273 для PD-L2. В любом из

способов лечения, лекарственных средств и применений по настоящему изобретению, в которых лечат человека, антагонист PD-1 блокирует связывание человеческого PD-L1 с человеческим PD-1, и предпочтительно блокирует связывание обоих человеческих PD-L1 и PD-L2 с человеческим PD-1. Аминокислотные последовательности PD-1 человека можно найти в NCBI по номеру локуса NP_005009. Аминокислотные последовательности PD-L1 и PD-L2 человека можно найти в NCBI по номеру локуса NP_054862 и NP_079515, соответственно.

Антагонисты PD-1, полезные для любых способов лечения, лекарственных средств и применений по настоящему изобретению, включают моноклональное антитело (MAT) или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связываются с PD-1 или PD-L1, и предпочтительно специфически связываются с человеческим PD-1 или человеческим PD-L1. MAT может представлять собой антитело человека, гуманизированное антитело или химерное антитело, и может содержать константную область человека. В некоторых вариантах осуществления константная область человека выбрана из группы, состоящей из константных областей IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, и в предпочтительных вариантах осуществления константная область человека представляет собой константную область IgG1 или IgG4. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент выбран из группы, состоящей из фрагментов Fab, Fab'-SH, F(ab')₂, scFv и Fv. Примеры антагонистов PD-1 в качестве неограничивающих примеров включают пембролизумаб (KEYTRUDA®, Merck и Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA). «Пембролизумаб» (ранее известный как MK-3475, SCH 900475 и ламбролизумаб и иногда обозначаемый как «rembro») представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4 со структурой, описанной в WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013). Дополнительные примеры антагонистов PD-1 включают ниволумаб (OPDIVO®, Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, USA), атезолизумаб (MPDL3280A; TECENTRIQ®, Genentech, San Francisco, CA, USA), дурвалумаб (IMFINZI®, Astra Zeneca Pharmacesks, LP, Wilmington, DE), и авелумаб (BAVENCIO®, Merck KGaA, Darmstadt, Germany и Pfizer, Inc., New York, NY).

Примеры моноклональных антител (MAT), которые связываются с PD-1 человека и подходят для способов лечения, лекарственных средств и применений по настоящему изобретению, описаны в US7488802, US7521051, US8008449, US8354509, US8168757, WO2004/004771, WO2004/072286, WO 2004/056875 и US 2011/0271358.

Примеры MAT, которые связываются с PD-L1 человека и подходят для способов лечения, лекарственных средств и применений по настоящему изобретению, описаны в WO2013/019906, WO2010/077634 A1 и US8383796. Конкретные моноклональные антитела против человеческого PD-L1, подходящие в качестве антагониста PD-1 для способов лечения, лекарственных средств и применений по настоящему изобретению, включают MPDL3280A, BMS-936559, MEDI4736, MSB0010718C и антитело, которое содержит переменные области тяжелой цепи и легкой цепи SEQ ID NO:24 и SEQ ID NO:21, соответственно, из WO2013/019906.

Другие антагонисты PD-1, подходящие для способов лечения, лекарственных средств и применений по настоящему изобретению, включают иммуноадгезин, который специфически связывается с PD-1 или PD-L1 и предпочтительно специфически связывается с PD-1 человека или PD-L1 человека, например, слитый белок, содержащий внеклеточную или PD-1-связывающую часть PD-L1 или PD-L2, слитую с константной областью, такой как Fc-область молекулы иммуноглобулина. Примеры молекул иммуноадгезина, которые специфически связываются с PD-1, представлены в WO2010/027827 и WO2011/066342. Конкретные слитые белки, подходящие в качестве антагониста PD-1 для способов лечения, лекарственных средств и применений по настоящему изобретению, включают АМФ-224 (также известный как B7-DCIg), который представляет

собой слитый белок PD-L2-FC, который связывается с PD-1 человека.

Таким образом, в одном из вариантов осуществления предлагается способ лечения рака, предусматривающий введение эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с антагонистом PD-1 нуждающемуся в этом индивидууму. В таких вариантах осуществления соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемую соль и антагонист PD-1 вводят одновременно или последовательно.

Конкретные неограничивающие примеры таких различных видов рака в соответствии с данным вариантом осуществления включают меланому (включая нерезектабельную или метастатическую меланому), рак головы и шеи (включая рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи (ПКРГШ)), классическую лимфому Ходжкина (ЛХ), уротелиальную карциному, рак желудка, рак шейки матки, первичную медиастинальную крупноклеточную лимфому, рак с микросателлитной нестабильностью высокой степени (MSI-H), немелкоклеточный рак легких, печеночноклеточную карциному, светлоклеточный рак почки, колоректальный рак, рак молочной железы, плоскоклеточный рак легких, базальную карциному, саркому, рак мочевого пузыря, рак эндометрия, рак поджелудочной железы, рак печени, желудочно-кишечный рак, множественную миелому, рак почки, мезотелиому, рак яичников, рак ануса, рак желчевыводящих путей, рак пищевода и рак слюнных желез.

В одном из вариантов осуществления предлагается способ лечения рака, предусматривающий введение эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с антагонистом PD-1 нуждающемуся в этом индивидууму, где указанный рак выбран из нерезектабельной или метастатической меланомы, рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (ПКРГШ), классической лимфомы Ходжкина (ЛХ), уротелиальной карциномы, рака желудка, рака шейки матки, первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы, рака с микросателлитной нестабильностью высокой степени (MSI-H), немелкоклеточного рака легких и печеночноклеточной карциномы. В одном из таких вариантов осуществления средство представляет собой антагонист PD-1. В одном из таких вариантов осуществления средство представляет собой пембролизумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой ниволумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой атезолизумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой дурвалумаб или авелумаб.

Пембролизумаб одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой и для лечения некоторых пациентов с рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи (ПКРГШ), классической лимфомой Ходжкина (ЛХ), уротелиальной карциномой, раком желудка, раком шейки матки, первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой, раком с микросателлитной нестабильностью высокой степени (MSI-H), немелкоклеточным раком легких и печеночноклеточной карциномой, как описано в информации о назначении KEYTRUDA™ (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ USA; первоначально одобрено в США в 2014 г., обновлено в ноябре 2018 г.). В другом варианте осуществления предлагается способ лечения рака, предусматривающий введение эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом человеку в сочетании с пембролизумабом, где указанный рак выбран из нерезектабельной или метастатической меланомы, рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (ПКРГШ), классической лимфомы Ходжкина (ЛХ), уротелиальной карциномы, рака желудка, рака шейки матки, первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы, рака с микросателлитной нестабильностью

высокой степени (MSI-H), немелкоклеточного рака легких и печеночноклеточной карциномы.

В другом варианте осуществления предлагается способ лечения рака, предусматривающий введение эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом человеку в комбинации с антагонистом PD-1, где указанный рак выбран из меланомы, немелкоклеточного рака легких, плоскоклеточного рака головы и шеи (ПКРГШ), лимфомы Ходжкина (ЛХ), первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы, уротелиальной карциномы, рака с микросателлитной нестабильностью высокой степени, рака желудка, карциномы клеток Меркеля, печеночноклеточной карциномы, рака пищевода и рака шейки матки. В одном из таких вариантов осуществления средство представляет собой антагонист PD-1. В одном из таких вариантов осуществления средство представляет собой пембролизумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой ниволумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой атезолизумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой дурвалумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой авелумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой дурвалумаб или авелумаб.

В другом варианте осуществления предлагается способ лечения рака, предусматривающий введение эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом человеку в комбинации с антагонистом PD-1, где указанный рак выбран из меланомы, немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, желудочно-кишечного рака, множественной миеломы, гепатоцеллюлярного рака, лимфомы, рака почки, мезотелиомы, рака яичников, рака пищевода, рака ануса, рака желчевыводящих путей, колоректального рака, рака шейки матки, рака молочной железы и рака слюнных желез. В одном из таких вариантов осуществления средство представляет собой антагонист PD-1. В одном из таких вариантов осуществления средство представляет собой пембролизумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой ниволумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой атезолизумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой дурвалумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой авелумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой дурвалумаб или авелумаб.

В одном из вариантов осуществления предлагается способ лечения нерезектабельной или метастатической меланомы, предусматривающий введение эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом человеку в комбинации с антагонистом PD-1. В одном из таких вариантов осуществления средство представляет собой пембролизумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой ниволумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой атезолизумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой дурвалумаб или авелумаб.

В одном из вариантов осуществления предлагается способ лечения рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи (ПКРГШ), предусматривающий введение эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом человеку в комбинации с антагонистом PD-1. В одном из таких вариантов осуществления средство представляет собой пембролизумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой ниволумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой атезолизумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой дурвалумаб или авелумаб.

В одном из вариантов осуществления предлагается способ лечения рака с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H), предусматривающий введение эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом человеку в комбинации с антагонистом PD-1. В одном из таких вариантов осуществления средство представляет собой пембролизумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой ниволумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой атезолизумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой дурвалумаб или авелумаб.

В одном из вариантов осуществления предлагается способ лечения немелкоклеточного рака легких, предусматривающий введение эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом человеку в комбинации с антагонистом PD-1. В одном из таких вариантов осуществления средство представляет собой пембролизумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой ниволумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой атезолизумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой дурвалумаб или авелумаб.

В одном из вариантов осуществления предлагается способ лечения печеночноклеточной карциномы, предусматривающий введение эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом человеку в комбинации с антагонистом PD-1. В одном из таких вариантов осуществления средство представляет собой пембролизумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой ниволумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой атезолизумаб. В другом таком варианте осуществления средство представляет собой дурвалумаб или авелумаб.

Примеры ингибиторов рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в качестве неограничивающих примеров включают бевацизумаб (продается под торговой маркой AVASTIN компанией Genentech/Roche), акситиниб, (N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтенил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид, также известный как AG013736, и описанный в публикации PCT № WO01/002369), бриваниба аланинат ((S)-((R)-1-(4-(4-Фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси)пропан-2-ил)2-аминопропаноат, также известный как BMS-582664), мотесаниб (N-(2,3-дигидро-3,3-диметил-1H-индоил-6-ил)-2-[(4-пиридинийметил)амино]-3-пиридинкарбоксамид, описанный в публикации PCT № WO 02/068470, пасиреотид (также известный как SO 230 и описанный в публикации PCT № WO 02/010192) и сорафениб (продается под торговым названием NEXAVAR).

Примеры ингибиторов топоизомеразы II в качестве неограничивающих примеров включают этопозид (также известный как VP-16 и этопозид фосфат, продается под торговыми названиями TOPOSAR, VEPESID и ЕТОРОPHOS) и тенипозид (также известный как VM-26, продается под торговым названием VUMON).

Примеры алкилирующих средств в качестве неограничивающих примеров включают 5-азацитидин (продается под торговой маркой VIDAZA), децитабин (продается под торговой маркой DECOGEN), темозоломид (продается под торговыми марками TEMODAR и TEMODAL компанией Schering-Plough/Merck), дактиномицин (также известный как актиномицин-D и продаваемый под торговой маркой COSMEGEN), мелфалан (также известный как L-PAM, L-сарколизин и фенилаланин иприт, продается под торговой маркой ALKERAN), алтретамин (также известный как гексаметилмеламин (HMM), продается под торговой маркой HEXALEN), кармустин (продается под торговой маркой BCNU), бендамустин (продается под торговой маркой TREANDA), бусульфан (продается под торговыми марками BUSULFEX и MYLERAN), карбоплатин (продается под торговой маркой PARAPLATIN), ломустин (также известный как CCNU, продается под торговой маркой SeeNU), цисплатин (также известный как CDDP, продается под торговыми марками PLATINOL и PLATINOL-AQ), хлорамбуцил (продается под торговой маркой LEUKERAN), циклофосфамид (продается под торговыми марками CYTOXAN и NEOSAR), дакарбазин (также известный как DTIC, DIC и имидазола карбоксамид, продается под торговой маркой DTIC-DOME), алтретамин (также известный как гексаметилмеламин (HMM), продается под торговой маркой HEXALEN), ифосфамид (продается под торговой маркой IFEX), прокарбазин (продается под торговой маркой MATULANE), мехлоретамин (также известный как азотистый иприт, мустин и мехлорэтамину гидрохлорид, продается под

торговой маркой MUSTARGEN), стрептозоцин (продается под торговой маркой ZANOSAR), тиотепа (также известный как тиофосфоамид, TESPA и TSPA и продаваемый под торговой маркой THIOPLEX).

Примеры противоопухолевых антибиотиков в качестве неограничивающих примеров включают доксорубин (продается под торговыми марками АДРИАМИЦИН и RUB EX), блеомицин (продается под торговой маркой ЛЕНОКСАН), даунорубин (также известный как даунорубин гидрохлорид, дауномицин и рубидомицина гидрохлорид, продается под торговой маркой CERUBIDINE), даунорубин липосомальный (липосома с даунорубина цитратом, продается под торговой маркой DAUNOKCOME), митоксантрон (также известный как DHAD, продается под торговой маркой NOVANTRONE), эпирубин (продается под торговой маркой ELLENCE), идарубин (продается под торговыми марками IDAMYCIN, IDAMYCIN PFS) и митомицин С (продается под торговой маркой МУТАМИЦИН).

Примеры антиметаболитов в качестве неограничивающих примеров включают кларибин (2-хлордезоксиаденозин, продается под торговой маркой LEUSTATIN), 5-фторурацил (продается под торговой маркой ADRUCIL), 6-тиогуанин (продается под торговой маркой PURINTHOL), пеметрексед (продается под торговой маркой ALIMTA), цитарабин (также известный как арабинозилцитозин (Ara-C), продается под торговой маркой CYTOSAR-U), цитарабин липосомальный (также известный как липосомальный Ara-C, продается под торговой маркой DEPOCYT), децитабин (продается под торговой маркой DACOGEN), гидроксимочевина (продается под торговыми марками HYDREA, DROXIA и MYLOCEL), флударабин (продается под торговой маркой FLUDARA), флоксуридин (продается под торговой маркой FUDR), кладрибин (также известный как 2-хлордезоксиаденозин (2-CdA) продается под торговой маркой LEUSTATIN), метотрексат (также известный как аметоптерин, метотрексат натрия (MTX), продается под торговыми марками RHEUMATREX и TREXALL) и пентостатин (продается под торговой маркой NIPENT).

Примеры ретиноидов в качестве неограничивающих примеров включают алитретиноин (продается под торговой маркой PANRETIN), третиноин (полностью транс-ретиноевая кислота, также известная как ATRA, продается под торговой маркой VESANOID), изотретиноин (13-с/с-ретиноевая кислота, продается под торговыми марками ACCUTANE, AMNESTEEM, CLARAVIS, CLARUS, DECUTAN, ISOTAN, IZOTECH, ORATANE, ISOTRET и SOTRET) и бексаротен (продается под торговой маркой TARGRETIN).

В таких комбинациях соединение по настоящему изобретению и другие активные средства можно вводить раздельно или в сочетании. Кроме того, введение одного элемента может происходить до введения, одновременно с введением или после введения другого средства/средств.

Примеры

Ниже представлены значения сокращений в разделе «Примеры».

ACN = CH₃CN = MeCN = ацетонитрил

AcOH = уксусная кислота

APhos-Pd-G3 = G3-(4-(N,N-диметиламино)фенил)ди-*трет*-бутилфосфинпалладий = [4-(ди-*трет*-бутилфосфино)-N,N-диметиланилин-2-(2'-аминобифенил)]палладия (II) метансульфонат

APhos-Pd-G4 = 4-ди-*трет*-бутилфосфанил-N,N-диметиланилин;метансульфоновая кислота;N-метил-2-фениланилин;палладий

Woc₂O = ди-*трет*-бутилдикарбонат

Woc-Ser(Bzl)-OH = N-(*трет*-бутоксикарбонил)-О-бензил-L-серин

CDI = 1,1'-карбонилдиимидазол

CELITE = диатомовая земля

CF₃CH₂OH = 2,2,2-трифторэтанол

конц. = концентрированный
 CO_2 = диоксид углерода
 $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ = пентаметилциклопентадиенилбис(трифенилфосфин)рутения (II) хлорид
 DCM = дихлорметан
 DIEA = DIPEA = N,N-диизопропилэтиламин = основание Хунига
 DMA = диметилацетамид
 DMAP = 4-диметиламинопиридин
 DMF = N,N-диметилформамид
 DMSO = диметилсульфоксид
 DPPE = 1,2-бис(дифенилфосфино)этан
 EDCI = 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
 EtOAc = этилацетат
 ч = час(ы)
 H_2 = водород
 H_2O = вода
 HATU = 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пириди́ний-3-оксид-гексафторфосфат
 HBr = бромоводород
 HCl = хлористоводородная кислота
 HFBA = гептафтормасляная кислота
 HOBT = гидроксибензотриазол
 K_2CO_3 = карбонат калия
 LCMS = жидкостная хроматография/масс-спектрометрия
 LHMDs = LiHMDs = бис(триметилсилил)амид лития
 LiAlH_4 = алюмогидрид лития
 LiF = фторид лития
 LiOH = гидроксид лития
 мин = минута(ы)
 MeOH = метанол
 MgSO_4 = сульфат магния
 NaBH_4 = боргидрид натрия
 NaCl = хлорид натрия
 NaHCO_3 = бикарбонат натрия
 NaOH = гидроксид натрия
 Na_2SO_4 = сульфат натрия
 NaH = гидрид натрия
 NH_4Cl = хлорид аммония
 NH_4OH = гидроксид аммония
 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ = катализатор Перлмана = гидроксид палладия на угле
 $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ = дихлорид 1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроценпалладия
 SFC = сверхкритическая жидкостная хроматография

sSPhos Pd G2 = хлор(натрий-2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил-3'-сульфонат)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II)

TEA = триэтиламин

TFA = трифторуксусная кислота

THF = тетрагидрофуран

1 стандартная атмосфера [атм] = 101325 Паскалей [Па] = 14,6959488 фунт./кв. дюйм

Ниже представлены значения сокращений в спектрах ядерного магнитного резонанса:

с = синглет, д = дублет, дд = двойной дублет, дт = двойной триплет, ддд = двойной двойной дублет, септ = септет, т = триплет, м = мультиплет, ушир. = уширенный, ушир. с = уширенный синглет, кв = квартет

J = константа связывания и Гц = герц(ы).

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены с использованием промежуточных соединений и способов, изложенных ниже. Различные используемые исходные вещества являются коммерчески доступными или легко получаются by

Схема 1

Определенные соединения формулы I синтезировали путем преобразования алкилбороната 1 до соединения 2 в условиях катализируемой палладием реакции Сузуки с соответствующим арилбромидом. Последующее снятие защиты завершает синтез.

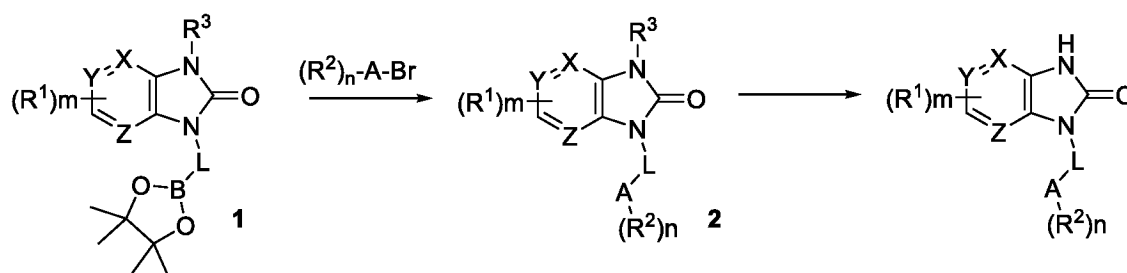


Схема 2

Определенные соединения формулы I синтезировали из диаминосоединения 3 в присутствии CDI.

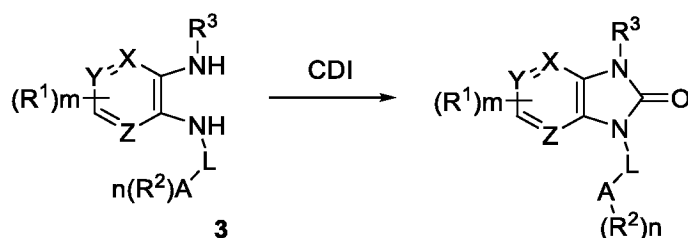


Схема 3

Определенные соединения формулы I синтезировали путем преобразования диаминосоединения 4 до соединения 5 в присутствии CDI. Затем, соединение 5 преобразовывали до соединения 6 посредством снятия защиты. Сочетание с соответствующей кислотой, ангидридом кислоты, сульфонилхлоридом или ангидридом сульфоновой кислоты завершает синтез.

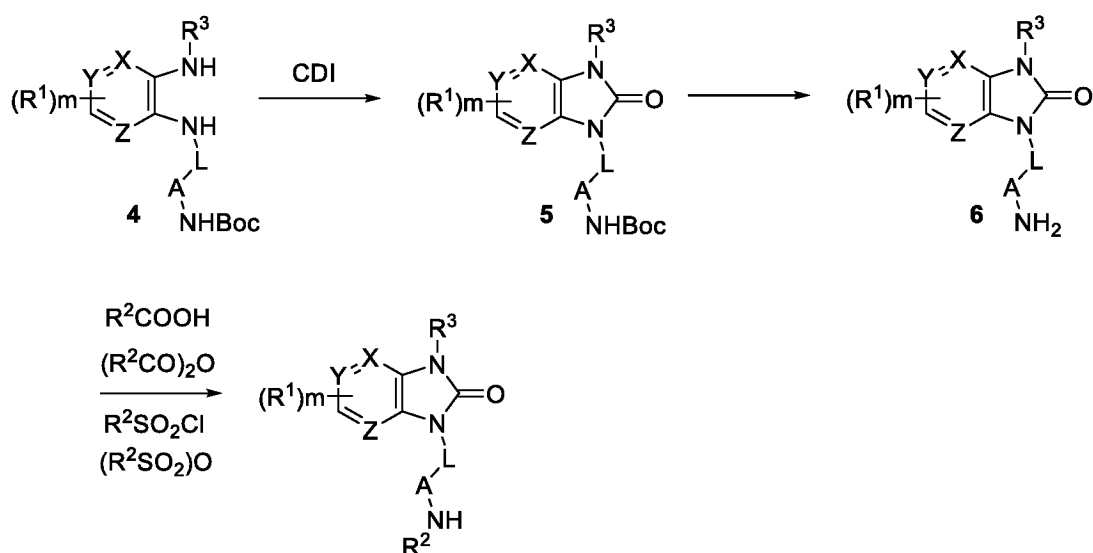


Схема 4

Определенные соединения формулы I синтезировали путем преобразования алкилкислоты 7 до соединения 8 в условиях катализируемого иридием и никелем декарбоксилирующего сочетания с соответствующим арилбромидом. При необходимости, снятие защиты завершает синтез.

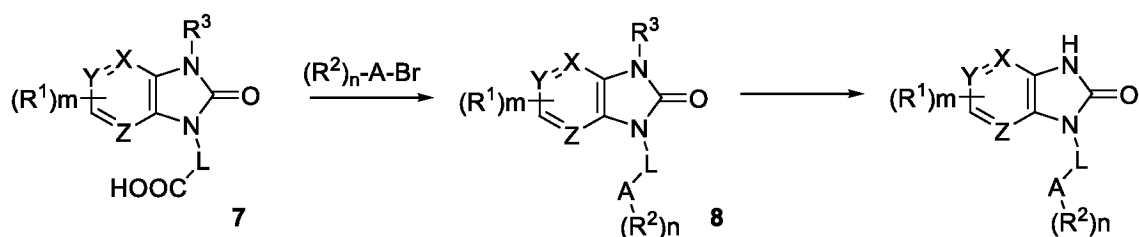


Схема 5

Определенные соединения формулы I синтезировали путем преобразования алкилкислоты 9 до соединения 10 в условиях катализируемого иридием и никелем декарбоксилирующего сочетания с соответствующим арилбромидом. Путем снятия защиты с соединения 10 получают соединение 11. Сочетание с соответствующей кислотой завершает синтез.

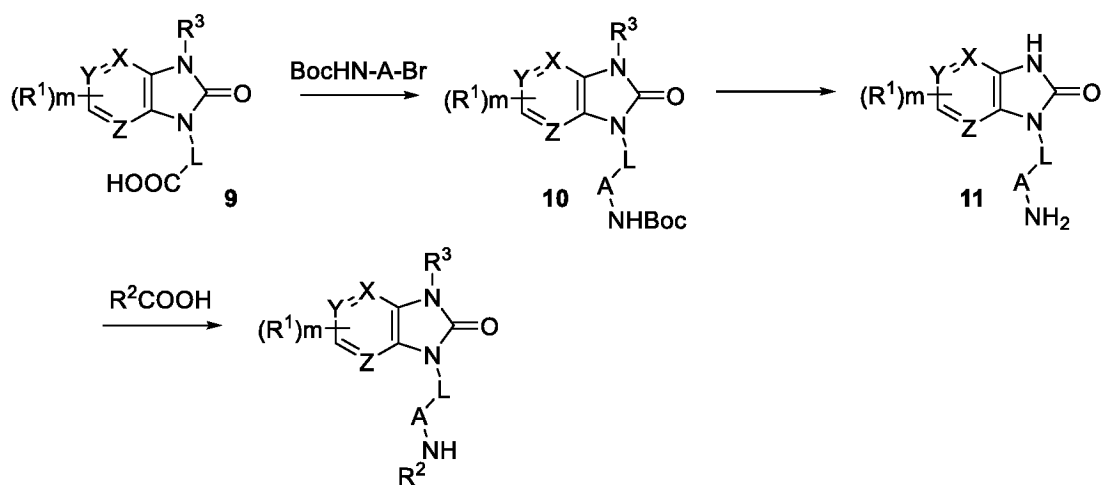


Схема 6

Определенные соединения формулы I синтезировали из амина 12 в присутствии основания и алкилгалогенида.

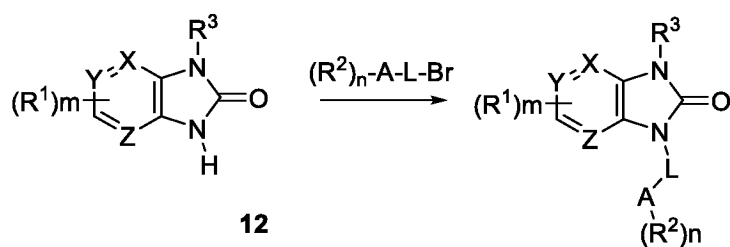


Схема 7

Определенные соединения формулы I синтезировали путем преобразования амина **13** до соединения **14** в присутствии основания и алкилгалогенида. Снятие защиты завершает синтез.

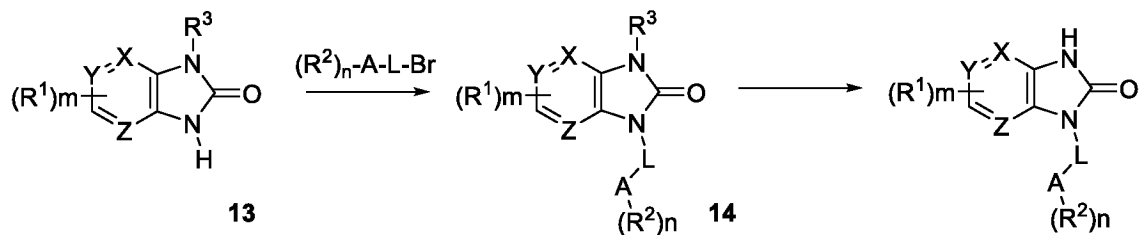


Схема 8

Определенные соединения формулы I синтезировали из амина **15** посредством реакции Митцунбу.

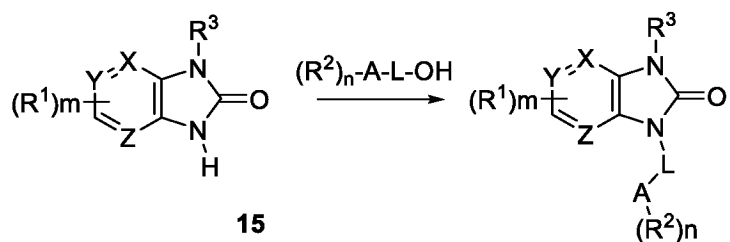


Схема 9

Определенные соединения формулы I синтезировали путем преобразования амина **16** до соединения **17** посредством реакции Митцунбу. Снятие защиты завершает синтез.

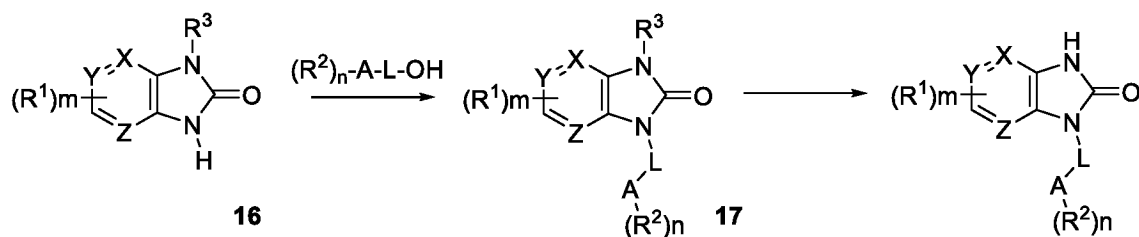


Схема 10

Определенные соединения формулы I синтезировали из карбамата **18** в условиях катализируемой медью реакции арилирования с последующей внутримолекулярной циклизацией.

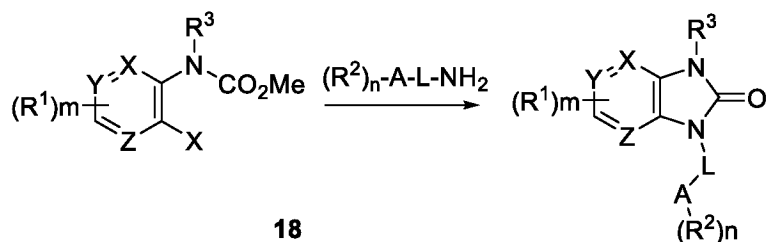


Схема 11

Определенные соединения формулы I синтезировали путем преобразования карбамата **19** до соединения **20** в условиях катализируемой медью реакции арилирования с последующей

внутримолекулярной циклизацией. Путем снятия защиты с соединения 20 получают соединение 21. Амидное сочетание завершает синтез.

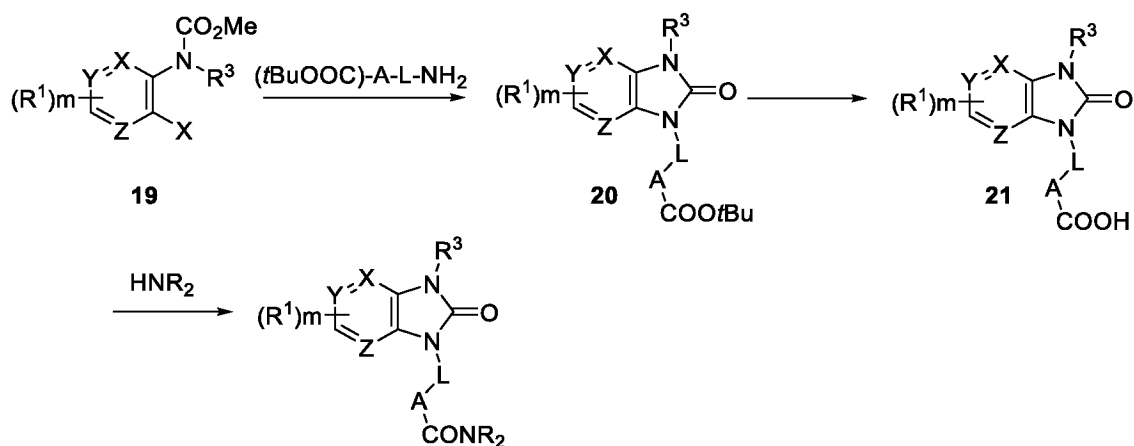


Схема 12

Определенные соединения формулы I синтезировали из арилгалогенида 22 и мочевины в условиях катализируемой палладием реакции ариламинования.

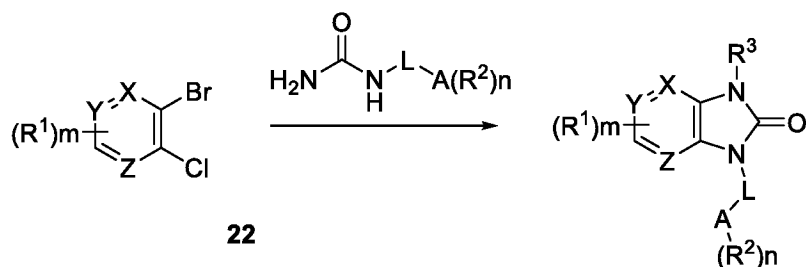


Схема 13

Определенные соединения формулы I синтезировали путем преобразования арилизиды 23 до 24 посредством катализируемой рутением реакции. Снятие защиты завершает синтез.

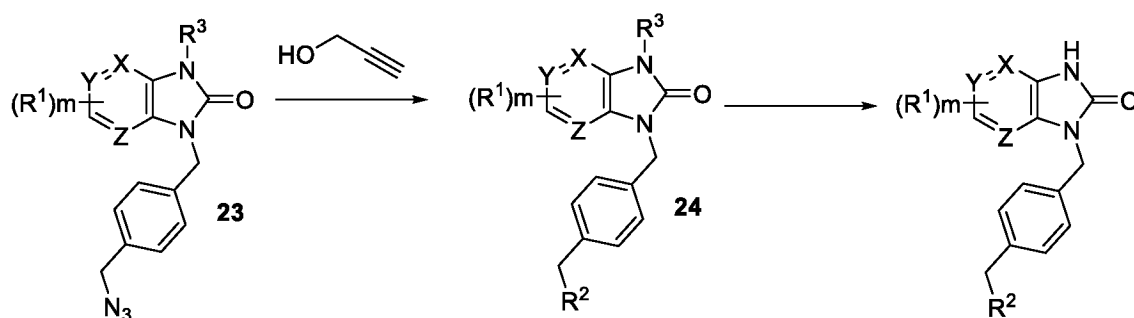


Схема 14

Определенные соединения формулы I синтезировали путем преобразования бороната 25 до соединения 26 в условиях катализируемой палладием реакции Сузуки. Соединение 26 преобразовывали до соединения 27 в условиях катализируемой палладием реакции циклопропанирования. Снятие защиты завершает синтез.

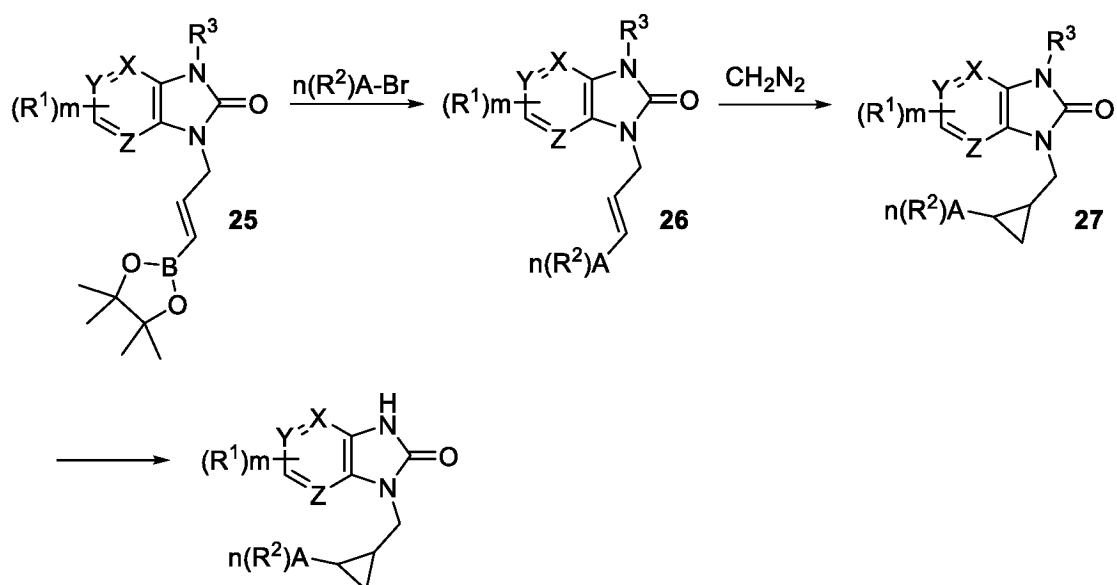


Схема 15

Определенные соединения формулы I синтезировали путем преобразования кислоты 28 до соединения 29 в присутствии трифосгена. Соединение 29 преобразовывали до соединения 30 в присутствии азид натрия. Перегруппировка Курциуса с последующей внутримолекулярной циклизацией завершает синтез.

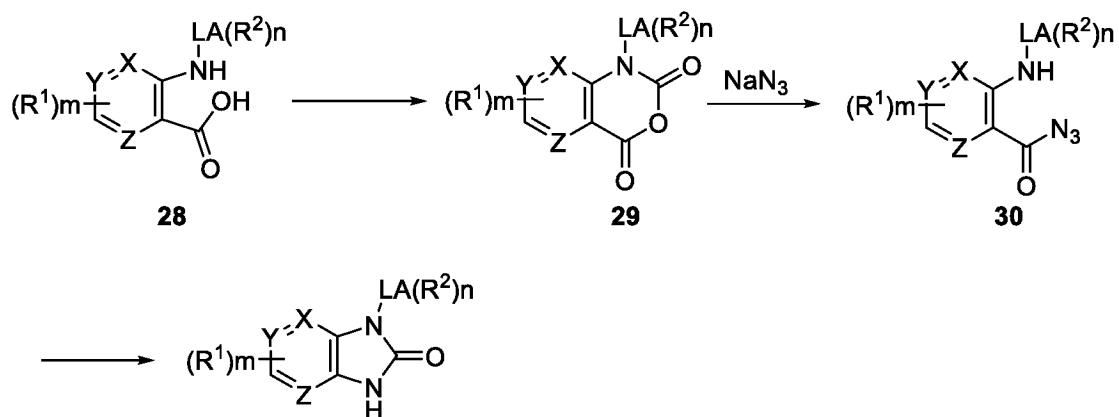


Схема 16

Определенные соединения формулы I синтезировали путем преобразования амина 31 до соединения 32 посредством алкилирования бензилгалогенидом. Соединение 32 преобразовывали до соединения 33 посредством алкилирования амином. Снятие защиты завершает синтез.

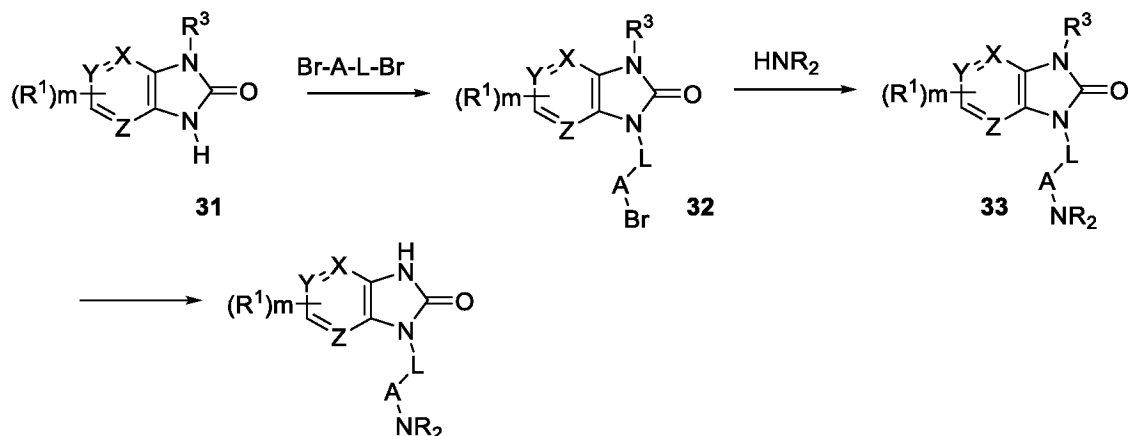


Схема 17

Определенные соединения формулы I синтезировали путем преобразования амина 34 до соединения 35 посредством алкилирования дийодоалкилсоединением. Соединение 35 преобразовывали до соединения 36 посредством алкилирования трифенилфосфином. Соединение 36 преобразовывали до соединения 37 посредством реакции Виттига. Соединение 37 преобразовывали до соединения 38 посредством снятия защиты. Катализируемая палладием реакция гидрирования завершает синтез.

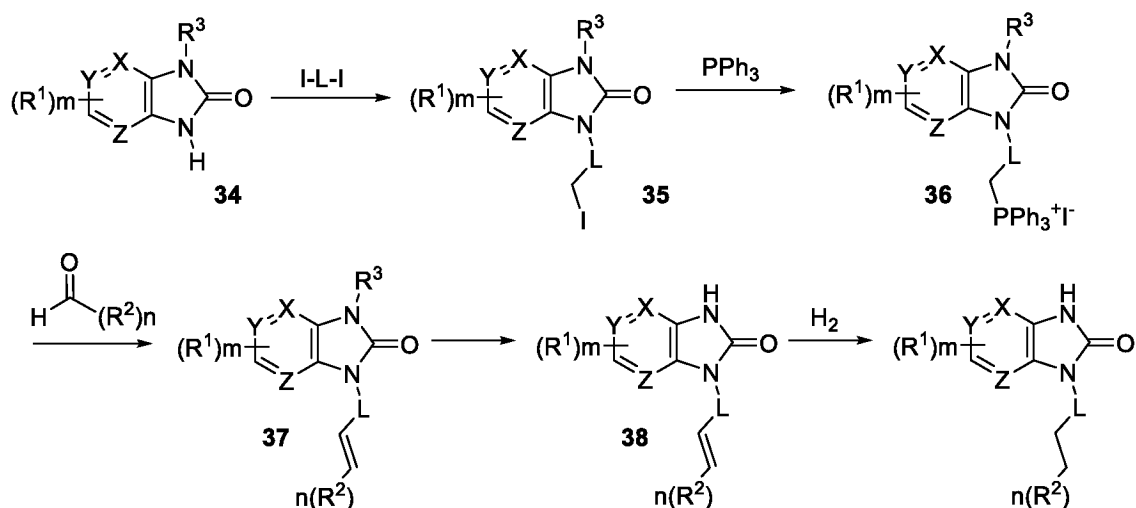
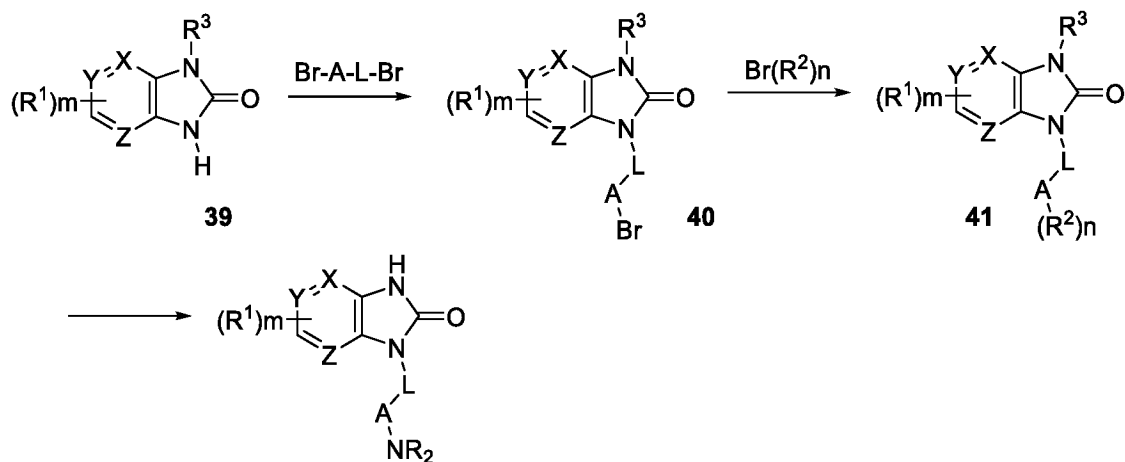


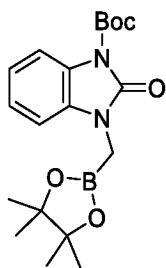
Схема 18

Определенные соединения формулы I синтезировали путем преобразования амина 39 до соединения 40 посредством алкилирования бензилгалогенидом. Соединение 40 преобразовывали до соединения 41 в реакции катализируемого никелем восстановительного сочетания. Снятие защиты завершает синтез.



Промежуточное соединение 1:

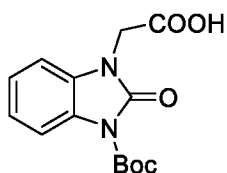
трет-бутил-2-оксо-3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



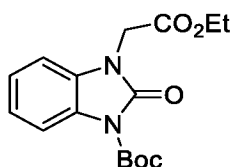
В круглодонную колбу добавляли *трет*-бутил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (194,0 г, 0,83 моль, 1 эквив.), THF (3,8 л) и NaH (36,40 г, 0,91 моль, 1,10 эквив.). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C. Затем при 0°C добавляли 2-(бромметил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (228,6 г, 1,08 моль), и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 30°C. Для гашения реакционной смеси добавляли воду, а затем экстрагировали смесь этилацетатом. Органические фазы концентрировали в условиях пониженного давления, а затем суспендировали с МТВЕ с получением твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,80 (дд, *J* = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,13 (дтд, *J* = 24,0, 7,7, 1,3 Гц, 2H), 6,87 (дд, *J* = 7,5, 1,4 Гц, 1H), 3,43 (с, 2H), 1,63 (с, 9H), 1,27 (с, 12H).

Промежуточное соединение 2:

2-(3-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)уксусная кислота

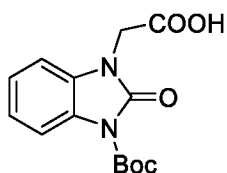


Стадия А: *трет*-бутил-3-(2-этокси-2-оксоэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



Во флакон емкостью 8 мл добавляли *трет*-бутил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (0,275 г, 1,174 ммоль) и карбонат калия (0,324 г, 2,348 ммоль), затем добавляли ацетонитрил (2 мл), а затем этилбромацетат (0,261 мл, 2,348 ммоль). Затем, реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 3 часов. Когда реакция была завершена, реакционную смесь упаривали в условиях пониженного давления, а затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексанов и этилацетата в качестве элюента. LC/MS (*m/z*): 265 (M+H)⁺ (наблюдали в виде утраты *t*Bu).

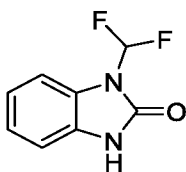
Стадия В: 2-(3-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)уксусная кислота



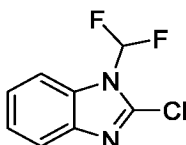
трет-Бутил-3-(2-этокси-2-оксоэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (340 мг, 1,061 ммоль) и гидроксид лития (50,8 мг, 2,123 ммоль) добавляли во флакон емкостью 20 мл. Затем, добавляли 1 мл смеси диоксана и воды (1:1), и перемешивали реакционную смесь в течение 1 час при комнатной температуре. Добавляли воду, и экстрагировали реакционную смесь этилацетатом. Водный слой затем подкисляли добавлением 1 М HCl, экстрагировали этилацетатом и объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали в условиях вакуума с получением целевого продукта, который использовали в полученном виде без дополнительной очистки. LC/MS (*m/z*): 237 (M+H)⁺ (наблюдали в виде утраты *t*Bu).

Промежуточное соединение 3:

1-(Дифторметил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он

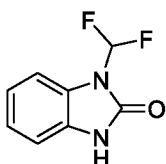


Стадия А: 2-хлор-1-(дифторметил)-1Н-бензо[d]имидазол



2-Хлор-1Н-бензо[d]имидазол (0,63 г, 4,13 ммоль) растворяли в ACN (10 мл), и добавляли при комнатной температуре диэтил(бромдифторметил)фосфонат (1,1 г, 4,12 ммоль) и фторид калия (0,48 г, 8,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Затем, растворитель удаляли в условиях пониженного давления, и растворяли остаток в воде (30 мл) и EtOAc (20 мл). Органический слой разделяли, водный слой повторно экстрагировали EtOAc (20 мл × 2), объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента. Остаток выделяли в виде твердого вещества. LCMS (ESI) *m/z*: 203 [M+H]⁺.

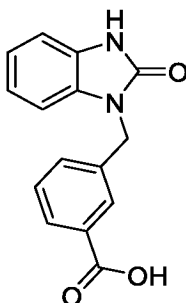
Стадия В: 1-(дифторметил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он



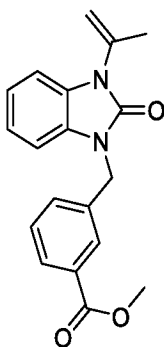
2-Хлор-1-(дифторметил)-1Н-бензо[d]имидазол (263 мг, 1,298 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (5 мл), и перемешивали смесь при 100°C в течение 1 часа. После этого смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. LCMS (ESI) *m/z*: 185 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 4:

3-((2-Оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензойная кислота

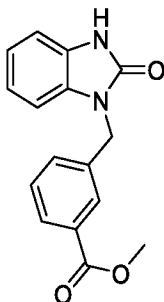


Стадия А: метил-3-((2-оксо-3-(проп-1-ен-2-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензоат



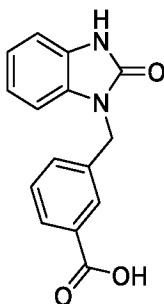
В круглодонную колбу емкостью 250 мл добавляли карбонат калия (3173 мг, 22,96 ммоль) и 1-(проп-1-ен-2-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он (2000 мг, 11,48 ммоль). В течение 5 минут порциями добавляли ацетонитрил (25 мл) и метил-3-(бромметил)бензоат (2630 мг, 11,48 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 15 часов. Затем, реакционную смесь фильтровали через CELITE и упаривали в условиях вакуума. LCMS (ESI) m/z : 323 $[M+H]^+$.

Стадия В: метил-3-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензоат



Метил-3-((2-оксо-3-(проп-1-ен-2-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензоат (3700 мг, 11,48 ммоль) растворяли в метаноле (25 мл). Добавляли воду (5 мл), и помещали реакционную смесь на баню со льдом. Затем, медленно добавляли хлористоводородную кислоту (4 М в диоксанах, 8,61 мл, 34,4 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли 6 М водн. HCl (1 мл), и нагревали реакционную смесь до 50°C в течение 2 часов. Затем, растворитель упаривали в условиях вакуума. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием гексанов и этилацетата в качестве элюента. LCMS (ESI) m/z : 283 $[M+H]^+$.

Стадия С: 3-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензойная кислота

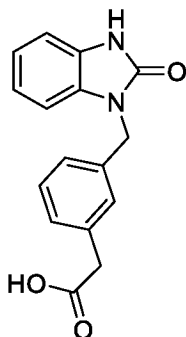


Метил-3-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензоат (1400 мг, 4,96 ммоль) добавляли во флакон емкостью 20 мл и растворяли в смеси THF:вода (3:1) (10 мл). В течение 5 минут порциями добавляли гидроксид лития (178 мг, 7,44 ммоль), и оставляли смесь перемешиваться в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь упаривали в условиях вакуума.

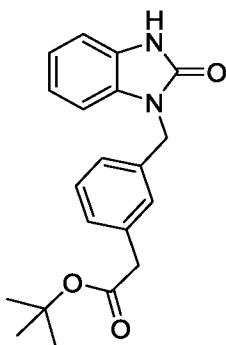
Добавляли 10 мл DCM, а затем 5 мл 0,5 М NaOH. Органические фазы удаляли, а затем подкисляли водный слой приблизительно до pH 2-3 добавлением 6 М HCl. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали DCM и использовали в полученном виде. LCMS (ESI) m/z : 269 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 5:

2-(3-((2-Оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)уксусная кислота

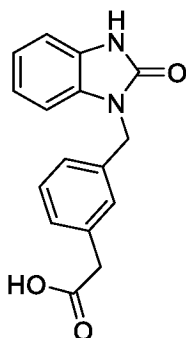


Стадия А: *трет*-бутил-2-(3-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетат



В атмосфере азота во флакон добавляли йодид меди (166 мг, 0,869 ммоль), L-гидроксипролин (228 мг, 1,739 ммоль), фосфат калия (1845 мг, 8,69 ммоль) и метил-(2-бромфенил)карбамат (1000 мг, 4,35 ммоль). Добавляли DMSO (11 мл), а затем *трет*-бутил-2-(3-(аминометил)фенил)ацетат (962 мг, 4,35 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, герметизировали и нагревали до 130°C. Спустя 18 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через CELITE, промывая этилацетатом. Объединенные органические фазы концентрировали в условиях пониженного давления, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием гексанов и этилацетата в качестве элюента. LCMS (ESI) m/z : 361 $[M+Na]^+$.

Стадия В: 2-(3-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)-уксусная кислота

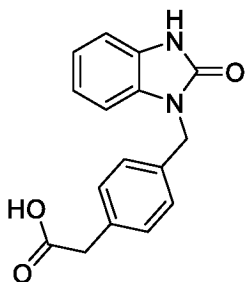


Во флакон добавляли *трет*-бутил-2-(3-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетат (451,4 мг, 1,334 ммоль), TFA (2,00 мл) и диоксан (2,00 мл). Флакон герметизировали, перемешивали и нагревали до 60°C в течение 24 часов. Добавляли DCM, смесь промывали солевым

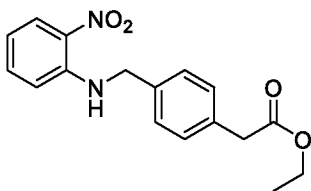
раствором, объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. LCMS (ESI) m/z : 283 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 6:

2-(4-((2-Оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)уксусная кислота

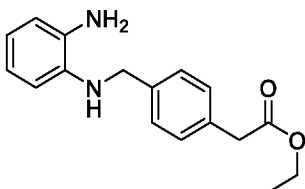


Стадия А: этил-2-(4-(((2-нитрофенил)амино)метил)фенил)ацетат



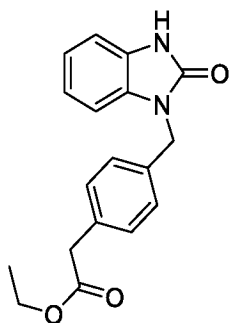
В круглодонную колбу емкостью 250 мл добавляли этил-2-(4-(аминометил)фенил)-ацетата гидрохлорид, а затем DMF (15 мл), и помещали смесь на водяную баню. В колбу добавляли карбонат калия (4,04 г, 29,3 ммоль), а затем по каплям добавляли 1-фтор-2-нитробензол (1,371 мл, 13 ммоль). Реакционную смесь фильтровали и упаривали в условиях вакуума с получением неочищенного вещества, которое переносили на следующую стадию. LCMS (ESI) m/z : 315 $[M+H]^+$.

Стадия В: этил-2-(4-(((2-аминофенил)амино)метил)фенил)ацетат



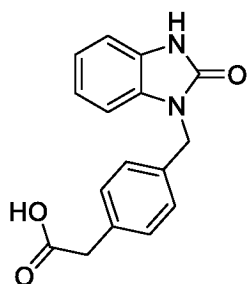
В круглодонную колбу емкостью 500 мл добавляли цинк (4,67 г, 71,5 ммоль), а затем 75 мл этанола. Смесь охлаждали до 0°C, и добавляли уксусную кислоту (4,09 мл, 71,5 ммоль). Спустя 5 минут, добавляли этил-2-(4-(((2-нитрофенил)амино)метил)фенил)ацетат (4,09 г, 13 ммоль) в 15 мл этанола, и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре в атмосфере азота. Спустя 1 час, дополнительно добавляли цинк (500 мг) вместе с 1 мл уксусной кислоты. Затем, реакционную смесь нагревали до 35°C в течение 5 часов, фильтровали через CELITE и упаривали в условиях вакуума. Продукт растворяли в этилацетате и промывали бикарбонатом натрия. Объединенные органические фазы затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали в условиях вакуума. Продукт переносили неочищенным на следующую стадию. LCMS (ESI) m/z : 285 $[M+H]^+$.

Стадия С: этил-2-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)-ацетат



Этил-2-(4-(((2-аминофенил)амино)метил)фенил)ацетат (3,5 г, 12,31 ммоль) растворяли в 25 мл DCM. Добавляли CDI (1,996 г, 12,31 ммоль) вместе с дополнительными 20 мл DCM, колбу помещали на водяную баню и перемешивали ее при комнатной температуре в течение ночи. Затем, реакционную смесь промывали 1 М HCl и соевым раствором. Органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали в условиях вакуума с получением целевого неочищенного вещества. Неочищенный остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием гексанов и этилацетата в качестве элюента. LCMS (ESI) m/z : 311 $[M+H]^+$.

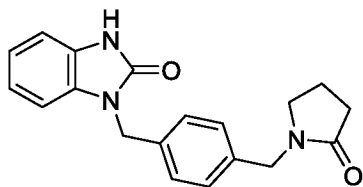
Стадия D: 2-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)-уксусная кислота



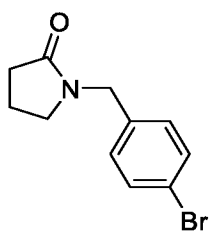
Во флакон добавляли этил-2-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетат (530 мг, 1,708 ммоль), NaOH (1708 мкл, 3,42 ммоль) и диоксан (3,4 мл). Флакон герметизировали и нагревали до 65°C в течение ночи. После этого, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в этилацетате и подкисляли до pH 1 добавлением 4 М HCl в диоксане. Растворители затем удаляли в условиях вакуума, и дополнительно сушили твердое вещество на лиофильной сушке с получением продукта. LCMS (ESI) m/z : 283 $[M+H]^+$.

Пример 1:

Получение 1-(4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-она

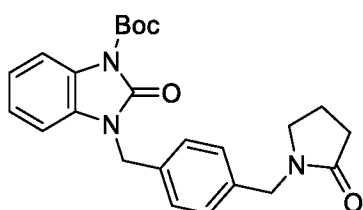


Стадия А: 1-(4-бромбензил)пирролидин-2-он



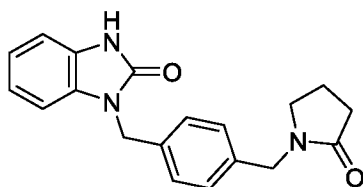
В круглодонную колбу емкостью 500 мл, оснащенную перемешивающим элементом, добавляли гидрид натрия (2,376 г, 59,4 ммоль) и продували азотом. Добавляли THF (80 мл), и охлаждали смесь до 0°C на бане со льдом. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. Медленно добавляли пирролидин-2-он (4,10 мл, 54 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. Медленно добавляли 1-бром-4-(бромметил)бензол (13,50 г, 54,0 ммоль) в виде раствора в THF (40 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 3 суток. Реакционную смесь медленно гасили добавлением воды, охлаждая при этом на водяной бане. Реакционную смесь добавляли в делительную воронку и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием метанола в дихлорметане в качестве элюента. LC/MS (m/z): 254 ($M+H$)⁺

Стадия В: *трет*-бутил-2-оксо-3-(4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



В круглодонную колбу емкостью 500 мл, оснащенную перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-2-оксо-3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (14,97 г, 40 ммоль) (Промежуточное соединение 1), 1-(4-бромбензил)пирролидин-2-он (10,67 г, 42,0 ммоль), карбонат цезия (39,1 г, 120 ммоль), APhos Pd G3 (0,635 г, 1,000 ммоль) и APhos Pd G4 (0,649 г, 1,000 ммоль). Колбу дважды вакуумировали и обратно заполняли азотом. Добавляли диоксан (180 мл) и воду (18 мл). Затем, реакционную смесь герметизировали и нагревали до 75°C в течение 15 часов. После завершения, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Затем, смесь трижды экстрагировали этилацетатом, органические фазы объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали на силикагеле с использованием метанола в дихлорметане в качестве элюента. LC/MS (m/z): 444 ($M+Na$)⁺

Стадия С: 1-(4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он

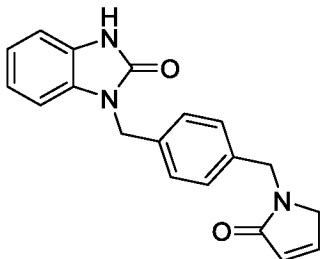


Во флакон емкостью 40 мл, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-2-оксо-3-(4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (7,72 г, 18,32 ммоль). Затем, во флакон добавляли муравьиную кислоту (14,05 мл, 366 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов (в качестве альтернативы, для данного снятия защиты также может использоваться TFA) и разбавляли водой. Затем, смесь трижды экстрагировали дихлорметаном, органические фазы объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали на силикагеле с использованием метанола в дихлорметане в качестве элюента. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,94 (с, 1H), 7,28 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,16

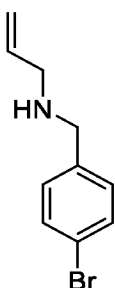
(д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,05 – 6,91 (м, 4H), 4,97 (с, 2H), 4,31 (с, 2H), 3,18 (т, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,25 (т, $J = 8,1$ Гц, 2H), 1,93 – 1,85 (м, 2H). LC/MS (m/z): 322 (M+H)⁺

Пример 2:

Получение 1-(4-((2-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она

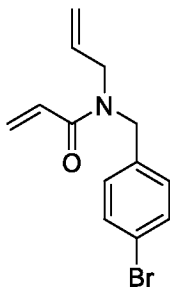


Стадия А: N-(4-бромбензил)проп-2-ен-1-амин



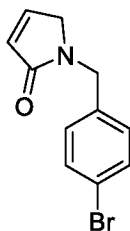
К смеси (4-бромфенил)метанамина (2 г, 10,75 ммоль) и Cs₂CO₃ (5,25 г, 16,12 ммоль) в DMF (15 мл) при 20°C добавляли 3-хлорпроп-1-ен (0,823 г, 10,75 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов. Спустя 12 часов, реакционную смесь сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. LC/MS (m/z): 228 (M+H)⁺.

Стадия В: N-аллил-N-(4-бромбензил)акриламид



Смесь N-(4-бромбензил)проп-2-ен-1-амина (800 мг, 3,54 ммоль), DIEA (1,236 мл, 7,08 ммоль) и акрилоилхлорида (0,288 мл, 3,54 ммоль) в DMF (15 мл) перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Спустя 12 часов, реакционную смесь экстрагировали водой (200 мл) и EtOAc (100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0-35% этилацетат/петролейный эфир со скоростью потока 40 мл/мин) с получением N-аллил-N-(4-бромбензил)акриламида. LC/MS (m/z): 280 (M+H)⁺.

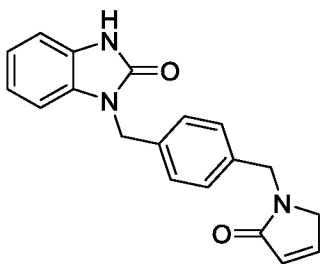
Стадия С: 1-(4-бромбензил)-1,5-дигидро-2Н-пиррол-2-он



Смесь

(1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден)дихлор-(фенилметилен)(трициклогексилфосфин)рутения (0,909 г, 1,071 ммоль) и N-аллил-N-(4-бромбензил)акриламида (2 г, 7,14 ммоль) в DCM (60 мл) вакуумировали и обратно заполняли N₂ (трижды). Смесь нагревали до 25°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, растворитель удаляли в условиях пониженного давления, и растворяли остаток в воде (10 мл) и EtOAc (10 мл). Органический слой разделяли, водную фазу повторно экстрагировали EtOAc (10 мл × 3), объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент [0~30]% этилацетат/петролейный эфир со скоростью потока 35 мл/мин) с получением 1-(4-бромбензил)-1,5-дигидро-2Н-пиррол-2-она. LC/MS (*m/z*): 254 (M+H)⁺.

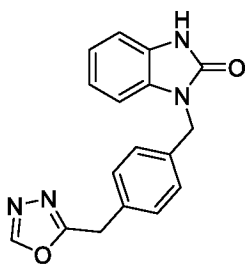
Стадия D: 1-(4-((2-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он



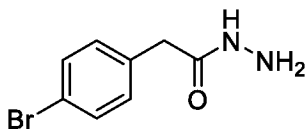
Смесь *трет*-бутил-2-оксо-3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил)-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (742 мг, 1,983 ммоль), K₃PO₄ (1052 мг, 4,96 ммоль), 1-(4-бромбензил)-1,5-дигидро-2Н-пиррол-2-она (500 мг, 1,983 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (129 мг, 0,198 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) вакуумировали и обратно заполняли N₂ (трижды). Смесь нагревали до 90°C в течение 12 часов. Спустя 12 часов, растворитель удаляли в условиях пониженного давления, и растворяли остаток в воде (10 мл) и EtOAc (10 мл). Органический слой разделяли, и повторно экстрагировали водный слой EtOAc (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Остаток очищали методом прямофазной хроматографии с использованием гептана (растворитель А) и этанола (растворитель В) в качестве подвижных фаз (градиент 0% - 5% растворителя В со скоростью потока 25 мл/мин в течение 9 минут) с получением 1-(4-((2-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-она. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ = 7,31 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,27 - 7,19 (м, 3H), 7,09 - 6,95 (м, 4H), 6,15 (ушир. д, J=5,9 Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 3,98 (с, 2H). LC/MS (*m/z*): 320 (M+H)⁺.

Пример 3:

Получение 1-(4-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она

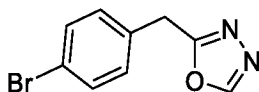


Стадия А: 2-(4-бромфенил)ацетогидразид



В круглодонную колбу в атмосфере азота добавляли этил-2-(4-бромфенил)ацетат (15,25 г, 62,7 ммоль) в этаноле (150 мл). Добавляли гидразин (35% в воде) (11,25 мл, 125 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи. Затем, реакционную смесь упаривали в условиях вакуума, осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили. LC/MS (m/z): 229 ($M+H$)⁺

Стадия В: 2-(4-бромбензил)-1,3,4-оксадиазол



В круглодонную колбу емкостью 500 мл добавляли Ts-OH (0,673 г, 3,54 ммоль) и 2-(4-бромфенил)ацетогидразид (8,1 г, 35,4 ммоль). Добавляли толуол (100 мл) и триэтоксиметан (14,72 мл, 88 ммоль), и нагревали реакционную смесь до 100°C в течение 2 часов с присоединенным обратным холодильником в атмосфере азота. Затем, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, упаривали в условиях вакуума, осуществляли нанесение сухого образца на картридж с силикагелем, и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента гексанов и этилацетата. LC/MS (m/z): 239 ($M+H$)⁺

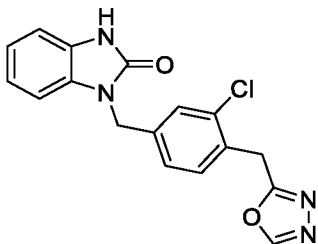
С использованием методик, изложенных на стадиях В-С в Примере 1, 2-(4-бромбензил)-1,3,4-оксадиазол преобразовывали далее на стадиях С и D до конечного 1-(4-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она.

Стадия С: *трет*-бутил-3-(4-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)бензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат. LC/MS (m/z): 429 ($M+Na$)⁺

Стадия D: 1-(4-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,94 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 7,31 – 7,22 (м, 4H), 7,03 – 6,90 (м, 4H), 4,97 (с, 2H), 4,25 (с, 2H). LC/MS (m/z): 306 ($M+H$)⁺

Пример 4:

Получение 1-(4-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-3-хлорбензил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-она



С использованием методик, изложенных на стадиях А-D в Примере 3, этил-2-(4-бром-2-хлорфенил)ацетат преобразовывали до конечного 1-(4-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-3-хлорбензил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-она.

Стадия А: 2-(4-бром-2-хлорфенил)ацетогидразид. LC/MS (m/z): 265 ($M+H$)⁺

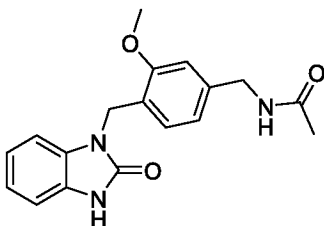
Стадия В: 2-(4-бром-2-хлорбензил)-1,3,4-оксадиазол. LC/MS (m/z): 275 ($M+H$)⁺

Стадия С: *трет*-бутил-3-(4-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-3-хлорбензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат. LC/MS (m/z): 341 ($M+H$)⁺ (наблюдали в виде утраты Вос)

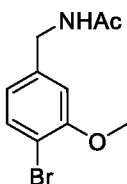
Стадия D: 1-(4-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-3-хлорбензил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,98 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 7,46 – 7,40 (м, 2H), 7,27 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,08 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,03 – 6,92 (м, 3H), 5,01 (с, 2H), 4,36 (с, 2H). LC/MS (m/z): 341 ($M+H$)⁺

Пример 5:

Получение N-(3-метокси-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)ацетамида



Стадия А: N-(4-бром-3-метоксибензил)ацетамид



В высушенную круглодонную колбу добавляли 4-бром-3-метоксибензонитрил (1 г, 4,72 ммоль) и уксусный ангидрид (0,667 мл, 7,07 ммоль) и растворяли в THF (20 мл) в атмосфере азота. Затем, в колбу добавляли никель Ренея (0,554 г, 4,72 ммоль). Смесь вакуумировали и обратно заполняли водородом (трижды). Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода (давление: 30 фунт./кв. дюйм) при 25°C в течение 12 часов. Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента. Вещество выделяли в виде твердого вещества. LCMS (ESI) m/z : 258 [$M+H$]⁺.

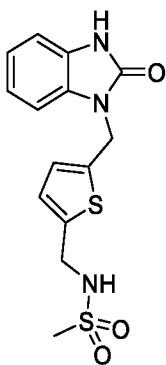
С использованием методик, изложенных на стадиях В-С в Примере 1, N-(4-бром-3-метоксибензил)ацетамид преобразовывали до конечного N-(3-метокси-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)ацетамида.

Стадия В: *трет*-бутил-3-(4-(ацетамидометил)-2-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат. LC/MS (m/z): 326 ($M+H$)⁺ (наблюдали в виде утраты Вос)

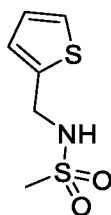
Стадия С: N-(3-метокси-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)ацетамид. ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-*d*₄) δ 7,10-7,05 (м, 1H), 7,05-7,00 (м, 1H), 7,00-6,90 (м, 4H), 6,78 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,31 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 1,97 (с, 3H). LCMS (ESI) m/z : 326 [$M+H$]⁺.

Пример 6:

Получение N-((5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)тиофен-2-ил)метил)метансульфонамида

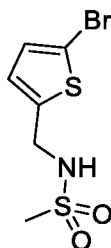


Стадия А: N-(тиофен-2-илметил)метансульфонамид



Тиофен-2-илметанамин (5,0 г, 44,2 ммоль) растворяли в DCM (50 мл). Добавляли пиридин (5,34 мл, 66,3 ммоль) а затем метансульфонилхлорид (6,05 г, 52,8 ммоль) при 0°C. После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 15 часов, реакционную смесь гасили добавлением 1 М раствора HCl (100 мл). Реакционную смесь экстрагировали DCM (50 мл $\times$ 2), промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента. ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,29 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 2,9$ Гц, 1H), 6,99 (дд, $J = 3,6, 5,0$ Гц, 1H), 4,80 (ушир. с, 1H), 4,53 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,88 (с, 3H).

Стадия В: N-((5-бромтиофен-2-ил)метил)метансульфонамид



N-(тиофен-2-илметил)метансульфонамид (1 г, 5,23 ммоль) растворяли в DCM (10 мл). При комнатной температуре добавляли N-бромсукцинимид (1,02 г, 5,73 ммоль), и перемешивали смесь в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора Na₂SO₃ (20 мл). Смесь экстрагировали DCM (50 мл $\times$ 2), объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток

очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,93 (д, $J = 3,5$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J = 3,9$ Гц, 1H), 4,83 (ушир. с, 1H), 4,44 (д, $J = 5,5$ Гц, 2H), 2,91 (с, 3H).

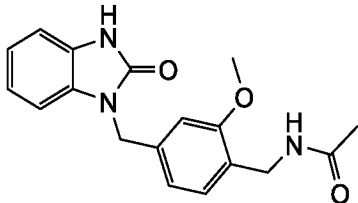
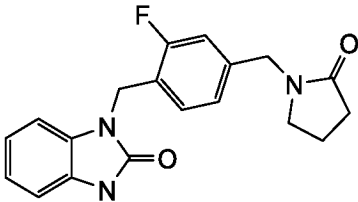
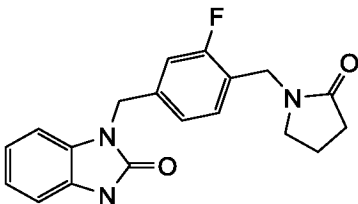
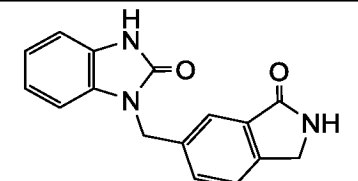
С использованием методик, изложенных на стадиях В-С в Примере 1, N-((5-бромтиофен-2-ил)метил)метансульфонамид преобразовывали далее на стадиях С-D до конечного N-((5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)тиофен-2-ил)метил)метансульфонамида.

Стадия С: *трет*-бутил-3-((5-(метилсульфонамидометил)тиофен-2-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат LCMS (ESI) m/z : 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (наблюдали в виде утраты Boc).

Стадия D: N-((5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)тиофен-2-ил)метил)метансульфонамид. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7,15-7,09 (м, 1H), 7,08-7,02 (м, 3H), 7,00 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J = 3,4$ Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,34 (с, 2H), 2,77 (с, 3H). LCMS (ESI) m/z : 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$

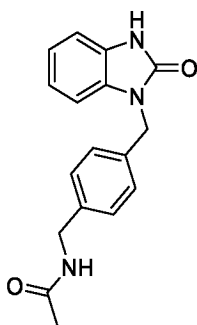
Примеры, представленные в Таблице 1, синтезировали в соответствии со способами, описанными в Примере 1, стадии В-С, с использованием соответствующих исходных арилбромидов.

Таблица 1

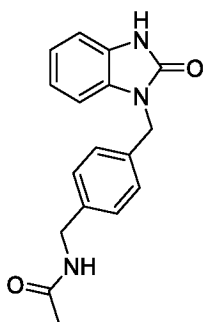
Пример №	Структура	Название	Точная масса $[\text{M}+\text{H}]^+$
Пример 7		N-({2-метокси-4-[(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил)метил]фенил}метил)ацетамид	326 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Пример 8		1-({2-фтор-4-[(2-оксопирролидин-1-ил)метил]фенил}метил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	340 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Пример 9		1-({3-фтор-4-[(2-оксопирролидин-1-ил)метил]фенил}метил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	340 $[\text{M}+\text{H}]^+$
Пример 10		1-[(3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)метил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	280 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 11:

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

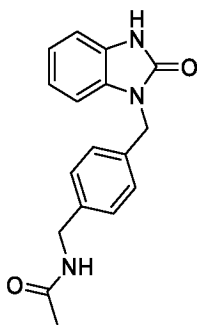


Стадия А: N-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)ацетамид



В круглодонную колбу, оснащенную перемешивающим элементом, добавляли N-(4-бромбензил)ацетамид (6,09 г, 26,7 ммоль), карбонат цезия (26,1 г, 80 ммоль), sPPhos Pd G2 (2,198 г, 2,67 ммоль) и *трет*-бутил-2-оксо-3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (10 г, 26,7 ммоль) (Промежуточное соединение 1). Смесь продували азотом в течение 5 минут. Спустя 5 минут, к смеси добавляли диоксан (81 мл) и воду (8,10 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 17 часов при перемешивании. Спустя 17 часов, смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления. Добавляли этилацетат, и промывали реакционную смесь водой. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное вещество растворяли в THF (40 мл), к раствору по каплям добавляли HCl (4 М в диоксане) (40 мл, 160 ммоль). Смесь нагревали до 45°C в течение 45 минут. Спустя 45 минут, полученное вещество фильтровали с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS (*m/z*): 296 (M+H)⁺.

Стадия В: N-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)ацетамид

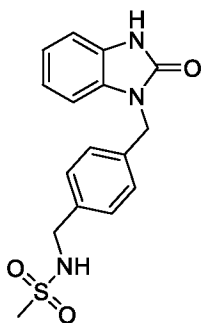


В круглодонную колбу добавляли N-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)ацетамид (17,7 г, 59,9 ммоль). В колбу добавляли ацетонитрил (144 мл) и воду (55,4 мл). К колбе подсоединяли холодильник, и нагревали колбу до 80°C в течение 30 минут. Спустя 30 минут, температура возрастала до 95°C, и перемешивание останавливали. Спустя 15 минут, добавляли ACN (36 мл)

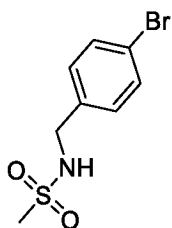
и воду (14 мл), и температура возрастала до 105°C. Спустя 1 час, смесь оставляли медленно охлаждаться до комнатной температуры при перемешивании в течение 16 часов. Спустя 16 часов, смесь фильтровали. Собранные твердые вещества промывали холодным ACN (охлажденным до 0°C на бане со льдом). Собранное твердое вещество сушили на лиофильной сушке в течение 16 часов с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS (m/z): 296 ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,94 (с, 1H), 8,28 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,32 – 7,16 (м, 4H), 7,05 – 6,87 (м, 4H), 4,96 (с, 2H), 4,18 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 1,83 (с, 3H).

Пример 12:

Получение N-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)метансульфонамида

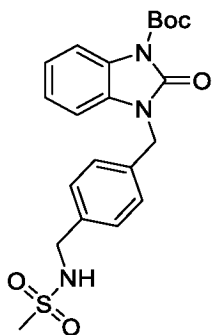


Стадия А: N-(4-бромбензил)метансульфонамид



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли (4-бромфенил)-метанамин (5 г, 26,9 ммоль), TEA (9,36 мл, 67,2 ммоль) и DCM (100 мл). При 20°C порциями добавляли метансульфоновый ангидрид (5,62 г, 32,2 ммоль), и перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Спустя 2 часа, добавляли воду (100 мл), и промывали реакционную смесь DCM (100 мл × 3). Полученные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) m/z : 286 [$M+Na$]⁺.

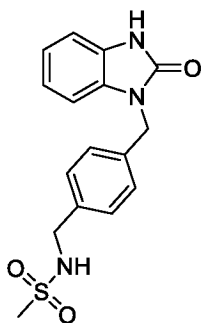
Стадия В: *трет*-бутил-3-(4-(метилсульфонамидометил)бензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



В колбу, оснащенную перемешивающим элементом, при 20°C добавляли *трет*-бутил-2-оксо-3-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (3,18 г, 8,50 ммоль), sSPhos Pd G2 (0,137 г, 0,167 ммоль), карбонат цезия (5,43 г, 16,66 ммоль), диоксан (30 мл) и

воду (3 мл). Реакционную смесь барботировали струей азота в течение 2 минут. Спустя 2 минуты, колбу герметизировали и нагревали до 80°C в течение 12 часов. Спустя 12 часов, реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и промывали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) m/z : 376 [M+H]⁺ (наблюдали в виде утраты *t*Bu).

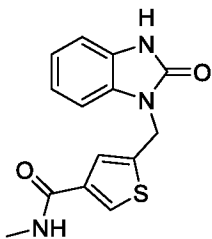
Стадия C: N-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)метансульфонамид



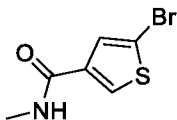
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-3-(4-(метилсульфонамидометил)бензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (3 г, 6,95 ммоль), TFA (2,68 мл, 34,8 ммоль) и DCM (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Спустя 2 часа, реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума. Полученное вещество растворяли в воде и CH₃CN, и сушили вещество на лиофильной сушке с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) m/z : 332 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, MeOH-*d*₄) δ 7,44-7,27 (м, 4H), 7,20-6,90 (м, 4H), 5,10 (с, 2H), 4,23 (с, 2H), 2,83 (с, 3H).

Пример 13:

Получение N-метил-5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)тиофен-3-карбоксамида



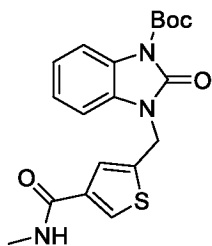
Стадия A: 5-бром-N-метилтиофен-3-карбоксамида



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 5-бромтиофен-3-карбоновую кислоту (100 мг, 0,483 ммоль), 1-метил-1H-имидазол (139 мг, 1,690 ммоль), метанамин (0,966 мл, 1,932 ммоль, 2 М в THF), N-(хлор(диметиламино)метил)-N-метилметанаминия гексафторфосфат (V) (163 мг, 0,580 ммоль) и DCM (3 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 20°C в течение 2 часов. Спустя 2 часа, реакционную смесь фильтровали. Собранный фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Это вещество очищали методом HPLC (подвижные фазы –

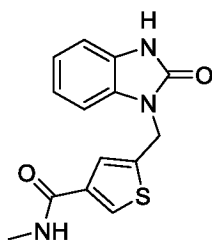
вода и ACN, модифицированные TFA) с получением указанного в заголовке соединения. MS (ESI) m/z : 222 $[M+H]^+$.

Стадия В: *трет*-бутил-3-((4-(метилкарбамоил)тиофен-2-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



С использованием методики, описанной в Примере 12, 5-бром-N-метилтиофен-3-карбоксаимид преобразовывали до указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) m/z : 288 $[M+H]^+$ (наблюдали в виде утраты *t*Bu).

Стадия С: N-метил-5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)тиофен-3-карбоксаимид



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-3-((4-(метилкарбамоил)тиофен-2-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (20 мг, 0,052 ммоль), TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и DCM (4 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2,2 часов. Спустя 2,2 часа, реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Это вещество очищали методом HPLC (элюируя смесью ацетонитрил/вода с TFA в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) m/z : 288 $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ 7,89 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,17-7,12 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 3H), 5,24 (с, 2H), 2,85 (с, 3H).

Примеры, представленные в Таблице 2, синтезировали в соответствии со способами, описанными в Примере 13, стадия В, с использованием соответствующих Br-содержащих исходных веществ.

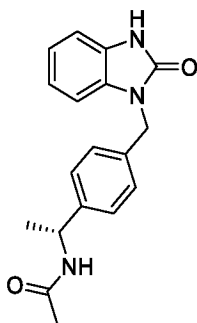
Таблица 2

Пример №	Структура	Название	Наблюдаемая масса $[M+H]^+$
Пример 14		N-циклопропил-5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)тиофен-2-карбоксаимид	314 $[M+H]^+$

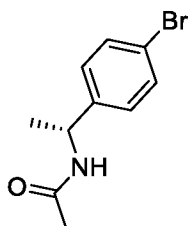
Пример 15:

Получение
(R)-N-(1-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)этил)ацетамида

(R)-N-(1-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-

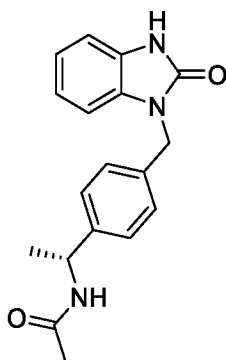


Стадия А: (R)-N-(1-(4-бромфенил)этил)ацетамид



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли (R)-1-(4-бромфенил)этан-1-амин (250 мг, 1,250 ммоль), ацетилхлорид (89 мкл, 1,250 ммоль) и DMA (1000 мкл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 18 часов. Спустя 18 часов, осуществляли нанесение сухого образца полученного вещества на силикагель. Полученное вещество наносили на 25 г колонку и элюировали 100% гексаны → 100% этилацетат/этанол. Целевой продукт элюировали, фракции собирали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS (m/z): 242 ($M+H$)⁺.

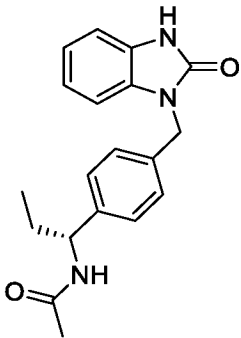
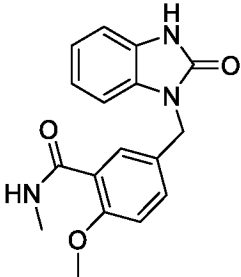
Стадия В: (R)-N-(1-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)этил)ацетамид



С использованием методики, описанной в Примере 12, и соответствующего бромида на стадии А, (R)-N-(1-(4-бромфенил)этил)ацетамид преобразовывали до указанного в заголовке соединения. LC/MS (m/z): 310 ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,93 (с, 1H), 8,21 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 – 7,18 (м, 4H), 7,04 – 7,00 (м, 1H), 7,00 – 6,91 (м, 3H), 4,95 (с, 2H), 4,83 (пент, J = 7,1 Гц, 1H), 1,79 (с, 3H), 1,27 (д, J = 7,0 Гц, 3H).

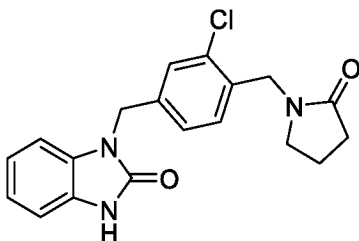
Примеры, представленные в Таблице 3, синтезировали в соответствии со способами, описанными в Примере 15, с использованием соответствующим образом замещенных исходных (4-бромфенил)метанаминов на стадии А, используя при этом условия, описанные выше, или стандартные условия амидного сочетания (например, NATU/DIEA).

Таблица 3

Пример №	Структура	Название	Наблюдаемая масса $[M+H]^+$
Пример 16		(R)-N-(1-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)пропил)ацетамид	324 $[M+H]^+$
Пример 17		2-метокси-N-метил-5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензамид	312 $[M+H]^+$

Пример 18:

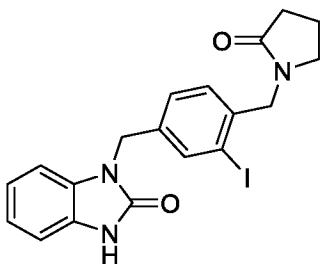
Получение 1-(3-хлор-4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она



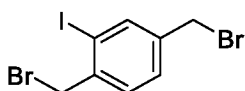
Во флакон емкостью 8 мл добавляли гидрид натрия (7,60 мг, 0,19 ммоль), 4-бром-1-(бромметил)-2-хлорбензол (48,3 мг, 0,17 ммоль) и пирролидин-2-он (15,19 мг, 0,179 ммоль), а затем добавляли DMA (0,75 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Полученный раствор переносили на следующую стадию. В отдельный флакон емкостью 8 мл добавляли 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин (4,56 мг, 0,017 ммоль), комплекс хлорида никеля (II) и диметилового эфира этиленгликоля (3,74 мг, 0,017 ммоль), $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ (1,717 мг, 1,700 мкмоль), 2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)уксусную кислоту (44,1 мг, 0,230 ммоль) и карбонат цезия (74,8 мг, 0,230 ммоль). Затем, добавляли 1 мл DMA, и добавляли полученную смесь к полученному выше алкилированному пирролидину, смесь герметизировали и продували аргоном в течение 2 минут, а затем перемешивали при воздействии светом синего LED в течение 18 часов. После этого, неочищенное вещество фильтровали и очищали методом HPLC (элюируя градиентом ацетонитрил/вода с NH_4OH в качестве модификатора). ^1H -ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,98 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,26 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,03 – 6,92 (м, 3H), 5,00 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 3,23 (т, $J = 6,9$ Гц, 2H), 2,28 (т, $J = 8,0$ Гц, 2H), 1,97 – 1,89 (м, 2H). LCMS (ESI) m/z : 356 $[M+H]^+$.

Пример 19:

Получение 1-(3-йод-4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она

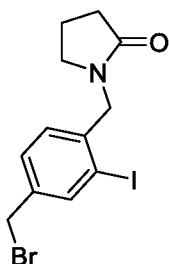


Стадия А: 1,4-бис(бромметил)-2-йодбензол



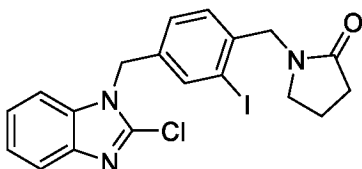
К смеси (2-йод-1,4-фенилен)диметанола (770 мг, 2,92 ммоль) и тетрабромидом углерода (2901 мг, 8,75 ммоль) в DCM (25 мл) при 25°C добавляли трифенилфосфин (2295 мг, 8,75 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Спустя 16 часов, смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 4 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0~20% этилацетат/петролейный эфир со скоростью потока 40 мл/мин) с получением 1,4-бис(бромметил)-2-йодбензола.

Стадия В: 1-(4-(бромметил)-2-йодбензил)пирролидин-2-он



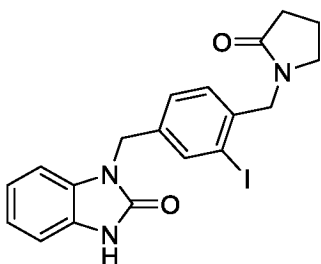
К перемешанному раствору пирролидин-2-она (0,264 мл, 3,46 ммоль) в DMF (25 мл) при 0°C добавляли NaH (111 мг, 2,77 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа. Спустя 0,5 часа, добавляли 1,4-бис(бромметил)-2-йодбензол (900 мг, 2,309 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Спустя 4 часа, добавляли насыщенный NH₄Cl (200 мл), и промывали вещество EtOAc (200 мл). Разделенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 40 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 45% этилацетат/петролейный эфир со скоростью потока 35 мл/мин) с получением 1-(4-(бромметил)-3-йодбензил)пирролидин-2-она, 1-(4-(бромметил)-2-йодбензил)пирролидин-2-она и 1-(4-(бромметил)-2-йодбензил)пирролидин-2-он-1-(4-(бромметил)-3-йодбензил)пирролидин-2-она. LCMS (ESI) *m/z*: 394 [M+H]⁺.

Стадия С: 1-(4-((2-хлор-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-2-йодбензил)пирролидин-2-он



К перемешанному раствору 2-хлор-1Н-бензо[d]имидазола (55,8 мг, 0,365 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C добавляли NaH (18,27 мг, 0,457 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа. Спустя 0,5 часа, добавляли 1-(4-(бромметил)-2-йодбензил)пирролидин-2-он (120 мг, 0,305 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3,5 часов. Спустя 3,5 часа, добавляли воду (20 мл). Полученное вещество промывали DCM (20 мл). Разделенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом HPLC (элюируя градиентом ацетонитрил/вода с NH₄HCO₃ в качестве модификатора) с получением 1-(4-((2-хлор-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-2-йодбензил)пирролидин-2-она. LCMS (ESI) *m/z*: 466 [M+H]⁺.

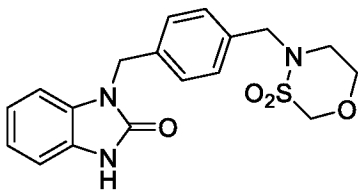
Стадия D: 1-(3-йод-4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он



Смесь 1-(4-((2-хлор-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-2-йодбензил)пирролидин-2-она (105 мг, 0,225 ммоль) в AcOH (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Спустя 6 часов, растворитель фильтровали, и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли толуолом (10 мл) и концентрировали в условиях пониженного давления (дважды) с получением 1-(3-йод-4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-она. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 10,98 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,29 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,11 - 7,03 (м, 2H), 7,01 - 6,93 (м, 3H), 4,96 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,22 (т, J=7,0 Гц, 2H), 2,28 (т, J=8,0 Гц, 2H), 1,99 - 1,98 (м, 1H), 1,99 - 1,89 (м, 1H). LCMS (ESI) *m/z*: 448 [M+H]⁺.

Пример 20:

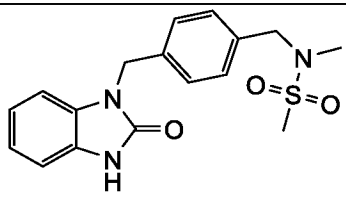
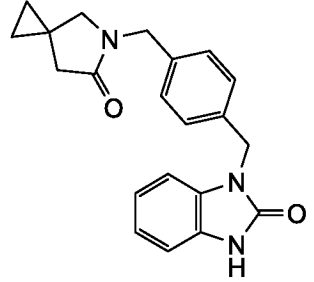
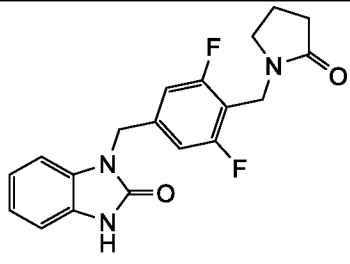
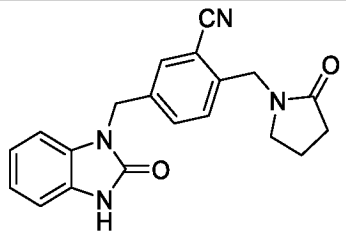
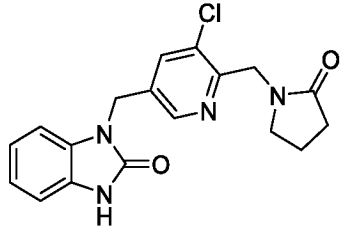
Получение 1-(4-((3,3-диоксидо-1,3,4-оксатиазинан-4-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-она



С использованием методик, изложенных в Примере 18, 1-бром-4-(бромметил)бензол и 1,3,4-оксатиазинан-3,3-диоксид преобразовывали до конечного 1-(4-((3,3-диоксидо-1,3,4-оксатиазинан-4-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-она. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,94 (с, 1H), 7,34 - 7,28 (м, 4H), 7,04 - 6,91 (м, 4H), 4,99 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,81 - 3,76 (м, 2H), 3,31 - 3,28 (м, 2H). LCMS (ESI) *m/z*: 374 [M+H]⁺.

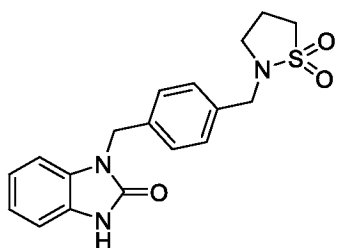
Примеры, представленные в Таблице 4, синтезировали в соответствии со способами, описанными в Примере 18, с использованием соответствующих исходных арилбромидов; в качестве альтернативы, это может быть осуществлено последовательно с колоночной хроматографией после формирования целевого арилбромида.

Таблица 4

Пример №	Структура	Название	Точная масса [M+H] ⁺
Пример 21		N-метил-N-((4-[(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил)метил]фенил)-метил)метансульфонамид	346 [M+H] ⁺
Пример 22		1-((4-[(6-оксо-5-azaspiro[2,4]heptan-5-ил)метил]фенил)метил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	348 [M+H] ⁺
Пример 23		1-((3,5-дифтор-4-[(2-оксопирролидин-1-ил)метил]фенил)метил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	358 [M+H] ⁺
Пример 24		5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензонитрил	347 [M+H] ⁺
Пример 25		1-((5-хлор-6-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он	357 [M+H] ⁺

Пример 26:

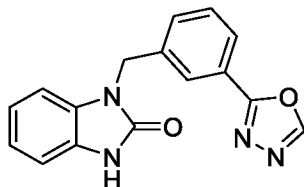
Получение 1-(4-((1,1-диоксидаизотиазолидин-2-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она



Во флакон емкостью 8 мл, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин (3,75 мг, 0,014 ммоль), комплекс хлорида никеля (II) и диметилового эфира этиленгликоля (3,07 мг, 0,014 ммоль), $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ (0,940 мг, 0,930 мкмоль), 2-(3-(*трет*-бутоксикарбонил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)уксусную кислоту (0,037 г, 0,126 ммоль) (Промежуточное соединение 2), 2-(4-бромбензил)изотиазолидин-1,1-диоксид (0,027 г, 0,093 ммоль) и карбонат цезия (0,041 г, 0,13 ммоль). Затем, добавляли 1 мл DMA, реакционную смесь продували аргоном в течение 2 минут, а затем герметизировали. Затем, реакционную смесь помещали в фотореактор и облучали светом синего LED в течение 4 часов, фильтровали, упаривали в условиях пониженного давления, затем добавляли 2 мл смеси DCM:TFA (1:1), и перемешивали реакционную смесь в течение 3 часов. Реакционную смесь упаривали в условиях пониженного давления и очищали методом HPLC (элюируя смесью ацетонитрил/вода с TFA в качестве модификатора). Выделяли в виде твердого вещества. ^1H -ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,94 (с, 1H), 7,32 – 7,26 (м, 4H), 7,05 – 6,90 (м, 4H), 4,98 (с, 2H), 4,03 (с, 2H), 3,24 – 3,19 (м, 2H), 3,03 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,21 – 2,14 (м, 2H). LCMS (ESI) m/z : 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$. (В качестве альтернативы, в качестве основания может использоваться 2-*трет*-бутил-1,1,3,3-тетраметилгуанидин).

Пример 27:

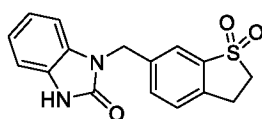
Получение 1-(3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она



Во флакон емкостью 8 мл, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин (7,16 мг, 0,027 ммоль), комплекс хлорида никеля (II) и диметилового эфира этиленгликоля (5,86 мг, 0,027 ммоль), $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ (1,795 мг, 1,777 мкмоль), 2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)уксусную кислоту (0,046 г, 0,240 ммоль), 2-(3-бромфенил)-1,3,4-оксадиазол (0,0400 г, 0,178 ммоль) и карбонат цезия (0,078 г, 0,24 ммоль). Затем, добавляли 1,5 мл DMA, реакционный сосуд продували аргоном в течение 2 минут, а затем герметизировали. Затем, реакционную смесь облучали светом синего LED в течение 18 часов. После этого, реакционную смесь упаривали в условиях пониженного давления, а затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексанов и смеси EtOAc:EtOH (3:1) в качестве элюента. ^1H -ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,01 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,95 – 7,90 (м, 1H), 7,60 – 7,56 (м, 2H), 7,09 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,04 – 6,94 (м, 3H), 5,13 (с, 2H). LCMS (ESI) m/z : 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$. (В качестве альтернативы, в указанных методиках в качестве основания также может использоваться 2-*трет*-бутил-1,1,3,3-тетраметил-гуанидин, и он может быть очищен методом HPLC, элюируя смесью ацетонитрил/вода с TFA в качестве модификатора).

Пример 28:

Получение 1-((1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[b]тиофен-6-ил)метил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она

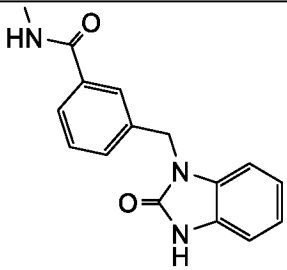
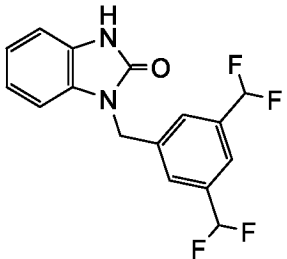
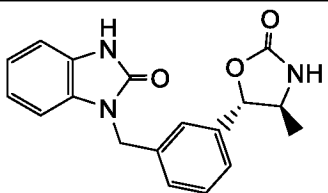
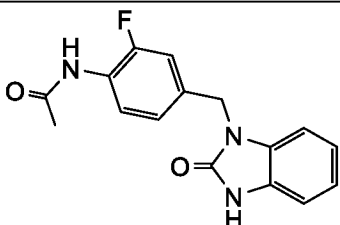
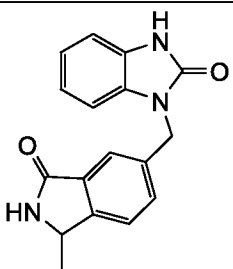
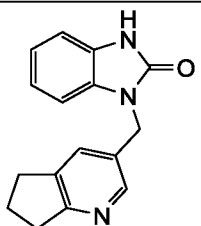


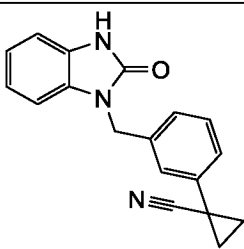
С использованием методики, изложенной в Примере 27, 6-бром-2,3-дигидробензо[b]тиофен-1,1-диоксид преобразовывали до 1-((1,1-диоксидо-2,3-дигидробензо[b]тиофен-6-ил)метил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она. ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,01 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,61 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,50

(д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,15 – 7,07 (м, 1H), 7,04 – 6,91 (м, 3H), 5,11 (с, 2H), 3,58 (т, $J = 6,9$ Гц, 2H), 3,32 – 3,26 (м, 2H). LCMS (ESI) m/z : 315 $[M+H]^+$.

Примеры, представленные в Таблице 5, синтезировали в соответствии со способами, описанными в Примере 27, с использованием соответствующих исходных арилбромидов.

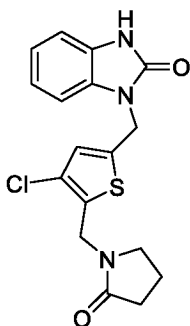
Таблица 5

Пример №	Структура	Название	Точная масса $[M+H]^+$
Пример 29		N-метил-3-[(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил)метил]бензамид	282 $[M+H]^+$
Пример 30		1-{[3,5-бис(дифторметил)фенил]метил}-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	325 $[M+H]^+$
Пример 31		1-{[3-[(4S,5S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолидин-5-ил]фенил]метил}-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	324 $[M+H]^+$
Пример 32		N-{2-фтор-4-[(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил)метил]фенил}ацетамид	300 $[M+H]^+$
Пример 33		1-[(1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)метил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	294 $[M+H]^+$
Пример 34		1-[(6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-3-ил)метил]-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	266 $[M+H]^+$

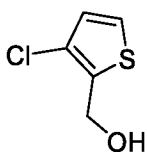
Пример №	Структура	Название	Точная масса [M+H] ⁺
Пример 35		1-{3-[(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил)метил]фенил}циклопропан-1-карбонитрил	290 [M+H] ⁺

Пример 36:

Получение 1-((4-хлор-5-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)тиофен-2-ил)метил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она

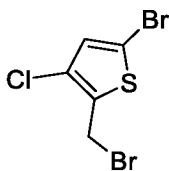


Стадия А: (3-хлортиофен-2-ил)метанол



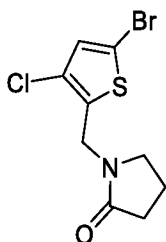
К смеси 3-хлортиофен-2-карбоновой кислоты (1 г, 6,15 ммоль) в 20 мл THF в атмосфере азота при 25°C добавляли LiAlH₄ (0,350 г, 9,23 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 20 мл насыщенного NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом (15 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента. ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,25 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 5,3 Гц, 1H), 4,81 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 2,03 (т, J = 6,2 Гц, 1H).

Стадия В: 5-бром-2-(бромметил)-3-хлортиофен



К смеси (3-хлортиофен-2-ил)метанола (800 мг, 5,38 ммоль) в AcOH (10 мл) добавляли бром (0,416 мл, 8,07 ммоль), и перемешивали смесь при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением солевого раствора (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием петролейного эфира в качестве элюента. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,86 (с, 1H), 4,58 (с, 2H).

Стадия С: 1-((5-бром-3-хлортиофен-2-ил)метил)пирролидин-2-он



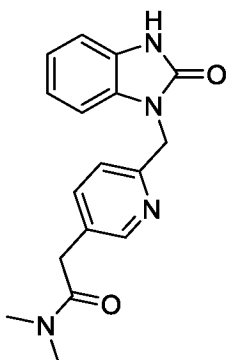
К раствору пирролидин-2-она (200 мг, 2,350 ммоль) в THF (10 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли NaH (188 мг, 4,70 ммоль, 60% в масле). После перемешивания в течение 20 мин при 0°C, к смеси добавляли раствор 5-бром-2-(бромметил)-3-хлортиофена (546 мг, 1,880 ммоль) в THF (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл $\times$ 3). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента. ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,86 (с, 1H), 4,54 (с, 2H), 3,37 (т, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,39 (т, $J = 8,1$ Гц, 2H), 2,05-2,00 (м, 2H).

С использованием методики, изложенной в Примере 27, 1-((5-бром-3-хлортиофен-2-ил)метил)пирролидин-2-он преобразовывали до конечного 1-((4-хлор-5-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)тиофен-2-ил)метил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она.

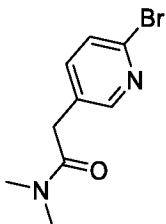
Стадия D: 1-((4-хлор-5-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)тиофен-2-ил)метил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7,15-7,10 (м, 1H), 7,08-7,06 (м, 3H), 6,99 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,35 (т, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,38-2,30 (м, 2H), 2,04-1,92 (м, 2H). LCMS (ESI) m/z : 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 37:

Получение N,N-диметил-2-(6-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)ацетамида



Стадия А: 2-(6-бромпиридин-3-ил)-N,N-диметилацетамид



Диметиламина гидрохлорид (75 мг, 0,926 ммоль), 2-(6-бромпиридин-3-ил)уксусную кислоту (100 мг, 0,463 ммоль), НАТУ (264 мг, 0,694 ммоль) и ТЕА (0,18 мл, 1,291 ммоль) растворяли в DMF (2,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали и

непосредственно очищали методом HPLC (элюируя смесью ацетонитрил/вода с TFA в качестве модификатора).

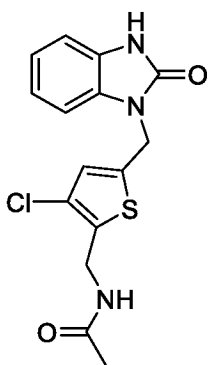
LCMS (ESI) m/z : 245 $[M+H]^+$

С использованием методики, изложенной в Примере 27, 2-(6-бромпиридин-3-ил)-N,N-диметилацетамид преобразовывали до конечного N,N-диметил-2-(6-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)ацетамида.

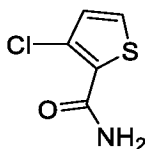
Стадия В: N,N-диметил-2-(6-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)ацетамид. ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8,53 (ушир. с, 1H), 8,01-7,99 (м, 1H), 7,51 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,14-7,07 (м, 2H), 7,05-7,00 (м, 2H), 5,32 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,14 (с, 3H), 2,95 (с, 3H). LCMS (ESI) m/z : 311 $[M+H]^+$.

Пример 38:

Получение N-((3-хлор-5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)тиофен-2-ил)метил)ацетамида

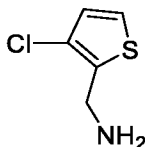


Стадия А: 3-хлортиофен-2-карбоксаимид



К раствору 3-хлортиофен-2-карбоновой кислоты (2 г, 12,3 ммоль), TEA (5,1 мл, 36,9 ммоль) и EDCI (2,8 г, 14,8 ммоль) в DMF (50 мл) при комнатной температуре добавляли НОВТ (1,9 г, 12,3 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение 0,5 часа. Затем, добавляли NH_4Cl (2,0 г, 36,9 ммоль), и перемешивали реакционную смесь дополнительно в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением H_2O (150 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл $\times$ 3). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием петролейного эфира и этилацетата в качестве элюента. Выделяли в виде твердого вещества. LCMS (ESI) m/z 162 $[M+H]^+$.

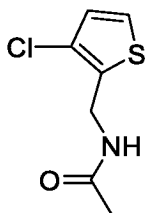
Стадия В: (3-хлортиофен-2-ил)метанамин



К смеси 3-хлортиофен-2-карбоксамида (400 мг, 2,5 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли LiAlH_4 (188 мг, 4,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Затем, для гашения реакционной смеси добавляли 0,5 мл воды и 5 г Na_2SO_4 . Смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в

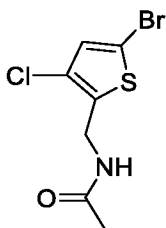
условиях пониженного давления с получением продукта, который не подвергали дополнительной очистке. LCMS (ESI) m/z 148 $[M+H]^+$.

Стадия C: N-((3-хлортиофен-2-ил)метил)ацетамид



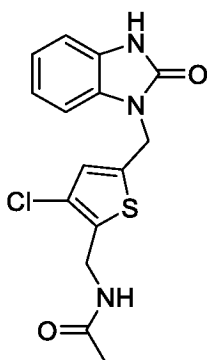
К смеси (3-хлортиофен-2-ил)метанамина (150 мг, 1,0 ммоль) и TEA (0,3 мл, 2,0 ммоль) в DCM (3 мл) при 0°C добавляли уксусный ангидрид (207 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного NH_4Cl (15 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл $\times$ 3). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием петролейного эфира в качестве элюента. LCMS (ESI) m/z 190 $[M+H]^+$.

Стадия D: N-((5-бром-3-хлортиофен-2-ил)метил)ацетамид



К смеси N-((3-хлортиофен-2-ил)метил)ацетамида (80 мг, 0,4 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли N-бромсукцинимид (90 мг, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 часов. Для гашения реакционной смеси добавляли 4 мл насыщенного $NaHCO_3$. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (15 мл $\times$ 3). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием петролейного эфира в качестве элюента. LCMS (ESI) m/z 270 $[M+H]^+$.

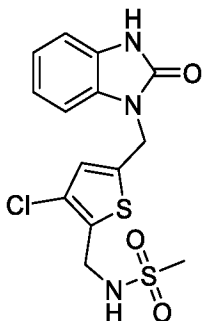
Стадия E: N-((3-хлор-5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид



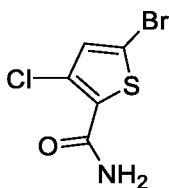
С использованием методики, изложенной в Примере 27, N-((5-бром-3-хлортиофен-2-ил)метил)ацетамид преобразовывали до указанного в заголовке соединения. 1H -ЯМР (500 МГц, $MeOH-d_4$) δ 7,17-7,13 (м, 1H), 7,11-7,07 (м, 3H), 6,99 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 1,93 (с, 3H). LCMS (ESI) m/z 336 $[M+H]^+$.

Пример 39:

N-((3-хлор-5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)тиофен-2-ил)метил)метансульфонамид

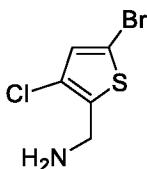


Стадия А: 5-бром-3-хлортиофен-2-карбоксамид



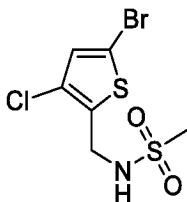
К раствору 5-бром-3-хлортиофен-2-карбоновой кислоты (500 мг, 2,070 ммоль), TEA (0,866 мл, 6,21 ммоль) и EDC (476 мг, 2,485 ммоль) в DMF (3 мл) при 20°C добавляли НОВТ (317 мг, 2,070 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 0,5 ч. Спустя 0,5 часа, добавляли NH_4Cl (554 мг, 10,35 ммоль), и перемешивали смесь в течение 12 часов. Спустя 12 часов, добавляли воду (30 мл), и промывали смесь EtOAc (25 мл $\times$ 3). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием петролейного эфира и этилацетата в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) m/z 283 $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$.

Стадия В: (5-бром-3-хлортиофен-2-ил)метанамин



К перемешанному раствору 5-бром-3-хлортиофен-2-карбоксамид (200 мг, 0,832 ммоль) в THF (5 мл) добавляли $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (5 мл, 5,00 ммоль, 1 М в THF). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, к смеси добавляли MeOH (2 мл), и концентрировали реакционную смесь в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) m/z : 211 $[\text{M}+\text{H}-\text{NH}_2]^+$.

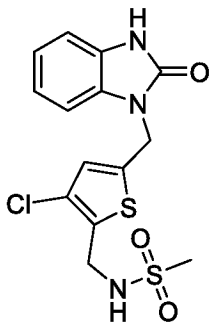
Стадия D: N-((5-бром-3-хлортиофен-2-ил)метил)метансульфонамид



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли (5-бром-3-хлортиофен-2-ил)метанамин (200 мг, 0,883 ммоль), TEA (0,369 мл, 2,65 ммоль) и DCM (3 мл). Добавляли метансульфонилхлорид (0,138 мл, 1,766 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 2

часов. Спустя 2 часа, добавляли насыщенный NH_4Cl (15 мл), и промывали смесь EtOAc (15 мл $\times$ 3). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием петролейного эфира и этилацетата в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,89 (с, 1H), 5,06 (ушир. с, 1H), 4,41 (с, 2H), 2,95 (с, 3H).

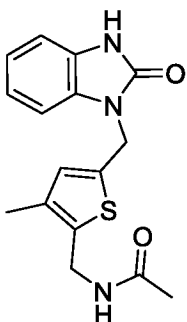
Стадия Е: N-((3-хлор-5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)тиофен-2-ил)метил)метансульфонамид



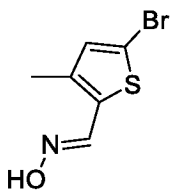
С использованием методики, описанной в Примере 27, N-((5-бром-3-хлортиофен-2-ил)метил)метансульфонамид преобразовывали до указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) m/z : 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,97 (с, 1H), 7,68 (т, $J = 6,3$ Гц, 1H), 7,22-7,17 (м, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,03-6,95 (м, 3H), 5,11 (с, 2H), 4,19 (д, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,88 (с, 3H).

Пример 40:

N-((3-метил-5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид



Стадия А: (Е)-5-бром-3-метилтиофен-2-карбальдегида оксим



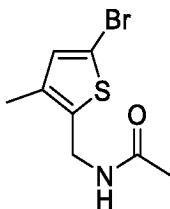
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 5-бром-3-метилтиофен-2-карбальдегид (100 мг, 0,488 ммоль) и EtOH (5 мл). Добавляли гидроксилamina гидрохлорид (65 мг, 0,935 ммоль) и ацетат натрия (88 мг, 1,073 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 30°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, смесь разбавляли водой (30 мл) и промывали этилацетатом (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои собирали, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Собранный фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной TLC (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) m/z : 220 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: (5-бром-3-метилтиофен-2-ил)метанамин



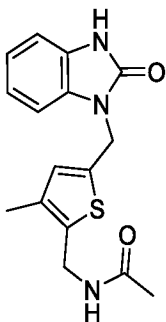
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли (*E*)-5-бром-3-метилтиофен-2-карбальдегида оксим (90 мг, 0,409 ммоль) и AcOH (1 мл). Добавляли цинк (107 мг, 1,636 ммоль), флакон герметизировали и нагревали до 70°C в течение 30 минут. Спустя 30 минут, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли водн. HCl (5 мл, 2 М), и промывали смесь этилацетатом (5 мл × 2). Объединенную водную фазу подщелачивали добавлением водн. NaOH (5 мл, 4 М) и промывали этилацетатом (10 мл × 3). Полученные органические слои собирали, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) *m/z* 206 [M+H]⁺.

Стадия С: N-((5-бром-3-метилтиофен-2-ил)метил)ацетамид



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли (5-бром-3-метилтиофен-2-ил)метанамин (70 мг, 0,340 ммоль) в DCM (1,5 мл). Добавляли TEA (0,104 мл, 0,747 ммоль), DMAP (4 мг, 0,033 ммоль) и уксусный ангидрид (42 мг, 0,411 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 15°C (комнатная температура) в течение 16 часов. Спустя 16 часов, смесь разбавляли водой (5 мл), экстрагировали этилацетатом (5 мл × 3), органические слои собирали, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Собранный фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом препаративной TLC (петролейный эфир/этилацетат = 2/1) с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) *m/z* 248 [M+H]⁺.

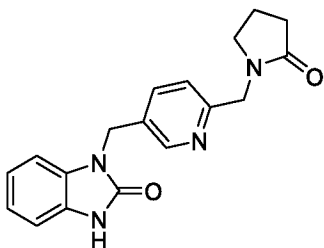
Стадия D: N-((3-метил-5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)тиофен-2-ил)метил)ацетамид



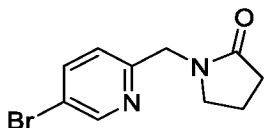
С использованием методики, описанной в Примере 27, N-((5-бром-3-метилтиофен-2-ил)метил)ацетамид преобразовывали до указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) *m/z*: 316 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, MeOH-*d*₄) δ 7,18-7,11 (м, 1H), 7,09-7,05 (м, 3H), 6,86 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,94-1,86 (м, 3H).

Пример 41:

Получение 1-((6-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-она

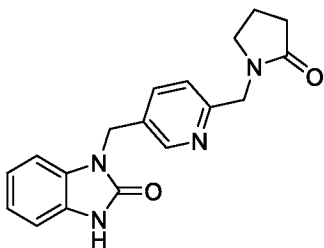


Стадия А: 1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)пирролидин-2-он



Пирролидин-2-он (68,1 мкл, 0,89 ммоль) растворяли в 1,5 мл THF при 0°C, и добавляли гидрид натрия (40,6 мг, 1,016 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем добавляли раствор 5-бром-2-(бромметил)пиридина (150 мг, 0,59 ммоль) в 1,5 мл THF, а затем оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем, реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH₄Cl и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием гексанов и EtOAc:EtOH (3:1) в качестве элюента. LCMS (ESI) *m/z* 257 [M+H]⁺.

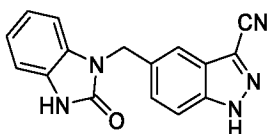
Стадия В: 1-((6-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он



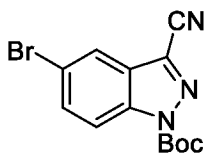
С использованием методики, изложенной в Примере 27, 1-((5-бромпиридин-2-ил)метил)пирролидин-2-он преобразовывали до указанного в заголовке соединения. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,01 (с, 1H), 8,61 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,82 (дд, *J* = 8,1, 2,1 Гц, 1H), 7,33 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,14 (дт, *J* = 6,3, 3,4 Гц, 1H), 7,02-6,90 (м, 4H), 5,07 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,32 (т, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,28 (т, *J* = 8,1 Гц, 2H), 1,95 (пент, *J* = 7,5 Гц, 2H). LCMS (ESI) *m/z* 323 [M+H]⁺.

Пример 42:

Получение 5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-1H-индазол-3-карбонитрила

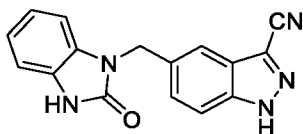


Стадия А: *tert*-бутил-5-бром-3-циано-1H-индазол-1-карбоксилат



5-Бром-1H-индазол-3-карбонитрил (2 г, 9,01 ммоль) и ди-*tert*-бутилдикарбонат (3,14 мл, 13,51 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл), а затем добавляли DMAP (0,055 г, 0,45 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов. Растворители выпаривали. К остатку добавляли гексаны (30 мл), и энергично перемешивали смесь в течение 10 минут. Твердые вещества собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) m/z 344 $[M+Na]^+$.

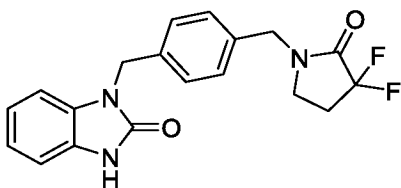
Стадия В: 5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-1H-индазол-3-карбонитрил



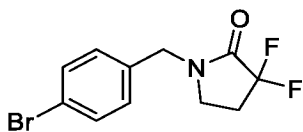
С использованием методики, изложенной в Примере 27, *tert*-бутил-5-бром-3-циано-1H-индазол-1-карбоксилат преобразовывали до указанного в заголовке соединения. 1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,99 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,74 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J = 8,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,18 – 7,08 (м, 1H), 7,06 – 6,89 (м, 3H), 5,16 (с, 2H). LCMS (ESI) m/z 290 $[M+H]^+$.

Пример 43:

Получение 1-(4-((3,3-дифтор-2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она

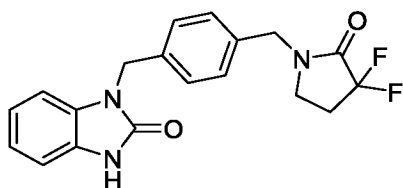


Стадия А: 1-(4-бромбензил)-3,3-дифторпирролидин-2-он



К раствору 3,3-дифторпирролидин-2-она (36 мг, 0,30 ммоль) в THF (0,6 мл) при комнатной температуре добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (200 мкл, 0,20 ммоль, 1 М в THF). Раствор оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 15 минут, после чего добавляли 1-бром-4-(бромметил)бензол (50 мг, 0,20 ммоль) в виде раствора в THF (0,6 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили капельным добавлением хлористоводородной кислоты (200 мкл, 0,20 ммоль, 1н раствор). Затем, реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и растворяли остаток в DMSO. Соединение очищали методом HPLC (элюируя градиентом ацетонитрил/вода с NH_4OH в качестве модификатора). LC/MS (m/z): 290 $(M+H)^+$

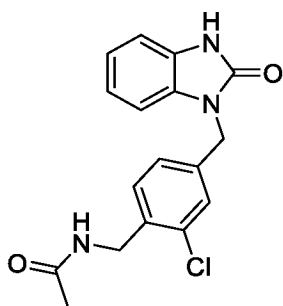
Стадия В: 1-(4-((3,3-дифтор-2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он



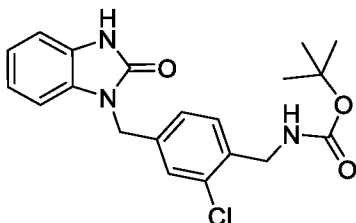
С использованием методики, изложенной в Примере 27, 1-(4-бромбензил)-3,3-дифторпирролидин-2-он преобразовывали до указанного в заголовке соединения. ^1H -ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,95 (с, 1H), 7,32 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,04 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,02 – 6,92 (м, 3H), 4,99 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 3,34 – 3,29 (м, 2H), 2,59 – 2,49 (м, 2H). LC/MS (m/z): 358 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Пример 44:

Получение N-(2-хлор-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)ацетамида

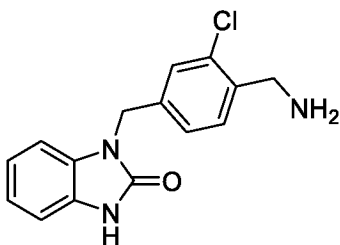


Стадия А: *трет*-бутил-(2-хлор-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)карбамат



С использованием методики, изложенной в Примере 27, 1-(4-бромбензил)-3,3-дифторпирролидин-2-он преобразовывали до указанного в заголовке соединения. LC/MS (m/z): 332 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (наблюдали утрату *трет*-бутильной группы).

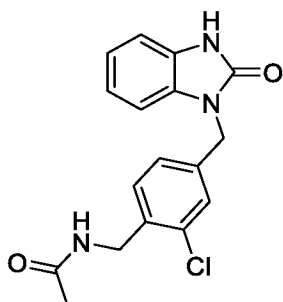
Стадия В: 1-(4-(аминометил)-3-хлорбензил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-(2-хлор-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)карбамат (58 мг, 0,150 ммоль), HCl (299 мкл, 1,196 ммоль) и THF (1000 мкл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 минут. Спустя 20 минут, реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 4 часов. Спустя 4 часа, реакционную смесь охлаждали до

комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное вещество переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. LC/MS (m/z): 288 (M+H)⁺.

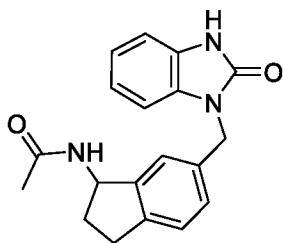
Стадия С: Получение N-(2-хлор-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)ацетамида



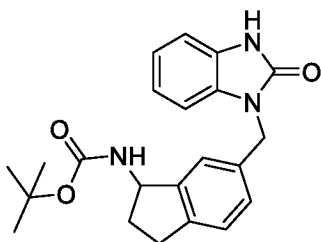
Уксусную кислоту (8,55 мкл, 0,149 ммоль), НАТУ (85 мг, 0,224 ммоль) и DMF (1494 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Спустя 5 минут, добавляли 1-(4-(аминометил)-3-хлорбензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он (43 мг, 0,149 ммоль), а затем DIEA (78 мкл, 0,448 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 минут. Спустя 30 минут, реакционную смесь фильтровали и непосредственно подвергали очистке методом HPLC (очищали методом HPLC, элюируя градиентом ацетонитрил/вода со щелочным модификатором, линейный градиент) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS (m/z): 330 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 (с, 1H), 8,29 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 7,40 – 7,34 (м, 1H), 7,32 – 7,21 (м, 2H), 7,09 – 7,03 (м, 1H), 7,02-6,95 (м, 3H), 4,98 (с, 2H), 4,24 (д, J = 5,7 Гц, 2H), 1,86 (с, 3H).

Пример 45:

Получение N-(6-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)ацетамида

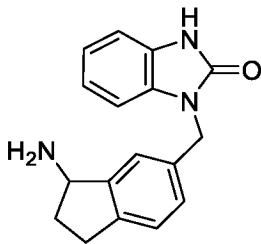


Стадия А: *трет*-бутил-(6-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат



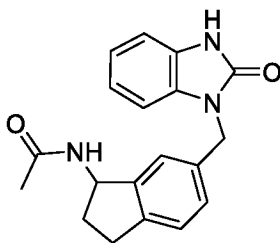
С использованием методики, изложенной в Примере 27, *трет*-бутил-(6-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат преобразовывали до указанного в заголовке соединения. LC/MS (m/z): 324 (M+H)⁺ (наблюдали утрату *трет*-бутила).

Стадия В: 1-((3-амино-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)метил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



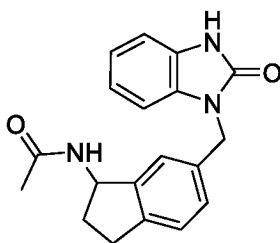
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-(6-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамат (427,8 мг, 1,127 ммоль), HCl (4 М в диоксане) (4,23 мл, 16,91 ммоль) и диоксан (5 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 часа. Спустя 1 час, реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS (m/z): 302 (M+H)⁺ (наблюдали M+22).

Стадия С: N-(6-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)ацетамид



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли уксусную кислоту (16,39 мкл, 0,286 ммоль), NATU (82 мг, 0,215 ммоль) и DMF (1432 мкл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 5 минут. Спустя 5 минут, добавляли 1-((3-амино-2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)метил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он (40 мг, 0,143 ммоль), а затем DIEA (75 мкл, 0,430 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 18 часов. Спустя 18 часов, неочищенное вещество растворяли в 3 мл DMSO, фильтровали и непосредственно подвергали очистке методом HPLC (очищали методом HPLC, элюируя смесью ацетонитрил/вода с TFA в качестве модификатора, линейный градиент) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS (m/z): 322 (M+H)⁺.

Стадия D: N-(6-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)ацетамид

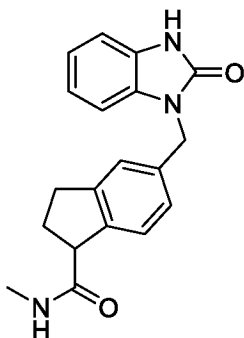


Препаративное расщепление N-(6-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)ацетамида проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии на хроматографе Sepiatec Prep 100. Колонку IG производства Chiral Technologies (5 мкм, 21 мм × 250 мм, Chiral Tech., West Chester, PA) использовали в качестве хиральной неподвижной фазы. Смесь соединений растворяли в смеси метанола и ацетонитрила (1:1). Инжекцию и сбор проводили с использованием следующих условий проведения изократической SFC: 55% диоксида углерода и 45% метанола с 0,1%

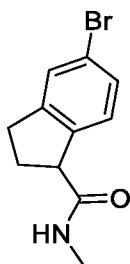
гидроксида аммония в качестве подвижной фазы, длина волны УФ-света 220 нм, давление на выходе 100 бар, температура колоночного отделения 40°C, скорость потока 70 мл/мин. Значения времени удерживания при сборе пиков были следующими: элюируемый первым пик, 3,9 мин; элюируемый вторым пик, 5,4 мин. LC/MS (m/z): 322 ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,92 (с, 1H), 8,14 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,19 – 7,11 (м, 2H), 7,02 – 6,90 (м, 3H), 5,19 (кв, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 2,89 – 2,81 (м, 1H), 2,77 – 2,68 (м, 1H), 2,37 – 2,28 (м, 1H), 1,82 (с, 3H), 1,75 – 1,66 (м, 1H).

Пример 46:

N-метил-5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоксамид

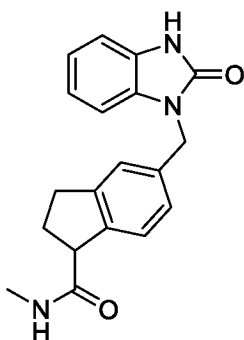


Стадия А: 5-бром-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоксамид



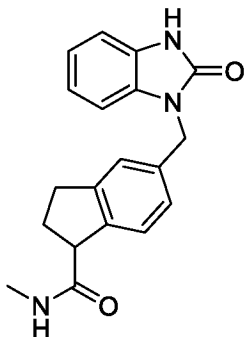
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоновую кислоту (200 мг, 0,830 ммоль), НАТУ (473 мг, 1,244 ммоль) и DMF (4148 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Спустя 5 минут, добавляли метанамин (129 мкл, 1,659 ммоль), а затем DIEA (435 мкл, 2,489 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 часа. Спустя 1 час, неочищенное вещество промывали этилацетатом и водой. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное вещество растворяли в DCM, и наносили непосредственно на 40 г колонку. Осуществляли элюирование с колонки 100% гексаны → 100% этилацетат. Целевой продукт элюировали, фракции собирали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS (m/z): 254 ($M+H$)⁺.

Стадия В: N-метил-5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоксамид



С использованием методики, описанной в Примере 27, 5-бром-N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоксамид преобразовывали до указанного в заголовке соединения. LC/MS (m/z): 322 ($M+H$)⁺.

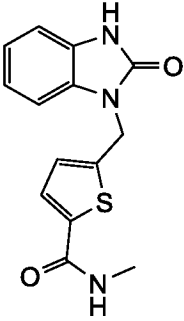
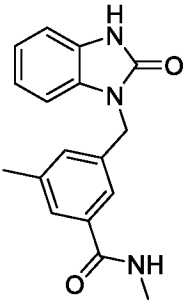
Стадия С: N-метил-5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоксамид



Препаративное расщепление N-метил-5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-карбоксида проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии на хроматографе Sepiatec Prep 100. Колонку IG производства Chiral Technologies (5 мкм, 21 мм × 250 мм, Chiral Tech., West Chester, PA) использовали в качестве хиральной неподвижной фазы. Смесь соединений растворяли в смеси метанола и DMSO (1:1). Инжекцию и сбор проводили с использованием следующих условий проведения изократической SFC: 60% диоксида углерода и 40% метанола с 0,1% гидроксида аммония в качестве подвижной фазы, длина волны УФ-света 220 нм, давление на выходе 100 бар, температура колоночного отделения 40°C, скорость потока 70 мл/мин. Значения времени удерживания при сборе пиков были следующими: элюируемый первым пик, 3,9 мин; элюируемый вторым пик, 5,9 мин. LC/MS (m/z): 322 ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,97 – 10,86 (м, 1H), 8,04 – 7,92 (м, 1H), 7,21 – 7,05 (м, 3H), 7,05 – 6,87 (м, 4H), 4,94 (с, 2H), 3,77 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 2,98 – 2,87 (м, 1H), 2,81 – 2,72 (м, 1H), 2,60 (д, J = 4,6 Гц, 3H), 2,26 – 2,08 (м, 2H).

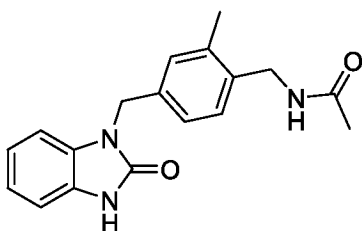
Примеры, представленные в Таблице 6, синтезировали в соответствии со способами, описанными в Примере 46, с использованием соответствующим образом замещенного исходного бромиды и исходного амина на стадии А.

Таблица 6

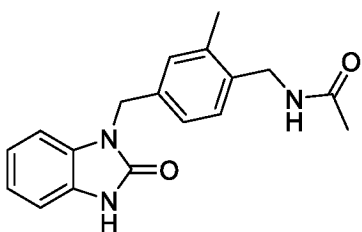
Пример №	Структура	Название	Точная масса [M+H] ⁺
Пример 47		N-метил-5-[(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил)метил]тиофен-2-карбоксамид	288 [M+H] ⁺
Пример 48		N,3-диметил-5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензамид	296 [M+H] ⁺

Пример 49:

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



Стадия А: N-(2-метил-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)ацетамид

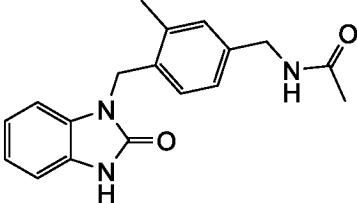
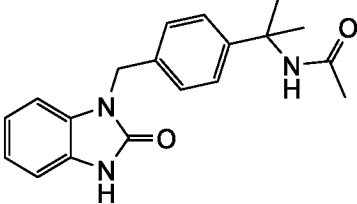


Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли ацетилхлорид (35,7 мкл, 0,500 ммоль), (4-бром-2-метилфенил)метанамин (100 мг, 0,500 ммоль), ТЕА (139 мкл, 1,000 ммоль) и DMA (1250 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 96 часов. Спустя 96 часов, добавляли ацетилхлорид (53,3 мкл, 0,750 ммоль), и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение 72 часов. Спустя 72 часа, во второй флакон добавляли 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин (20,12 мг, 0,075 ммоль), комплекс хлорида никеля (II) и диметилового эфира этиленгликоля (16,47 мг, 0,075 ммоль), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ (5,61 мг, 5,00 мкмоль) и 2-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)уксусную кислоту (130 мг, 0,675 ммоль). Этот флакон продували азотом в течение 5 минут. Спустя 5 минут, добавляли DMA (1,0 мл), и продували флакон азотом в течение 10 минут. Спустя 10 минут, содержимое второго флакона добавляли к содержимому первого флакона. В завершение, к комбинированной

реакционной смеси добавляли 2-(*трет*-бутил)-1,1,3,3-тетраметилгуанидин (118 мкл, 1,000 ммоль). Смесь герметизировали и помещали в фотореактор Penn Optic на 5 часов (скорость вращения 5200 об/мин; перемешивание 700 об/мин; LED 70%). Спустя 5 часов, неочищенную реакционную смесь промывали этилацетатом и водой. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Реакционную смесь непосредственно подвергали очистке методом HPLC (очищали методом HPLC, элюируя градиентом ацетонитрил/вода со щелочным модификатором, линейный градиент) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS (m/z): 310 ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,91 (с, 1H), 8,11 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 7,18 – 7,06 (м, 3H), 7,02 – 6,88 (м, 4H), 4,92 (с, 2H), 4,15 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,82 (с, 3H).

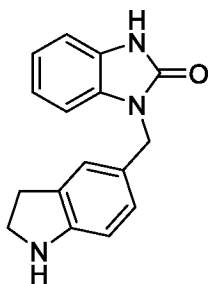
Примеры, представленные в Таблице 7, синтезировали в соответствии со способами, описанными в Примере 49, с использованием соответствующим образом замещенных исходных (4-бромфенил)метанаминов.

Таблица 7

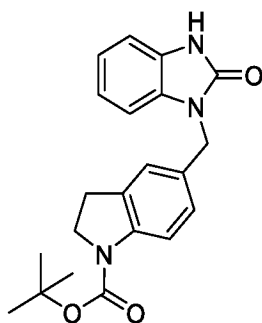
Пример №	Структура	Название	Наблюдаемая масса [$M+H$] ⁺
Пример 50		N-({3-метил-4-[(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил)метил]фенил}метил)ацетамид	310 [$M+H$] ⁺
Пример 51		N-(2-{4-[(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил)метил]фенил}пропан-2-ил)ацетамид	324 [$M+H$] ⁺

Пример 52:

Получение 1-(индолин-5-илметил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она

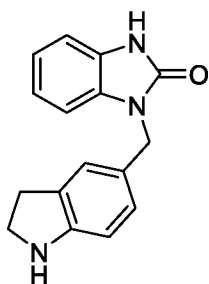


Стадия А: *трет*-бутил-5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)индолин-1-карбоксилат



С использованием методики, описанной в Примере 27, *трет*-бутил-5-броминдолин-1-карбоксилат преобразовывали до указанного в заголовке соединения. LC/MS (m/z): 310 ($M+H$)⁺ (наблюдали утрату *трет*-бутильной группы).

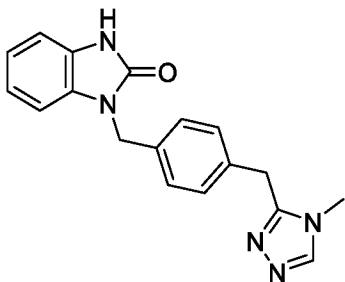
Стадия В: 1-(индолин-5-илметил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



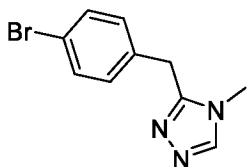
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)индолин-1-карбоксилат (74,8 мг, 0,205 ммоль), диоксан (3000 мкл) и HCl (4,0 М в диоксане) (512 мкл, 2,047 ммоль). Флакон герметизировали и перемешивали при комнатной температуре в течение 22,5 часов. Спустя 22,5 часа, реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 1,5 часов. Спустя 1,5 часа, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления. Смесь растворяли в смеси ACN/вода, замораживали и сушили на лиофильной сушке в течение 16 часов с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS (m/z): 266 ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,23 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,20 – 7,07 (м, 1H), 7,06 – 7,02 (м, 1H), 7,02 – 6,91 (м, 2H), 4,98 (с, 2H), 3,61 (т, J = 7,9 Гц, 2H), 3,08 (т, J = 7,9 Гц, 2H).

Пример 53:

Получение 1-(4-((4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она

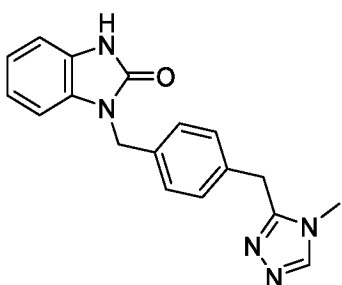


Стадия А: 3-(4-бромбензил)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 2-(4-бромбензил)-1,3,4-оксадиазол (700 мг, 2,93 ммоль) и диоксан (8 мл). Добавляли метанамин (4 мл, 39,5 ммоль, 30% в EtOH) и AcOH (0,12 мл, 2,096 ммоль), флакон герметизировали и нагревали до 130°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием метанола и DCM в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. MS (ESI) m/z : 252 [M+H⁺]

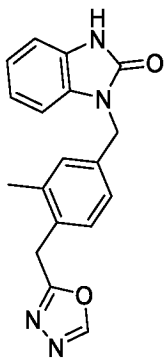
Стадия В: 1-(4-((4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)бензил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2(3*H*)-он



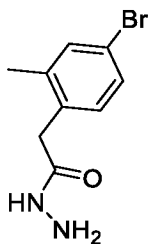
С использованием методики, описанной в Примере 27, 3-(4-бромбензил)-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол преобразовывали до указанного в заголовке соединения. MS (ESI) m/z : 320 [M+H⁺]. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,85 (с, 1H), 7,37 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,14-6,97 (м, 4H), 5,10 (с, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,70 (с, 3H).

Пример 54:

Получение 1-(4-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-3-метилбензил)-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-она



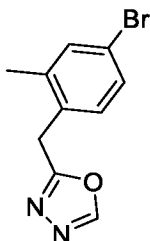
Стадия А: (Е)-5-бром-3-хлортиофен-2-карбальдегида оксим



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли метил-2-(4-бром-2-метилфенил)ацетат (1,0 г, 4,11 ммоль) и MeOH (10 мл). При комнатной температуре (26°C) добавляли

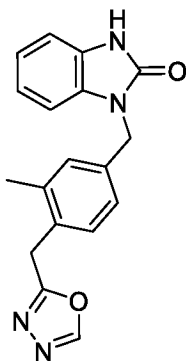
гидразин (0,538 г, 16,45 ммоль) (98%). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 65°C. Затем, реакционную смесь нагревали до 75°C и оставляли перемешиваться в течение 16 часов. Спустя 16 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Растворитель упаривали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия В: 2-(4-бром-2-метилбензил)-1,3,4-оксадиазол



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 2-(4-бром-2-метилфенил)ацетогидразид (0,5 г, 2,057 ммоль), ксилол (12 мл) и АсОН (2 мл). При 26°C (комнатная температура) добавляли триэтоксиметан (1,219 г, 8,23 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 150°C в течение 2 часов. Спустя 2 часа, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. К смеси добавляли воду (30 мл), и промывали смесь EtOAc (30 мл × 2). Объединенные органические слои собирали, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Собранный фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием петролейного эфира и этилацетата в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) *m/z*: 255 [M+H]⁺.

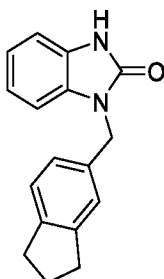
Стадия С: 1-(4-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-3-метилбензил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он



С использованием методики, описанной в Примере 27, 2-(4-бром-2-метилбензил)-1,3,4-оксадиазол преобразовывали до указанного в заголовке соединения. LC/MS (ESI) *m/z*: 321 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, MeOH-*d*₄) δ 8,83 (с, 1H), 7,23-7,00 (м, 7H), 5,05 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 2,32 (с, 3H).

Пример 55:

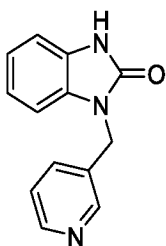
Получение 1-((2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)метил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-она



Во флакон добавляли йодид меди (15,24 мг, 0,080 ммоль), L-гидроксипролин (20,98 мг, 0,160 ммоль), фосфат калия (0,066 мл, 0,8 ммоль) и метил-(2-бромфенил)карбамат (92 мг, 0,4 ммоль), и помещали в атмосферу азота. Во флакон добавляли DMSO (1 мл) и (2,3-дигидро-1H-инден-5-ил)метанамин (0,050 мл, 0,400 ммоль), и нагревали флакон до 70°C в течение 2 часов. Затем, нагрев повышал до 130°C в течение 12 часов. После этого, реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем фильтровали через шприц-фильтр и очищали методом HPLC (элюируя смесью ацетонитрил/вода с TFA в качестве модификатора). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,95 (с, 1H), 7,17 – 7,10 (м, 2H), 7,06 (д, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,01 – 6,91 (м, 4H), 4,92 (с, 2H), 2,77 (т, *J* = 7,4 Гц, 4H), 1,98 – 1,90 (м, 2H). LCMS (ESI) *m/z*: 265 [M+H]⁺.

Пример 56:

Получение 1-(пиридин-3-илметил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она

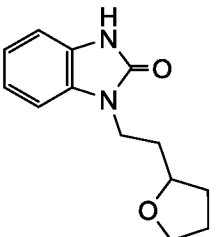
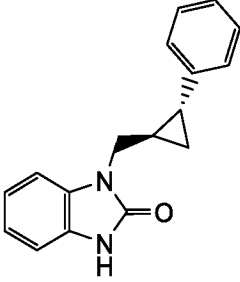
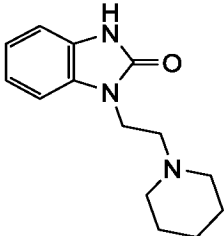
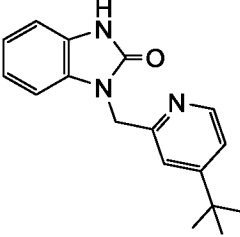


С использованием методики, описанной в Примере 55, пиридин-3-илметанамин преобразовывали до конечного 1-(пиридин-3-илметил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,04 (с, 1H), 8,84 (ушир. с, 1H), 7,87 (д, *J* = 6,9 Гц, 1H), 7,65 – 7,54 (м, 1H), 7,10 (д, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,03 – 6,93 (м, 4H), 5,10 (с, 2H). LCMS (ESI) *m/z*: 226 [M+H]⁺.

Примеры, представленные в Таблице 8, синтезировали в соответствии со способами, описанными в Примере 55, с использованием соответствующих исходных аминов.

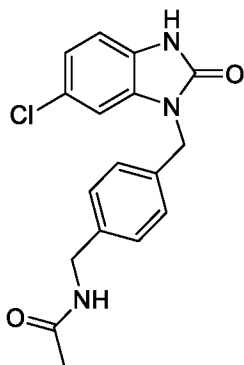
Таблица 8

Пример №	Структура	Название	Точная масса [M+H] ⁺
Пример 57		1-{[3-(пропан-2-ил)циклобутил]метил}- 1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он	245 [M+H] ⁺
Пример 58		1-(2-циклогексилэтил)-1,3-дигидро-2H- бензимидазол-2-он	245 [M+H] ⁺
Пример 59		1-[(оксан-3-ил)метил]-1,3-дигидро-2H- бензимидазол-2-он	233 [M+H] ⁺

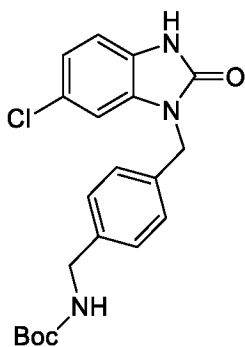
Пример №	Структура	Название	Точная масса [M+H] ⁺
Пример 60		1-[2-(оксолан-2-ил)этил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он	233 [M+H] ⁺
Пример 61		1-[(1R,2R)-2-фенилциклопропил]метил}-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он	265 [M+H] ⁺
Пример 62		1-[2-(пиперидин-1-ил)этил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он	246 [M+H] ⁺
Пример 63		1-[(4- <i>tert</i> -бутилпиридин-2-ил)метил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он	282 [M+H] ⁺

Пример 64:

Получение N-(4-((6-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)ацетамида

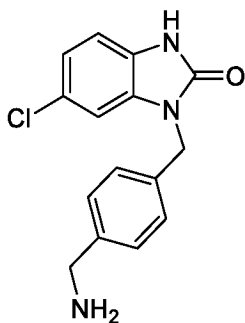


Стадия А: *трет*-бутил-4-((6-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)карбамат



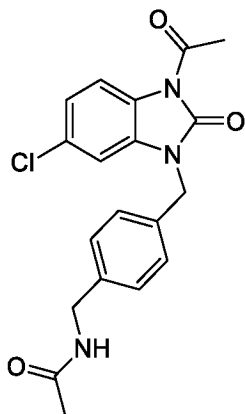
С использованием методики, описанной в Примере 55, *трет*-бутил-4-(аминометил)бензил)карбамат и метил-(2-бром-4-хлорфенил)карбамат преобразовывали до указанного в заголовке соединения. ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,12 (ушир. с, 1H), 7,25 (ушир. д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,18 (ушир. д, $J = 8,2$ Гц, 3H), 7,02-6,96 (м, 2H), 4,96-4,70 (м, 2H), 4,07 (ушир. д, $J = 5,8$ Гц, 2H), 1,37 (с, 9H).

Стадия В: 1-(4-(аминометил)бензил)-6-хлор-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



Смесь *трет*-бутил-4-((6-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензилкарбамата (90,0 мг, 0,232 ммоль) и TFA (0,018 мл, 0,232 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Соединение использовали в полученном виде на следующей стадии. LCMS (ESI) m/z : 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

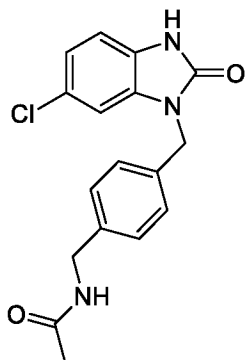
Стадия С: N-(4-((3-ацетил-6-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)ацетамид



1-(4-(Аминометил)бензил)-6-хлор-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он (50,0 мг, 0,174 ммоль), Ac_2O (0,016 мл, 0,174 ммоль) и триэтиламин (0,097 мл, 0,695 ммоль) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с

получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии. LCMS (ESI) m/z : 394 $[M+Na]^+$.

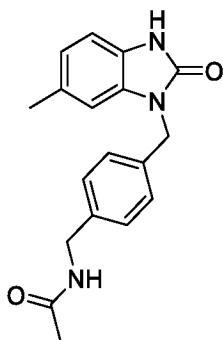
Стадия D: N-(4-((6-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)ацетамид



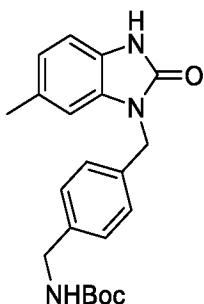
N-(4-((3-Ацетил-6-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-бензил)ацетамид (50,0 мг, 0,134 ммоль) и 2 M HCl (0,067 мл, 0,134 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 часов. После этого, смесь вливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (5 мл). Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл $\times$ 3). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта. Продукт очищали методом HPLC (элюируя смесью ацетонитрил/вода с TFA в качестве модификатора). Выделяли в виде твердого вещества. 1H -ЯМР (500 МГц, $MeOH-d_4$) δ 7,30-7,25 (м, 4H), 7,04-7,01 (м, 2H), 6,97 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 1,96 (с, 3H). LCMS (ESI) m/z : 330 $[M+H]^+$.

Пример 65:

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

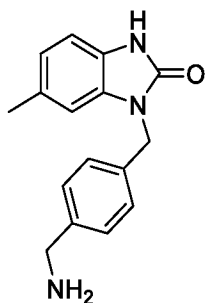


Стадия A: *трет*-бутил-(4-((6-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)карбамат



С использованием методики, описанной в Примере 55, *трет*-бутил-(4-(аминометил)бензил)карбамат и метил-(2-бром-4-метилфенил)карбамат преобразовывали до указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) m/z : 368 $[M+H]^+$.

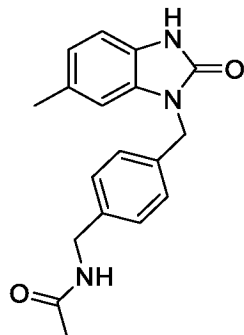
Стадия В: 1-(4-(аминометил)бензил)-6-метил-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он



Смесь

трет-бутил-4-((6-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензилкарбамата (50 мг, 0,136 ммоль) и TFA (1мл, 12,98 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем, смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-*d*₄) δ 7,44-7,37 (м, 4H), 6,98-6,94 (м, 1H), 6,90-6,85 (м, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 2,29 (с, 3H).

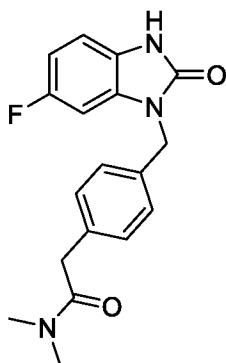
Стадия С: N-(4-((6-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)ацетамид



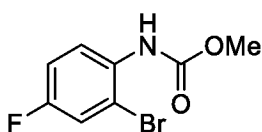
Смесь 1-(4-(аминометил)бензил)-6-метил-1*H*-бензо[d]имидазол-2(3*H*)-она (30 мг, 0,112 ммоль), TEA (0,063 мл, 0,449 ммоль) и N-ацетоксисукцинимид (17,63 мг, 0,112 ммоль) в DCM (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь растворяли водой (10 мл) и экстрагировали DCM (10 мл $\times$ 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного продукта, который очищали методом HPLC (элюируя смесью ацетонитрил/вода с TFA в качестве модификатора). Выделяли в виде твердого вещества. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,80 (с, 1H), 8,32-8,23 (м, 1H), 7,26-7,23 (м, 2H), 7,21-7,17 (м, 2H), 6,86 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,77 (д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,18 (д, *J* = 6,0 Гц, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,83 (с, 3H). LCMS (ESI) *m/z*: 310 [M+H]⁺.

Пример 66:

Получение 2-(4-((6-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-фенил)-N,N-диметилацетамида

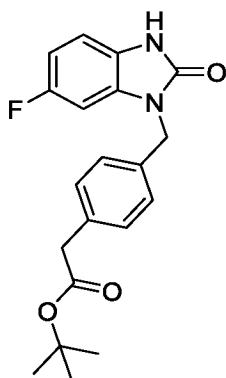


Стадия А: метил-(2-бром-4-фторфенил)карбамат



2-Бром-4-фторанилин (5,0 г, 26,3 ммоль) растворяли в DCM (37,6 мл). К смеси добавляли пиридин (5,32 мл, 65,8 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C на бане со льдом, и через капельную воронку по каплям добавляли метилхлорформиат (2,446 мл, 31,6 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 75 минут. Спустя 75 минут, реакционную смесь промывали 100 мл 0,5 М HCl. Водный слой еще дважды экстрагировали DCM (100 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Добавляли диэтиловый эфир, и перемешивали смесь. Полученное вещество фильтровали, и получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества. Оставшийся фильтрат очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексанов и этилацетата в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS (m/z): 248 ($M+H$)⁺.

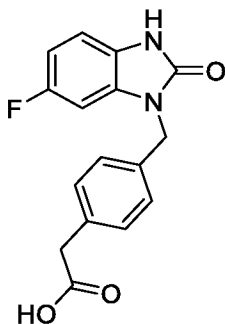
Стадия В: *трет*-бутил-2-(4-((6-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетат



В перчаточной камере во флакон емкостью 40 мл, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли бис[(тетрабутиламмония йодид)меди (I) йодид] (0,448 г, 0,400 ммоль) и 1,10-фенантролин (0,144 г, 0,800 ммоль). Добавляли DMSO (5 мл), и перемешивали смесь в течение 10 минут. Во второй флакон добавляли метил-(2-бром-4-фторфенил)карбамат (0,992 г, 4 ммоль), *трет*-бутил-2-(4-(аминометил)фенил)ацетат, щавелевую кислоту (1,308 г, 4,20 ммоль) и фосфат калия (2,55 г, 12,00 ммоль). К раствору реагента добавляли раствор Cu/лиганд и промывали DMSO (15 мл). Флакон герметизировали,

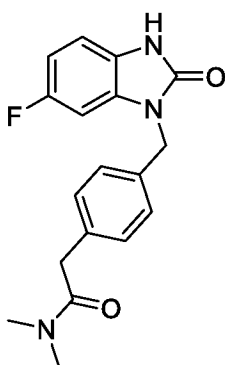
удаляли из перчаточной камеры и нагревали до 100°C в течение 22 часов. Спустя 22 часа, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через CELITE, промывая EtOAc. Смесь промывали водой, органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное вещество очищали методом колоночной хроматографии, элюируя 30-60% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS (*m/z*): 379 (M+Na)+

Стадия C: 2-(4-((6-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-фенил)уксусная кислота



Во флакон емкостью 40 мл, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-2-(4-((6-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)-ацетат (828,8 мг, 2,325 ммоль). Добавляли диоксан (5814 мкл), а затем трифторуксусную кислоту (3583 мкл, 46,5 ммоль). Флакон герметизировали и нагревали до 60°C в течение 24 часов. Спустя 24 часа, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли трифторуксусную кислоту (500 мкл, 6,49 ммоль), и возобновляли перемешивание при 60°C в течение 68 часов. Спустя 68 часов, полученное вещество фильтровали и промывали этилацетатом и водой. Собирали твердые вещества с получением указанного в заголовке соединения. Собранный фильтрат промывали этилацетатом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS (*m/z*): 301 (M+H)+.

Стадия D: 2-(4-((6-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)-N,N-диметилацетамид

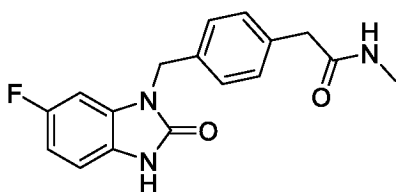


Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 2-(4-((6-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)уксусную кислоту (485,7 мг, 1,617 ммоль), NATU (923 мг, 2,426 ммоль) и DMF (8087 мкл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 5 минут. Спустя 5 минут, добавляли диметиламин (2 М в THF) (1617 мкл, 3,23 ммоль) и DIEA (847 мкл, 4,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 3 часов. Спустя 3 часа, неочищенное вещество промывали этилацетатом и насыщенным NaHCO₃. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли

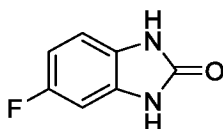
в DCM и наносили непосредственно на 80 г колонку. Осуществляли элюирование с колонки 100% гексаны → 100% этилацетат. Затем осуществляли смыв с колонки 100% DCM → 30% метанол. Целевой продукт элюировали, фракции собирали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное вещество затем растворяли в смеси ACN/вода и нагревали до 80°C при перемешивании в течение 20 минут. Спустя 20 минут, смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры при перемешивании в течение 48 часов. Спустя 48 часов, полученное вещество фильтровали, промывая ацетонитрилом. Собранное твердое вещество с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS (m/z): 328 ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,98 (с, 1H), 7,21 (дд, J = 54,7, 8,1 Гц, 3H), 7,02 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,98 – 6,91 (м, 1H), 6,84 – 6,71 (м, 1H), 4,95 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,79 (с, 3H).

Пример 67:

Получение 2-(4-((6-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)-N-метилацетамида

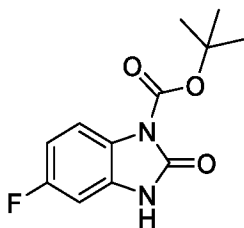


Стадия А: 5-фтор-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



К перемешанному раствору 4-фторбензол-1,2-диамина (5,0 г, 39,6 ммоль) в THF (100 мл) при 30°C добавляли триэтиламин (33,2 мл, 238 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI) (19,28 г, 119 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 часов. Спустя 15 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (50 мл), и экстрагировали смесь EtOAc (50 мл × 2). Органические слои собирали, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка Agela® Silica-CS (12 г), элюент: градиент 0~70% этилацетат/петролейный эфир со скоростью потока 30 мл/мин) с получением 5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она. LC/MS (m/z): 153 ($M+H$)⁺.

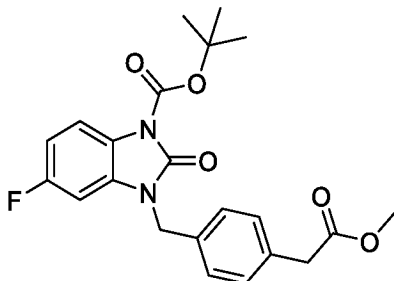
Стадия В: *tert*-бутил-5-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



К перемешанному раствору 5-фтор-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она (240 мг, 1,578 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C по каплям добавляли NaH (67 мг, 1,675 ммоль) (60% в масле). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, после чего по каплям добавляли BOC₂O (0,366 мл, 1,578 ммоль) в DMF (2 мл). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов. Спустя 2 часа, смесь концентрировали и экстрагировали EtOAc (300 мл × 3). Объединенные органические слои собирали, промывали солевым раствором (100 мл) и сушили над Na₂SO₄. Смесь фильтровали и концентрировали в

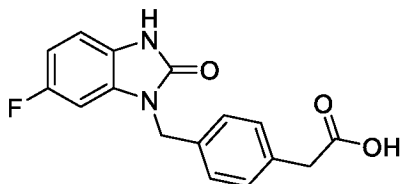
условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; флэш-колонка Agela® Silica-CS (12 г), элюент: градиент 0~30% этилацетат/петролейный эфир со скоростью потока 90 мл/мин) с получением *трет*-бутил-5-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата. LC/MS (m/z): 197 (M+H)⁺.

Стадия С: *трет*-бутил-5-фтор-3-(4-(2-метокси-2-оксоэтил)бензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



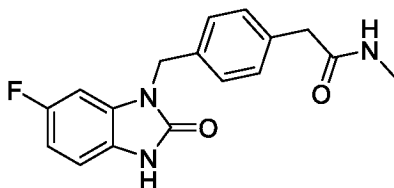
К перемешанному раствору *трет*-бутил-5-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (124 мг, 0,492 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C добавляли метил-2-(4-(гидроксиметил)фенил)ацетат (89 мг, 0,492 ммоль), (Е)-ди-*трет*-бутилдиазен-1,2-дикарбоксилат (170 мг, 0,737 ммоль) и дифенил(*пара*-толил)фосфин (204 мг, 0,737 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 часов. Спустя 15 часов, смесь концентрировали и очищали методом HPLC (элюируя смесью ацетонитрил/вода с TFA в качестве модификатора) с получением *трет*-бутил-5-фтор-3-(4-(2-метокси-2-оксоэтил)бензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата. LC/MS (m/z): 437 (M+H)⁺.

Стадия D: 2-(4-((6-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)уксусная кислота



К перемешанному раствору *трет*-бутил-5-фтор-3-(4-(2-метокси-2-оксоэтил)бензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (42 мг, 0,101 ммоль) в MeOH (5 мл), THF (5 мл) и воде (2,5 мл) при 30°C добавляли гидроксид лития (12 мг, 0,501 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 2 часов. Спустя 2 часа, реакционную смесь корректировали до pH~5 добавлением HCl (2н, в воде) и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом HPLC (элюируя смесью ацетонитрил/вода с TFA в качестве модификатора) с получением 2-(4-((6-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)-уксусной кислоты. LC/MS (m/z): 323 (M+H)⁺.

Стадия E: 2-(4-((6-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)-N-метилацетамид

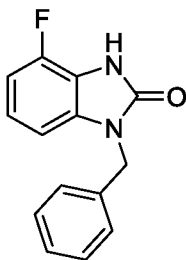


К перемешанному раствору 2-(4-((6-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)уксусной кислоты (50 мг, 0,167 ммоль) в DMF (2 мл) при 30°C добавляли метанамина

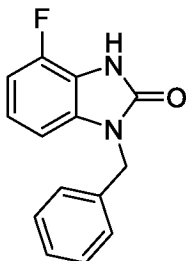
гидрохлорид (17 мг, 0,252 ммоль), триэтиламин (0,07 мл, 0,502 ммоль) и НАТУ (82 мг, 0,216 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 5 часов. Затем, реакционную смесь фильтровали и очищали методом HPLC (элюируя смесью ацетонитрил/вода с TFA в качестве модификатора) с получением 2-(4-((6-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)-N-метилацетамида. ^1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ = 7,22 - 7,32 (м, 4 H) 6,97 - 7,05 (м, 1 H) 6,73 - 6,83 (м, 2 H) 5,03 (с, 2 H) 3,46 (с, 2 H) 2,66 - 2,71 (м, 2 H) 2,66 - 2,71 (м, 1 H). LC/MS (m/z): 314 (M+H) $^+$.

Пример 68:

Получение 1-бензил-4-фтор-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она



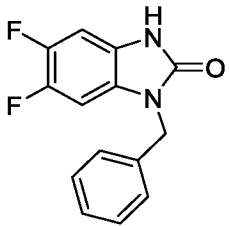
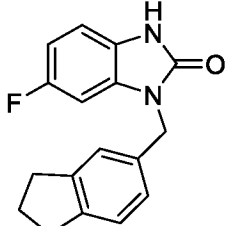
Стадия А: 1-бензил-4-фтор-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли фосфат калия (339 мг, 1,595 ммоль), фенилметанамин (87 мкл, 0,797 ммоль), метил-(2-бром-6-фторфенил)карбамат (197,8 мг, 0,797 ммоль), йодид меди (30,4 мг, 0,159 ммоль) и L-гидроксипролин (41,8 мг, 0,319 ммоль). Флакон продували азотом в течение 5 минут. Спустя 5 минут, добавляли DMSO (2658 мкл). Флакон герметизировали и нагревали до 40°C в течение 3 часов. Спустя 3 часа, реакционную смесь нагревали до 130°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, неочищенную реакционную смесь фильтровали через CELITE, промывая этилацетатом. Полученное вещество концентрировали в условиях пониженного давления, и промывали полученный остаток этилацетатом и соевым раствором. Полученное вещество концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное вещество растворяли в DCM и наносили на колонку с 25 г силикагеля. Осуществляли элюирование с колонки 100% гексаны $\rightarrow$ 100% этилацетат. Целевой продукт элюировали, фракции собирали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное вещество растворяли в смеси ACN/вода, замораживали и сушили на лиофильной сушке в течение 48 часов с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS (m/z): 243 (M+H) $^+$. ^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 11,52 (с, 1H), 7,36 - 7,28 (м, 4H), 7,28 - 7,21 (м, 1H), 6,99 - 6,91 (м, 1H), 6,91 - 6,84 (м, 2H), 5,01 (с, 2H).

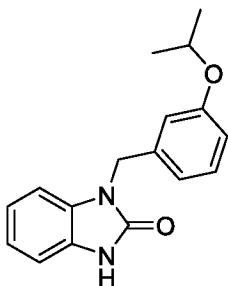
Примеры, представленные в Таблице 9, синтезировали в соответствии со способами, описанными в Примере 68, с использованием на стадии А соответствующим образом замещенных исходных метил-(2-бромфенил)карбаматов и соответствующим образом замещенного метанамина.

Таблица 9

Пример №	Структура	Название	Наблюдаемая масса $[M+H]^+$
Пример 69		1-бензил-5,6-дифтор-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он	261 $[M+H]^+$
Пример 70		1-((2,3-дигидро-1Н-инден-5-ил)метил)-6-фтор-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он	283 $[M+H]^+$

Пример 71:

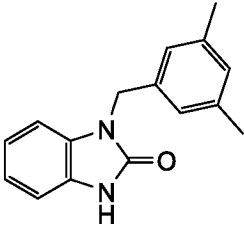
Получение 1-(3-изопропоксибензил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-она



Во флакон емкостью 8 мл добавляли гидрид натрия (10 мг, 0,25 ммоль) и помещали в атмосфере азота. Добавляли 0,50 мл DMF, затем добавляли 1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он (33 мг, 0,25 ммоль) в виде раствора в 0,50 мл DMF, и оставляли реакционную смесь перемешиваться в течение 1 часа. Затем, добавляли 1-(бромметил)-3-изопропоксибензол (57 мг, 0,25 ммоль), и оставляли смесь перемешиваться в течение 15 часов при комнатной температуре. После этого, реакционную смесь фильтровали и очищали методом HPLC (элюируя смесью ацетонитрил/вода с TFA в качестве модификатора). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,97 (с, 1H), 7,20 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,07 – 6,90 (м, 4H), 6,85 – 6,76 (м, 3H), 4,93 (с, 2H), 4,56 – 4,48 (м, 1H), 1,20 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H). LCMS (ESI) m/z : 283 $[M+H]^+$.

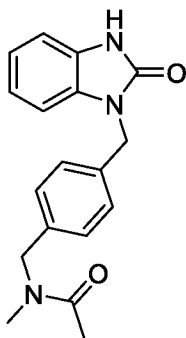
Примеры, представленные в Таблице 10, синтезировали соответствии со способами, описанными в Примере 71, с использованием соответствующих исходных бензилбромидов.

Таблица 10

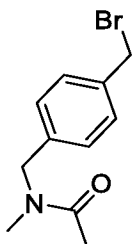
Пример №	Структура	Название	Точная масса [M+H] ⁺
Пример 72		1-[(3,5-диметилфенил)метил]-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он	253 [M+H] ⁺

Пример 73:

N-метил-N-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)-ацетамид

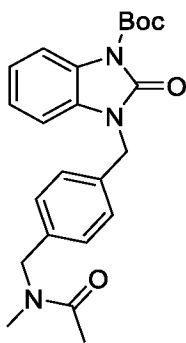


Стадия А: N-(4-(бромметил)бензил)-N-метилацетамид



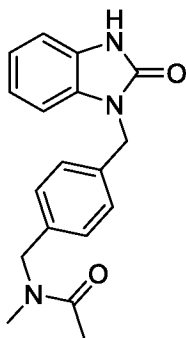
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли N-метилацетамид (200 мг, 2,74 ммоль) и DMF (5 мл). Смесь охлаждали до 0°C, и добавляли NaN (120 мг, 3,01 ммоль) (60% в масле). Смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 30 минут. Спустя 30 минут, эту смесь добавляли к раствору 1,4-бис(бромметил)бензола (1083 мг, 4,10 ммоль) в DMF (5 мл). После добавления, реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические слои собирали, промывали солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Полученное вещество фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. MS (ESI) m/z: 256 [M+H]⁺.

Стадия В: *трет*-бутил-3-(4-((N-метилацетида)метил)бензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (0,1 г, 0,427 ммоль) и DMF (3 мл). Добавляли K₂CO₃ (0,118 г, 0,854 ммоль) и N-(4-(бромметил)бензил)-N-метилацетамид (0,120 г, 0,470 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 30°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, реакционную смесь промывали водой (30 мл) и этилацетатом (30 мл × 2). Полученные органические слои собирали, промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения. MS (ESI) m/z: 432 [наблюдали M+22⁺].

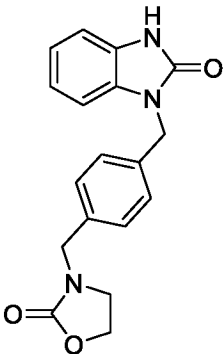
Стадия С: N-метил-N-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)ацетамид



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-3-(4-((N-метилацетида)метил)бензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (175 мг, 0,427 ммоль) и DCM (2 мл). Добавляли TFA (2 мл, 26,0 ммоль), и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 30°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм, 4 мкм; условия: вода (0,1% TFA)-ACN, старт В 26 – финиш В 46, время градиента (мин) – 10; время выдерживания при 100% В (мин): 2, скорость потока (мл/мин): 25, инъекций – 3) с получением указанного в заголовке соединения. MS (ESI) m/z: 310 [M+H⁺] ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,39-7,28 (м, 2H), 7,26-7,17 (м, 2H), 7,13-6,95 (м, 4H), 5,14-5,05 (м, 2H), 4,62-4,51 (м, 2H), 2,99-2,86 (м, 3H), 2,17-2,12 (м, 3H).

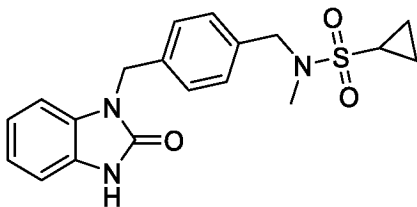
Примеры, представленные в Таблице 11, синтезировали в соответствии со способами, описанными в Примере 73, с использованием соответствующих исходных амидов (или лактамов).

Таблица 11

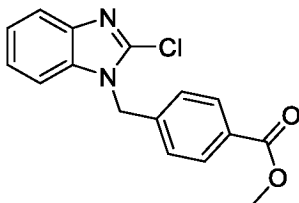
Пример №	Структура	Название согласно ИЮПАК	Наблюдаемая масса [M+H] ⁺
Пример 74		3-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)оксазолидин-2-он	324 [M+H] ⁺

Пример 75:

Получение N-метил-N-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)циклопропансульфонамида

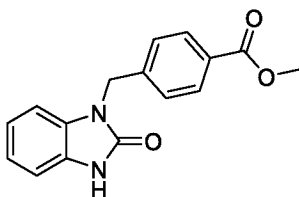


Стадия А: метил-4-((2-хлор-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензоат



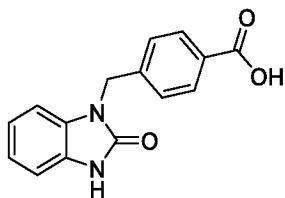
К смеси 2-хлор-1H-бензо[d]имидазола (3 г, 19,66 ммоль) и DMF (40 мл) при 0°C добавляли NaN в масле (0,849 г, 21,23 ммоль), и перемешивали при 20°C в течение 30 минут. Спустя 30 минут, добавляли метил-4-(бромметил)бензоат (4,95 г, 21,63 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 12 ч. Спустя 12 часов, реакционную смесь добавляли к насыщенному водному раствору хлорида аммония (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфат магния, и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 40 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент [0~30]% этилацетат/петролейный эфир со скоростью потока 40 мл/мин) с получением метил-4-((2-хлор-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензоата. MS (ESI) m/z: 302 [M+H]⁺.

Стадия В: метил-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензоат



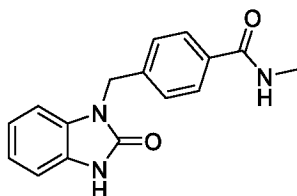
Смесь метил-4-((2-хлор-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензоата (300 мг, 0,998 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) вакуумировали и обратно заполняли N₂ (трижды). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением метил-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензоата. MS (ESI) m/z: 283 [M+H⁺].

Стадия С: 4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензойная кислота



Смесь метил-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензоата (240 мг, 0,850 ммоль) и гидроксида лития (61,1 мг, 2,55 ммоль) в воде (1 мл) и THF (5) и MeOH (5 мл) вакуумировали и обратно заполняли N₂ (трижды), и перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Спустя 1 час, смесь концентрировали в условиях пониженного давления, корректировали до pH = 3-6 добавлением водного HCl (2 М) и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением 4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензойной кислоты. MS (ESI) m/z: 269 [M+H⁺].

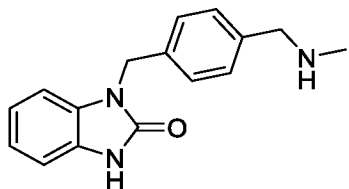
Стадия D: N-метил-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензамид



К раствору 4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензойной кислоты (10 мг, 0,037 ммоль) в DMF (2 мл) при 25°C добавляли триэтиламин (9,43 мг, 0,093 ммоль) и НАТУ (17,01 мг, 0,045 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Спустя 30 минут, к смеси добавляли метанамин (1,273 мг, 0,041 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Спустя 2 часа, смесь фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением N-метил-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензамида.

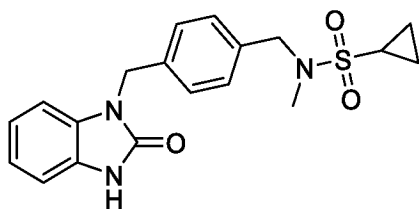
MS (ESI) m/z: 282 [M+H⁺].

Стадия E: 1-(4-((метиламино)метил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



Смесь N-метил-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензамида (130 мг, 0,462 ммоль) и LiAlH₄ (26,3 мг, 0,693 ммоль) в THF (40 мл) вакуумировали и обратно заполняли N₂ (трижды), и перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Спустя 16 часов, к реакционной смеси добавляли Na₂SO₄ · H₂O (130 мг), и перемешивали в течение 30 мин при 25°C. Спустя 30 минут, смесь фильтровали, фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления и очищали методом HPLC (с использованием TFA в качестве модификатора) с получением 1-(4-((метиламино)метил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она. MS (ESI) m/z: 268 [M+H⁺].

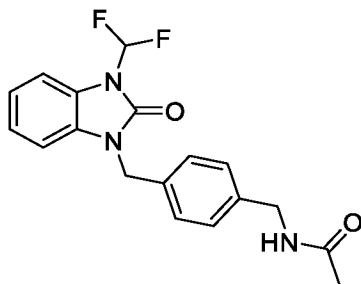
Стадия F: N-метил-N-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)циклопропансульфонамид



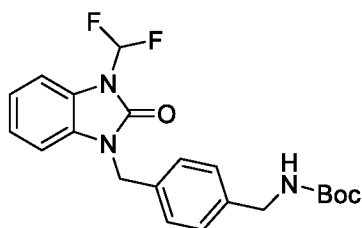
Смесь 1-(4-((метиламино)метил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она (30 мг, 0,112 ммоль), TEA (0,031 мл, 0,224 ммоль) и циклопропансульфонилхлорида (12,62 мг, 0,090 ммоль) в DCM (10 мл) вакуумировали и обратно заполняли N₂ (трижды). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Спустя 16 часов, смесь концентрировали в условиях пониженного давления и очищали методом HPLC (с использованием TFA в качестве модификатора) с получением N-метил-N-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)циклопропансульфонамида. ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,97 - 7,88 (м, 4H), 7,71 - 7,53 (м, 4H), 5,67 (с, 2H), 4,91 (с, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,13 - 3,03 (м, 1H), 1,73 - 1,53 (м, 4H). MS (ESI) m/z: 372 [M+H⁺].

Пример 76:

Получение N-(4-((3-(дифторметил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)ацетамида

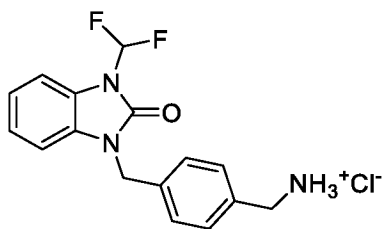


Стадия A: *трет*-бутил-(4-((3-(дифторметил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)карбамат



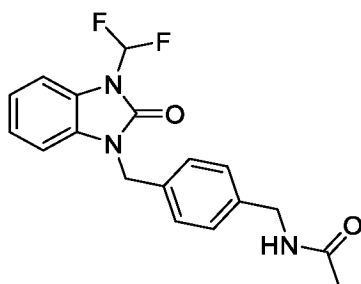
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 1-(дифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он (47 мг, 0,255 ммоль) и K₂CO₃ (65 мг, 0,470 ммоль) в DMF (3 мл). При 20°C добавляли *трет*-бутил-4-(бромметил)бензилкарбамат (70 мг, 0,233 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 15 часов. Спустя 15 часов, смесь фильтровали, и очищали фильтрат методом HPLC (элюируя смесью ацетонитрил/вода с TFA в качестве модификатора). Целевой продукт выделяли в виде твердого вещества. LCMS (ESI) m/z: 426 [M+Na]⁺.

Стадия B: (4-((3-(дифторметил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)метанаминия хлорид



трет-Бутил-4-((3-(дифторметил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензилкарбамат (53 мг, 0,131 ммоль) растворяли в хлороводороде (2 мл, 8,00 ммоль) (4 М, в диоксане), и перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Спустя 2 часа, смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенного вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI) m/z : 345 $[M+MeCN]^+$.

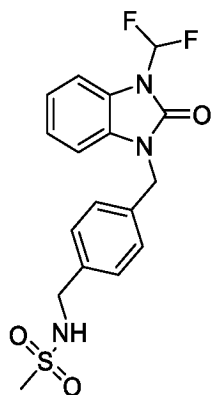
Стадия С: N-(4-((3-(дифторметил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)ацетамид



К раствору (4-((3-(дифторметил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)метанаминия хлорида (44 мг, 0,130 ммоль) в DCM (5 мл) при 20°C добавляли триэтиламин (0,06 мл, 0,430 ммоль) и уксусный ангидрид (0,02 мл, 0,212 ммоль), и перемешивали смесь при 20°C в течение 2 часов. Спустя 2 часа, смесь концентрировали в условиях вакуума и очищали методом HPLC (элюируя смесью ацетонитрил/вода с TFA в качестве модификатора). LCMS (ESI) m/z : 346 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,61-7,38 (т, $J = 58,5$, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,40-7,37 (м, 1H), 7,34-7,29 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 2H), 7,18-7,13 (м, 2H), 7,11-7,05 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 1,96 (с, 3H).

Пример 77:

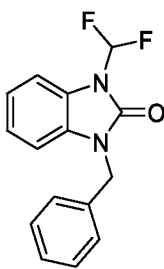
Получение N-(4-((3-(дифторметил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)метансульфонамида



С использованием методики, изложенной в Примере 76, и с использованием метансульфонилхлорида на стадии С получали указанное в заголовке соединение. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,45-7,08 (м, 1H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,29 (ушир. с, 2H), 7,22-7,20 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,12-7,02 (м, 2H), 6,87-6,81 (м, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,58 (ушир. с, 1H), 4,24 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 2,82 (с, 3H). LCMS (ESI) m/z : 382 $[M+H]^+$.

Пример 78:

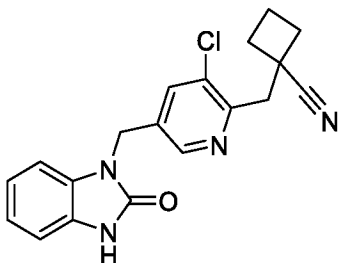
Получение 1-бензил-3-(дифторметил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-она



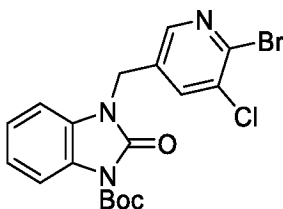
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 1-(дифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он (90 мг, 0,489 ммоль) и DMF (2 мл). Добавляли K₂CO₃ (101 мг, 0,733 ммоль) и (бромметил)бензол (84 мг, 0,489 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 20°C (комнатная температура) в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 часов. Спустя 2 часа, реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом препаративной HPLC (колонка: Boston Green ODS 150×30 мм, 5 мкм; условия: вода (0,1% TFA)-MeCN, старт В 59 – финиш В 79, время градиента (мин): 10, время выдерживания при 100% В (мин): 2, скорость потока (мл/мин): 25) с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) *m/z*: 275 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, MeOH-*d*₄) δ 7,65-7,40 (м, 1H), 7,39-7,37 (м, 1H), 7,36-7,32 (м, 4H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,20-7,14 (м, 2H), 7,12 -7,10 (м, 1H), 5,10 (с, 2H).

Пример 79:

Получение 1-((3-хлор-5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиридин-2-ил)метил)циклобутан-1-карбонитрила

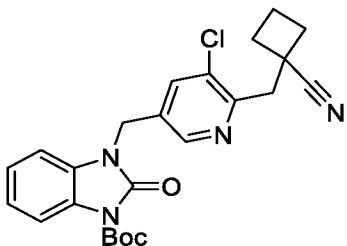


Стадия А: *трет*-бутил-3-((6-бром-5-хлорпиридин-3-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



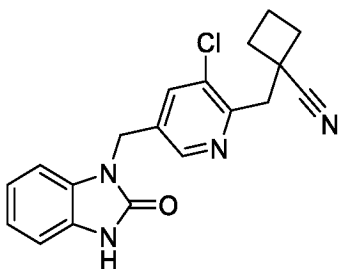
трет-Бутил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (164 мг, 0,70 ммоль) и 2-бром-5-(бромметил)-3-хлорпиридин (210 мг, 0,74 ммоль) растворяли в DMF (3,8 мл), и добавляли карбонат калия (203 мг, 1,47 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Спустя 1,5 часа, добавляли насыщенный NaHCO₃, и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, а затем сушили над сульфатом магния и фильтровали. Растворитель упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием гексанов и этилацетата в качестве элюента. LCMS (ESI) *m/z*: 338 [M+H]⁺ (наблюдали в виде утраты Boc).

Стадия В: *трет*-бутил-3-((5-хлор-6-((1-цианоциклобутан-1-карбонитрил)метил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



Во флакон емкостью 4 мл добавляли 1-(бромметил)циклобутан-1-карбонитрил (13,09 мг, 0,075 ммоль), комплекс хлорида никеля (II) и диметилового эфира этиленгликоля (8,26 мг, 0,038 ммоль), пиколонимидамида гидрохлорид (5,93 мг, 0,038 ммоль), цинк (9,84 мг, 0,150 ммоль), тетрабутиламмония йодид (41,7 мг, 0,113 ммоль) и *трет*-бутил-3-((6-бром-5-хлорпиридин-3-ил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (33 мг, 0,075 ммоль), и добавляли DMA (0,75 мл). Реакционный сосуд герметизировали, дегазировали продували азотом в течение 1 минуты, а затем перемешивали полученную реакционную смесь в течение 4 часов. Спустя 4 часа, смесь фильтровали через CELITE и очищали методом HPLC (элюируя смесью ацетонитрил/вода с TFA в качестве модификатора). LCMS (ESI) m/z : 475 [M+Na]⁺

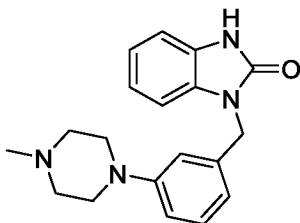
Стадия С: 1-((3-хлор-5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиридин-2-ил)метил)циклобутан-1-карбонитрил



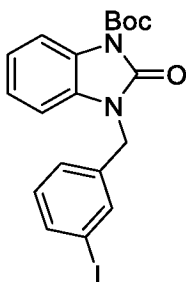
1-((3-Хлор-5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиридин-2-ил)метил)циклобутан-1-карбонитрил растворяли в 1 мл смеси TFA:DCM (1:1), и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Полученную смесь концентрировали и очищали методом HPLC (элюируя смесью ацетонитрил/вода с TFA в качестве модификатора). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (с, 1H), 8,32 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,06 – 6,84 (м, 4H), 5,21 (с, 2H), 3,08 (с, 2H), 2,34 (дт, J = 11,5, 8,2 Гц, 2H), 2,30 – 2,21 (м, 2H), 2,09 – 1,99 (м, 2H). LCMS (ESI) m/z : 353 [M+H]⁺

Пример 80:

Получение 1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она

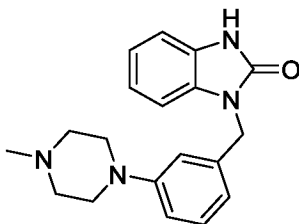


Стадия А: *трет*-бутил-3-(3-йодбензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



К перемешанному раствору *трет*-бутил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (1,0 г, 4,27 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C порциями добавляли NaN (0,205 г, 5,12 ммоль) (60% в масле). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Спустя 1 час, по каплям добавляли 1-(бромметил)-3-йодбензол (1,394 г, 4,70 ммоль) в DMF (10 мл). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, добавляли воду (50 мл), и экстрагировали смесь EtOAc (30 мл × 2). Органические слои собирали, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях вакуума с получением *трет*-бутил-3-(3-йодбензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,78-7,89 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,61 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,28 (ушир. д, J=7,58 Гц, 1H), 6,99-7,15 (м, 3H), 6,78-6,87 (м, 1H), 4,97 (с, 2H), 1,69 (с, 9H). LCMS (ESI) *m/z*: 287,0 [M-56+H].

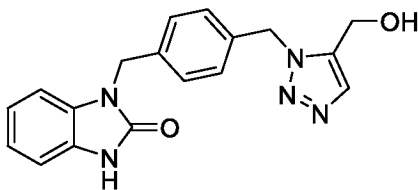
Стадия В: 1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



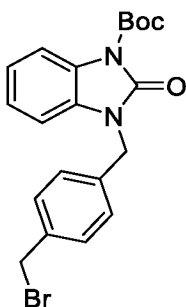
К перемешанной смеси *трет*-бутил-3-(3-йодбензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (300 мг, 0,666 ммоль) в DMSO (6 мл) при 20°C добавляли K₃PO₄ (283 мг, 1,333 ммоль), йодид меди (I) (21,57 мг, 0,113 ммоль), (2S,4R)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновую кислоту (29,7 мг, 0,227 ммоль) и 1-метилпиперазин (66,7 мг, 0,666 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2,5 часов. Спустя 2,5 часа, реакционную смесь фильтровали, и очищали остаток методом HPLC (элюируя градиентом ацетонитрил/вода с NH₄HCO₃ в качестве модификатора) с получением 1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ = 7,27 - 7,16 (м, 1H), 7,12 - 7,03 (м, 2H), 7,03 - 6,98 (м, 2H), 6,96 (с, 1H), 6,90 (ушир. д, J=8,3 Гц, 1H), 6,80 (ушир. д, J=7,5 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 3,24 - 3,07 (м, 4H), 2,67 - 2,53 (м, 4H), 2,35 (с, 3H). LCMS (ESI) *m/z*: 323 [M+H]⁺.

Пример 81:

Получение 1-(4-((5-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она

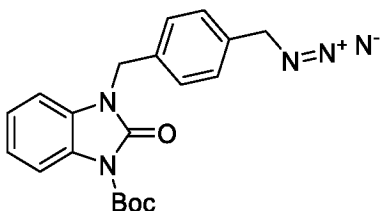


Стадия А: *трет*-бутил-3-(4-(бромметил)бензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



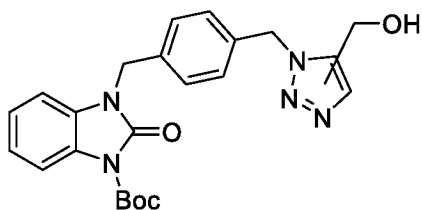
К смеси 1,4-бис(бромметил)бензола (4,06 г, 15,37 ммоль) и карбоната калия (5,31 г, 38,4 ммоль) в DMF (60 мл) при 20°C медленно добавляли *трет*-бутил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (3,0 г, 12,81 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 15 ч. Спустя 15 часов, растворитель удаляли в условиях пониженного давления, и растворяли остаток в воде (30 мл) и EtOAc (30 мл). Органический слой разделяли, повторно экстрагировали водную фазу EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 40 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0-30% этилацетат/петролейный эфир со скоростью потока 35 мл/мин) с получением *трет*-бутил-3-(4-(бромметил)бензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата. ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 7,89 - 7,81 (м, 1H), 7,38 - 7,30 (м, 4H), 7,16 - 7,07 (м, 2H), 6,89 - 6,84 (м, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 1,70 (с, 9H).

Стадия В: *трет*-бутил-3-(4-(азидометил)бензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



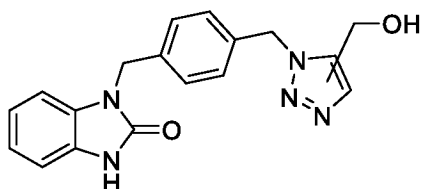
К раствору *трет*-бутил-3-(4-(бромметил)бензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (1,6 г, 3,83 ммоль) в DMF (10 мл) при 0°C добавляли азид натрия (0,27 г, 4,15 ммоль), и перемешивали смесь при 25°C в течение 2 ч. Спустя 2 часа, смесь корректировали до pH~10 добавлением раствора Na₂CO₃ и вливали в воду (50 мл) и EtOAc (30 мл). Органический слой разделяли, и повторно экстрагировали водную фазу EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Водный слой вливали в насыщенный раствор гипохлорита натрия (20 мл) и перемешивали в течение 15 ч. Спустя 15 часов, остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (ISCO®; 12 г флэш-колонка с силикагелем SepaFlash®, элюент: градиент 0-20% этилацетат/петролейный эфир со скоростью потока 35 мл/мин) с получением *трет*-бутил-3-(4-(азидометил)бензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата. LCMS (ESI) m/z: 324 [M+H-C₄H₈]⁺.

Стадия С: *трет*-бутил-3-(4-((4- или 5-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)бензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



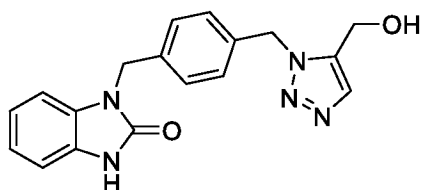
К раствору *трет*-бутил-3-(4-(азидометил)бензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (70 мг, 0,184 ммоль) в THF (10 мл) при 20°C добавляли проп-2-ин-1-ол (0,013 мл, 0,221 ммоль) и $\text{Cr}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (1,469 мг, 1,845 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 60 ч. Спустя 60 часов, смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления с получением неочищенного *трет*-бутил-3-(4-((4- или 5-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)бензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата. LCMS (ESI) m/z : 336,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D: 1-(4-((4- или 5-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



К раствору *трет*-бутил-3-(4-((4- или 5-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)бензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (80 мг, 0,177 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,068 мл, 0,886 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Спустя 1 час, растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом HPLC (элюируя градиентом ацетонитрил/вода с NH_4HCO_3 в качестве модификатора) с получением 1-(4-((5-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она. LCMS (ESI) m/z : 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия E: 1-(4-((5-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он

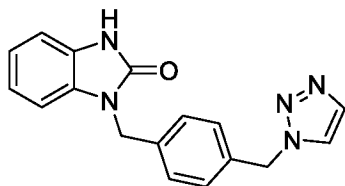


Препаративное расщепление 1-(4-((4- или 5-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии на препаративном SFC-хроматографе MG II. В качестве хиральной неподвижной фазы использовали колонку AD-H производства Chiral Technologies (10 мкм, 30 мм × 250 мм, Chiral Technologies, West Chester, PA). Смесь соединений растворяли в EtOH. Инжекцию и сбор проводили с использованием следующих условий проведения изократической SFC: 45% диоксида углерода и 55% этанола с 0,1% гидроксида аммония в качестве подвижной фазы, длина волны УФ – 220 нм, давление на выходе – 100 бар, температура колоночного отделения – 38°C, скорость потока 70 мл/мин. Значения времени удерживания при сборе пиков были следующими: целевой элюируемый первым пик – 1,040 мин; элюируемый вторым пик – 2,588 мин. ^1H -ЯМР

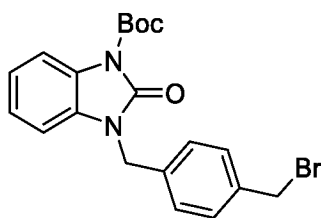
(400 МГц, метанол- d_4) δ 7,64 (с, 1H), 7,32-7,27 (м, 2H), 7,25-7,18 (м, 2H), 7,11-7,02 (м, 2H), 7,02-6,97 (м, 1H), 6,97-6,92 (м, 1H), 5,62 (с, 2H), 5,05 (с, 2H), 4,55 (с, 2H). LCMS (ESI) m/z : 336,2 $[M+H]^+$.

Пример 82:

Получение 1-(4-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)бензил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она

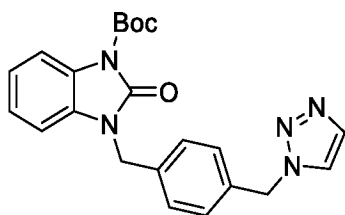


Стадия А: *трет*-бутил-3-(4-(бромметил)бензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



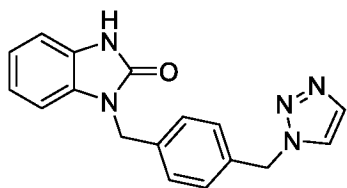
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (11,7 г, 49,9 ммоль) и DMF (300 мл). Добавляли 1,4-бис(бромметил)бензол (19,5 г, 73,9 ммоль) и K_2CO_3 (10,35 г, 74,9 ммоль), и перемешивали флакон при 30°C в течение 3 часов. Спустя 3 часа, реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления и разбавляли водой (300 мл). Полученное вещество промывали этилацетатом (300 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои собирали, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Объединенный фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. 1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 7,80-7,73 (м, 1H), 7,28-7,25 (м, 2H), 7,25-7,22 (м, 2H), 7,07-7,00 (м, 2H), 6,81-6,75 (м, 1H), 4,99-4,92 (м, 2H), 4,40-4,34 (м, 2H), 1,61 (с, 9H).

Стадия В: *трет*-бутил-3-(4-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)бензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-3-(4-(бромметил)бензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (50 мг, 0,120 ммоль) и THF (5 мл). При перемешивании при 0°C добавляли 1,2,3-триазол (10 мг, 0,145 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,022 мл, 0,145 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры (28°C) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Спустя 12 часов, растворитель концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) m/z : 406 $[M+H]^+$.

Стадия С: 1-(4-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-3-(4-((1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)бензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (100 мг, 0,247 ммоль) и DCM (5 мл). Добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль), и оставляли смесь перемешиваться при 28°C в течение 12 часов. Спустя 12 часов, растворитель концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом обращенно-фазовой HPLC на хроматографе GILSON 281, оснащенный колонкой YMC-Actus Triart C18 150×30 мм×5 мкм, с использованием воды (0,1% TFA)-MeCN и ацетонитрила в качестве элюентов, а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) m/z : 306 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,94 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 2H), 7,30-7,25 (м, 2H), 7,09-6,94 (м, 4H), 5,60 (с, 2H), 5,08 (с, 2H).

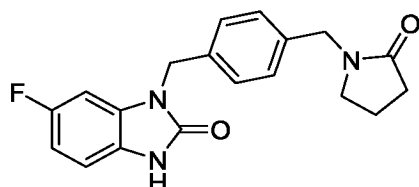
Примеры, представленные в Таблице 12, синтезировали в соответствии со способами, описанными в Примере 82, с использованием на стадии В соответствующим образом замещенных исходных веществ с соответствующих условиях (например, K₂CO₃/MeCN/70°C/16 часов).

Таблица 12

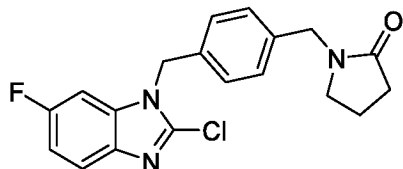
Пример №	Структура	Название	Наблюдаемая масса [M+H] ⁺
Пример 83		(S)-4-метил-3-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)оксазолидин-2-он	338 [M+H] ⁺

Пример 84:

Получение 6-фтор-1-(4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она

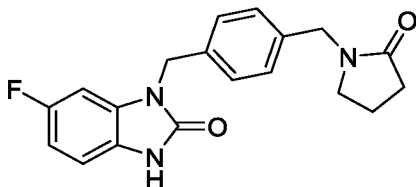


Стадия А: 1-(4-((2-хлор-6-фтор-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)пирролидин-2-он



К трифенилфосфину (368 мг, 1,403 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилату (DIAD) (0,341 мл, 1,754 ммоль) при 0°C добавляли 2-хлор-5-фторбензимидазол (199 мг, 1,169 ммоль) и 1-(4-(гидроксиметил)бензил)пирролидин-2-он (240 мг, 1,169 ммоль) в DCM (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента. Указанное в заголовке соединение получали в виде смеси с его региоизомером, 1-(4-((2-хлор-6-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)метил)бензил)пирролидин-2-оном. LCMS (ESI) m/z : 358 [M+H]⁺.

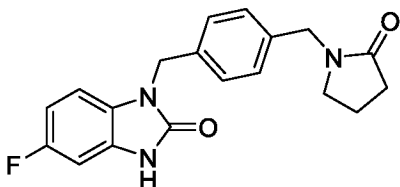
Стадия В: 6-фтор-1-(4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-он



Смесь 1-(4-((2-хлор-5-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)метил)бензил)пирролидин-2-она и его региоизомера 1-(4-((2-хлор-6-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)метил)бензил)-пирролидин-2-она (200 мг (всего смеси), 0,559 ммоль) в AcOH (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 часов. Спустя 12 часов, смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом HPLC (элюируя смесью ацетонитрил/вода с TFA в качестве модификатора), а затем разделяли смесь региоизомеров методом SFC (колонок: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм×30 мм, 5 мкм), условия: 0,1% NH₃·H₂O EtOH, старт В 45% - финиш В 45%, время градиента (мин):, время выдерживания при 100% В (мин):, скорость потока (мл/мин): 50) с получением указанного в заголовке соединения в виде элюируемого первым пика. ¹H-ЯМР (500 МГц, MeOH-*d*₄) δ 7,17 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,06 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,86 (дд, *J* = 4,6, 8,4 Гц, 1H), 6,67-6,59 (м, 1H), 6,67-6,59 (м, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,25 (с, 2H), 3,11 (т, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,26 (т, *J* = 8,1 Гц, 2H), 1,84-1,78 (м, 2H). LCMS (ESI) m/z : 340 [M+H]⁺.

Пример 85:

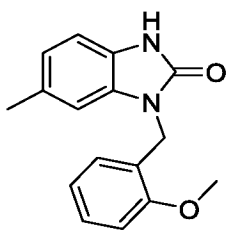
Получение 5-фтор-1-(4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензил)-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-она



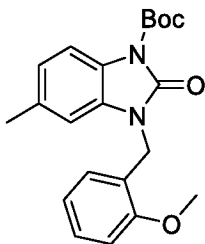
Указанное в заголовке соединение получали с использованием той же методики, что и изложенная на стадиях А-В в Примере 84, за исключением того, что на стадии В методом SFC собирают элюируемый вторым пик. ¹H-ЯМР (500 МГц, MeOH-*d*₄) δ 7,17 (д, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,08 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,78 (дд, *J* = 4,3, 8,6 Гц, 1H), 6,73 (дд, *J* = 2,4, 8,6 Гц, 1H), 6,64-6,57 (м, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,15 (т, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,28 (т, *J* = 8,1 Гц, 2H), 1,87-1,81 (м, 2H). LCMS (ESI) m/z : 340 [M+H]⁺.

Пример 86:

Получение 1-(2-метоксибензил)-6-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она

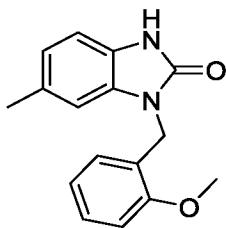


Стадия А: Получение *трет*-бутил-3-(2-метоксибензил)-5-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-5-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (25 мг, 0,101 ммоль), (2-метоксифенил)метанол (28 мг, 0,203 ммоль) и полимерсвязанный трифенилфосфин (27 мг, 0,103 ммоль) в THF (0,5 мл). При 0°C добавляли ди-*трет*-бутилазодикарбоксилат (47 мг, 0,204 ммоль) в THF (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, реакцию смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI) m/z : 313 $[M+H]^+$ (наблюдали в виде утраты *t*Bu).

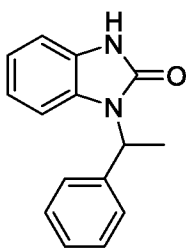
Стадия В: 1-(2-метоксибензил)-6-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



К перемешанному раствору *трет*-бутил-3-(2-метоксибензил)-5-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (30 мг, 0,081 ммоль) в DCM (2 мл) при комнатной температуре добавляли TFA (0,1 мл, 1,298 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Спустя 30 минут, растворитель удаляли в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом HPLC (элюируя смесью ацетонитрил/вода с TFA в качестве модификатора). ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,76 (ушир. с, 1H), 7,20-7,26 (м, 1H), 7,06-7,10 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,90 (д, $J = 7,93$ Гц, 1H), 6,86 (т, $J = 7,48$ Гц, 1H), 6,81 (с, 2H), 5,11 (с, 2H), 3,85-3,94 (м, 3H), 2,35 (с, 3H). LCMS (ESI) m/z : 269 $[M+H]^+$.

Пример 87:

Получение 1-(1-фенилэтил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она



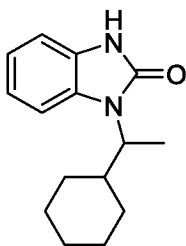
С использованием методики, описанной на стадиях А-В в Примере 86, *трет*-бутил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат и 1-фенилэтан-1-ол преобразовывали до конечного соединения.

Стадия А: *трет*-бутил-2-оксо-3-(1-фенилэтил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат. LCMS (ESI) m/z : 283 $[M+H]^+$ (наблюдали в виде утраты *t*Bu).

Стадия В: 1-(1-фенилэтил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он. ^1H -ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ 7,42-7,34 (м, 4H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,11-7,07 (м, 1H), 7,02 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,90 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,81 (кв, $J = 7,2$ Гц, 1H), 1,92 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H). LCMS (ESI) m/z : 239 $[M+H]^+$.

Пример 88:

Получение 1-(1-циклогексилэтил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она



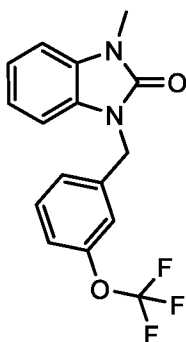
С использованием методики, описанной на стадиях А-В в Примере 86, *трет*-бутил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат и 1-циклогексилэтан-1-ол преобразовывали до конечного соединения.

Стадия А: *трет*-бутил-3-(1-циклогексилэтил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат. LCMS (ESI) m/z : 345 $[M+H]^+$.

Стадия В: 1-(1-циклогексилэтил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он. ^1H -ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ 7,25-7,23 (м, 1H), 7,09-7,06 (м, 3H), 4,19-4,13 (м, 1H), 2,08-2,05 (м, 2H), 1,86-1,84 (м, 1H), 1,68-1,62 (м, 2H), 1,53 (д, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,35-1,32 (м, 2H), 1,13-1,08 (м, 3H), 0,93-0,92 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z : 245 $[M+H]^+$.

Пример 89:

Получение 1-метил-3-(3-(трифторметокси)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она

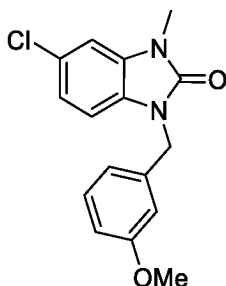


С использованием методики, описанной на стадии А в Примере 86, 1-метил-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он и (3-(трифторметокси)фенил)метанол преобразовывали до конечного соединения. ^1H -ЯМР (500

МГц, MeOH- d_4) δ 7,47-7,42 (м, 1H), 7,32 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,23-7,19 (м, 2H), 7,18-7,15 (м, 1H), 7,12-7,05 (м, 2H), 5,18 (с, 2H), 3,50 (с, 3H). LCMS (ESI) m/z : 323 $[M+H]^+$.

Пример 90:

Получение 5-хлор-1-(3-метоксибензил)-3-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она

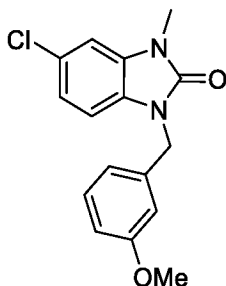


С использованием методики, описанной на стадиях А-В в Примере 86, *трет*-бутил-6-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат и (3-метоксифенил)-метанол преобразовывали до 5-хлор-1-(3-метоксибензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она.

Стадия А: *трет*-бутил-6-хлор-3-(3-метоксибензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат. LCMS (ESI) m/z : 389 $[M+H]^+$.

Стадия В: 5-хлор-1-(3-метоксибензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он. LCMS (ESI) m/z : 289 $[M+H]^+$.

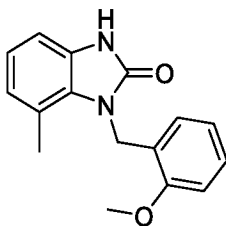
Стадия С: 5-хлор-1-(3-метоксибензил)-3-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



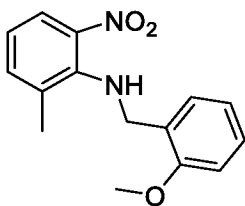
5-Хлор-1-(3-метоксибензил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он (20 мг, 0,069 ммоль) растворяли в DMF (2 мл), и при 0°C добавляли к нему йодметан (98 мг, 0,693 ммоль) и карбонат цезия (68 мг, 0,209 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 15 часов. Смесь фильтровали и очищали методом HPLC (элюируя смесью ацетонитрил/вода с TFA в качестве модификатора). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,24 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,00 - 6,96 (м, 2H), 6,87 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,84 - 6,79 (м, 2H), 6,77 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,45 (с, 3H). MS(ESI) m/z : 303 $[M+H]^+$.

Пример 91:

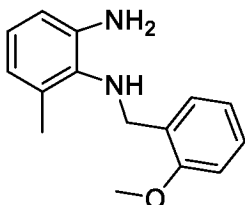
Получение 1-(2-метоксибензил)-7-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она



Стадия А: N-(2-метоксибензил)-2-метил-6-нитроанилин



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 2-фтор-1-метил-3-нитробензол (200 мг, 1,289 ммоль) в THF (5 мл). При комнатной температуре добавляли (2-метоксифенил)метанамин (177 мг, 1,289 ммоль) и K_2CO_3 (356 мг, 2,58 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 15 часов. Спустя 15 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли воду (30 мл). Смесь промывали этилацетатом (30 мл $\times$ 2). Органические слои собирали, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента. LCMS (ESI) m/z : 273 $[M+H]^+$.

Стадия В: N¹-(2-метоксибензил)-6-метилбензол-1,2-диамин

N-(2-метоксибензил)-2-метил-6-нитроанилин (100 мг, 0,367 ммоль) растворяли в MeOH (3 мл) в атмосфере аргона, а затем при комнатной температуре добавляли 10% Pd-C (39,1 мг, 0,037 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (15 фунт./кв. дюйм) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом препаративной TLC с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента. LCMS (ESI) m/z : 243 $[M+H]^+$.

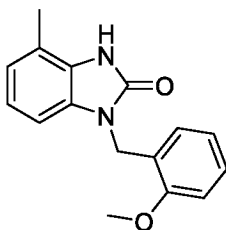
Стадия С: 1-(2-метоксибензил)-7-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



К смеси N¹-(2-метоксибензил)-6-метилбензол-1,2-диамина (30 мг, 0,124 ммоль) в THF (5 мл) добавляли CDI (40 мг, 0,247 ммоль), а затем добавляли триэтиламин (0,06 мл, 0,430 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 80°C в течение 15 часов. Спустя 15 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (30 мл), и промывали смесь этилацетатом (30 мл $\times$ 2). Органические слои собирали, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом HPLC (элюируя смесью ацетонитрил/вода с TFA в качестве модификатора). 1H -ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9,68 (ушир. с, 1 H), 7,25-7,24 (м, 1 H), 6,99 - 6,90 (м, 3 H), 6,83 - 6,80 (м, 1 H), 6,77-6,76 (м, 2 H), 5,32 (с, 2 H), 3,92 (с, 3 H), 2,26 (с, 3 H). LCMS (ESI) m/z : 269 $[M+H]^+$.

Пример 92:

Получение 1-(2-метоксибензил)-4-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она



Указанное в заголовке соединение получали с использованием той же методики, что и описанная выше на стадиях А-С Примера 91, за исключением того, что на стадии А использовали 1-фтор-3-метил-2-нитробензол.

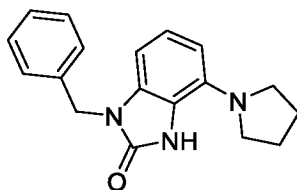
Стадия А: N-(2-метоксибензил)-2-метил-6-нитроанилин. LCMS (ESI) m/z : 273 $[M+H]^+$.

Стадия В: N¹-(2-метоксибензил)-6-метилбензол-1,2-диамин. LCMS (ESI) m/z : 243 $[M+H]^+$.

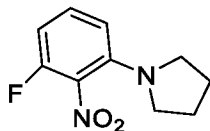
Стадия С: 1-(2-метоксибензил)-4-метил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,59 (ушир. с, 1H), 7,25-7,23 (м, 1H), 7,14-7,12 (м, 1H), 6,93-6,79 (м, 5H), 5,12 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,40 (с, 3H). LCMS (ESI) m/z : 269 $[M+H]^+$.

Пример 93:

Получение 1-бензил-4-(пирролидин-1-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она

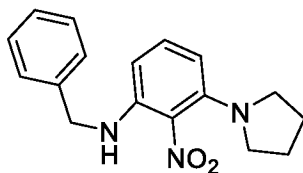


Стадия А: 1-(3-фтор-2-нитрофенил)пирролидин



1,3-Дифтор-2-нитробензол (500 мг, 3,14 ммоль) растворяли в DMSO (5 мл). Добавляли пирролидин (224 мг, 3,14 ммоль) и K₂CO₃ (956 мг, 6,91 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Спустя 1 час, смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл $\times$ 3). Полученные органические слои собирали, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием петролейного эфира и этилацетата в качестве элюента. LCMS (ESI) m/z : 211 $[M+H]^+$.

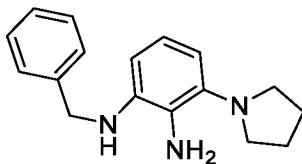
Стадия В: N-бензил-2-нитро-3-(пирролидин-1-ил)анилин



1-(3-Фтор-2-нитрофенил)пирролидин (200 мг, 0,951 ммоль) растворяли в DMSO (5 мл). Добавляли бензиламин (112 мг, 1,047) и K₂CO₃ (263 мг, 1,903 ммоль), и нагревали реакционную смесь до 110°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл $\times$ 3). Полученные органические слои собирали, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и

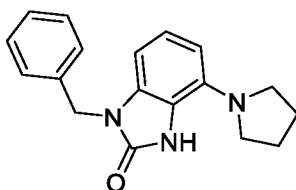
концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с использованием петролейного эфира и этилацетата в качестве элюента. LCMS (ESI) m/z : 298 $[M+H]^+$.

Стадия С: N¹-бензил-3-(пирролидин-1-ил)бензол-1,2-диамин



N-бензил-2-нитро-3-(пирролидин-1-ил)анилин (75 мг, 0,252 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл). К реакционной смеси добавляли Pd-C (3 мг, 0,028 ммоль), и помещали реакционную смесь в атмосферу водорода на 5 минут. Спустя 5 минут, катализатор удаляли путем фильтрования. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения в виде масла. MS (ESI) m/z : 268 $[M+H]^+$.

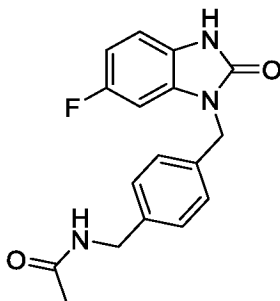
Стадия D: 1-бензил-4-(пирролидин-1-ил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



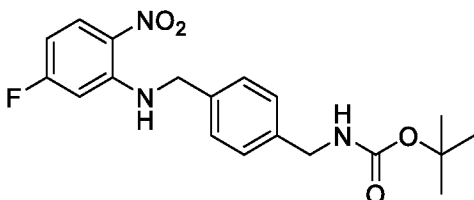
N¹-бензил-3-(пирролидин-1-ил)бензол-1,2-диамин (20 мг, 0,075 ммоль) растворяли в THF (5 мл). При 20°C добавляли CDI (36 мг, 0,222 ммоль) и триэтиламин (0,06 мл, 0,430 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь перемешивали и нагревали при 80°C в течение 15 часов. Спустя 15 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (30 мл), и экстрагировали смесь EtOAc (30 мл × 2). Полученные органические слои собирали, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали в условиях вакуума, и очищали остаток методом HPLC (элюируя смесью ацетонитрил/вода с TFA в качестве модификатора) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H-ЯМР (500 МГц, MeOH-*d*₄) δ 7,36 - 7,31 (м, 4 H), 7,28 (ушир. д, J = 6,3 Гц, 1H), 6,91 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,50 (ушир. д, J = 7,8 Гц, 2H), 5,07 (с, 2H), 3,42 - 3,37 (м, 4H), 2,04 (тд, J = 3,3, 6,4 Гц, 4H). LCMS (ESI) m/z : 294 $[M+H]^+$.

Пример 94:

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

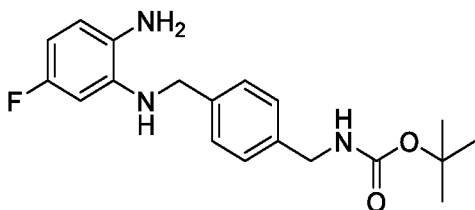


Стадия А: *трет*-бутил-(4-(((5-фтор-2-нитрофенил)амино)метил)бензил)карбамат



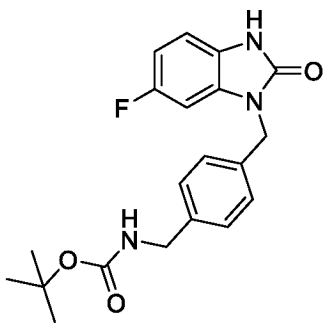
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 2,4-дифтор-1-нитробензол (469 мкл, 4,27 ммоль), *трет*-бутил-(4-(аминометил)бензил)карбамат (1010 мг, 4,27 ммоль), K_2CO_3 (886 мг, 6,41 ммоль) и THF (1,07E+04 мкл). Флакон герметизировали и нагревали до 80°C в течение 18 часов. Спустя 18 часов, неочищенную смесь промывали водой и этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное вещество растворяли в DCM и наносили на колонку с 80 г силикагеля. Осуществляли элюирование с колонки 100% гексаны → 100% этилацетат. Целевое вещество элюировали, фракции собирали и концентрировали в условиях пониженного давления. LC/MS (m/z): 398 ($M+H$)⁺ (наблюдали +22)

Стадия В: *трет*-бутил-(4-(((2-амино-5-фторфенил)амино)метил)бензил)карбамат



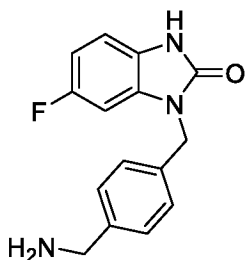
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли цинк (355 мг, 5,44 ммоль) и этанол (1853 мкл). Флакон охлаждали до 0°C, и добавляли уксусную кислоту (311 мкл, 5,44 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 минут. Спустя 5 минут, добавляли *трет*-бутил-(4-(((5-фтор-2-нитрофенил)амино)метил)бензил)карбамат (371 мг, 0,988 ммоль) в этаноле (618 мкл). Смесь нагревали до 35°C в течение 45 минут. Спустя 45 минут, смесь фильтровали через CELITE, промывали этилацетатом. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное вещество растворяли в DCM и наносили на колонку с 40 г силикагеля, элюируя 100% гексаны → 100% этилацетат. Целевое вещество элюировали, фракции собирали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением целевого промежуточного соединения. LC/MS (m/z): 346 ($M+H$)⁺

Стадия С: *трет*-бутил-(4-((6-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)карбамат



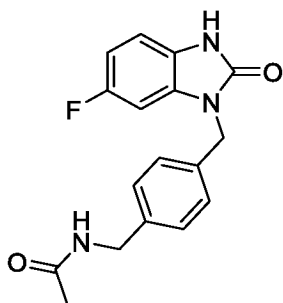
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-(4-(((2-амино-5-фторфенил)амино)метил)бензил)карбамат (303 мг, 0,877 ммоль), CDI (142 мг, 0,877 ммоль), TEA (367 мкл, 2,63 ммоль) и DMF (2193 мкл). Флакон герметизировали и нагревали до 80°C в течение 4,5 часов. Спустя 4,5 часа, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли CDI (71,1 мг, 0,439 ммоль) и TEA (122 мкл, 0,877 ммоль), и возобновляли нагревание при 80°C в течение 1 часа. Спустя 1 час, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь промывали этилацетатом и водой. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное вещество переносили без очистки на следующую стадию. LC/MS (m/z): 316 ($M+H$)⁺ (наблюдали утрату *трет*-бутила).

Стадия D: 1-(4-(аминометил)бензил)-6-фтор-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-(4-((6-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)карбамат (326 мг, 0,878 ммоль), HCl (2194 мкл, 8,78 ммоль) и THF (2194 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Спустя 18 часов, реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное вещество растворяли в смеси ACN/вода. Полученное вещество замораживали и сушили на лиофильной сушке в течение 16 часов с получением целевого промежуточного соединения. LC/MS (m/z): 272 (M+H)⁺.

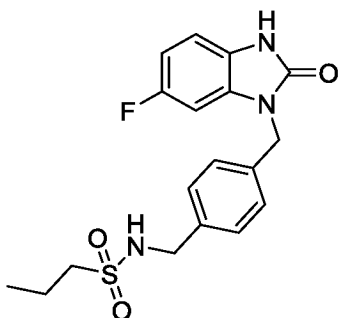
Стадия E: N-(4-((6-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)ацетамид



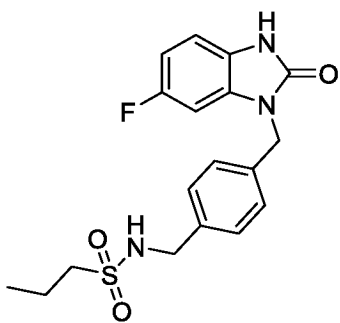
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли уксусную кислоту (21,10 мкл, 0,369 ммоль), NATU (210 мг, 0,553 ммоль) и DMF (3686 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. Спустя 5 минут, добавляли 1-(4-(аминометил)бензил)-6-фтор-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он (100 мг, 0,369 ммоль), а затем DIEA (193 мкл, 1,106 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Спустя 24 часа, реакционную смесь фильтровали и непосредственно подвергали очистке методом HPLC (очищали методом HPLC, элюируя градиентом ацетонитрил/вода со щелочным модификатором, линейный градиент) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS (m/z): 314 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,98 (с, 1H), 8,34 – 8,15 (м, 1H), 7,24 (дд, J = 50,0, 8,0 Гц, 4H), 6,99 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,97 – 6,90 (м, 1H), 6,83 – 6,73 (м, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,18 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 1,83 (с, 3H).

Пример 95:

Получение N-(4-((6-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)пропан-1-сульфонамида



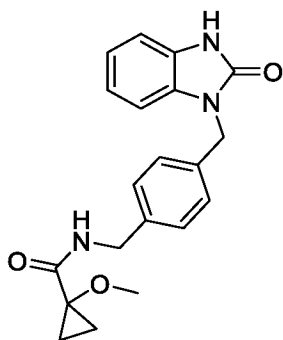
Стадия А: N-(4-((6-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)пропан-1-сульфонамид



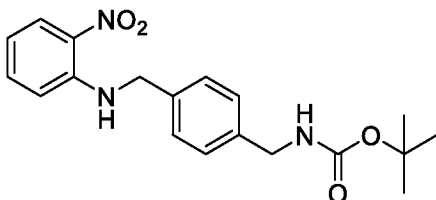
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 1-(4-(аминометил)бензил)-6-фтор-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он (30 мг, 0,111 ммоль), TEA (46,2 мкл, 0,332 ммоль) и DMF (1106 мкл). Последним добавляли пропан-1-сульфонилхлорид (17,35 мг, 0,122 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Спустя 1 час, реакционную смесь фильтровали, и непосредственно подвергали очистке методом HPLC (очищали методом HPLC, элюируя градиентом ацетонитрил/вода со щелочным модификатором, линейный градиент) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS (m/z): 378 (M+H)⁺. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,99 (с, 1H), 7,55 (т, J = 6,3 Гц, 1H), 7,37 – 7,21 (м, 4H), 6,98 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,96 – 6,93 (м, 1H), 6,80 – 6,75 (м, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,09 (д, J = 6,3 Гц, 2H), 2,87 – 2,77 (м, 2H), 1,66 – 1,48 (м, 2H), 0,82 (т, J = 7,4 Гц, 3H).

Пример 96:

Получение 1-метокси-N-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)циклопропан-1-карбоксамид

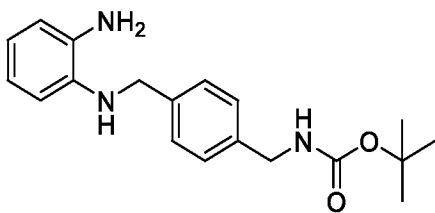


Стадия А: *трет*-бутил-(4-(((2-нитрофенил)амино)метил)бензил)карбамат



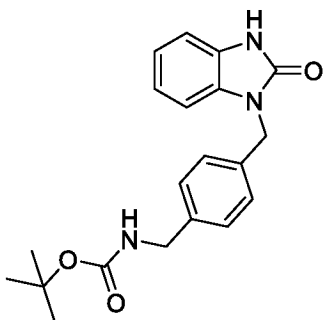
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 1-фтор-2-нитробензол (2,242 мл, 21,26 ммоль), *трет*-бутил-(4-(аминометил)бензил)карбамат (5024 мг, 21,26 ммоль), K₂CO₃ (4408 мг, 31,9 ммоль) и THF (100 мл). Реакционную смесь герметизировали и нагревали до 80°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, неочищенное вещество промывали водой и этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS (m/z): 380 (M+H)⁺ (наблюдали M+22).

Стадия В: *трет*-бутил-(4-(((2-аминофенил)амино)метил)бензил)карбамат



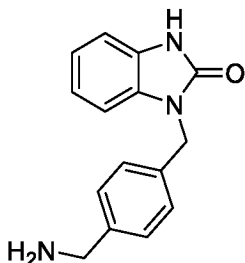
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли цинк (7645 мг, 117 ммоль) и этанол (3,99E+04 мкл). Флакон охлаждали до 0°C, и добавляли уксусную кислоту (6694 мкл, 117 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 минут. Спустя 5 минут, добавляли *трет*-бутил-(4-(((2-нитрофенил)амино)метил)бензил)карбамат (7599 мг, 21,26 ммоль) в этаноле (1,33E+04 мкл). Смесь нагревали до 35°C в течение 10 минут. Спустя 10 минут, смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через CELITE, промывая этилацетатом. Полученное вещество концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный остаток растворяли в DCM и наносили на колонку с 120 г силикагеля. Целевой продукт элюировали, фракции собирали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS (m/z): 328 (M+H)⁺.

Стадия С: *трет*-бутил-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)карбамат



В круглодонную колбу, оснащенную перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-(4-(((2-аминофенил)амино)метил)бензил)карбамат (3,57 г, 10,90 ммоль), CDI (1,768 г, 10,90 ммоль), TEA (4,56 мл, 32,7 ммоль) и DMF (27,3 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, реакционную смесь промывали этилацетатом и водой. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS (m/z): 298 (M+H)⁺ (наблюдали утрату *трет*-бутила)

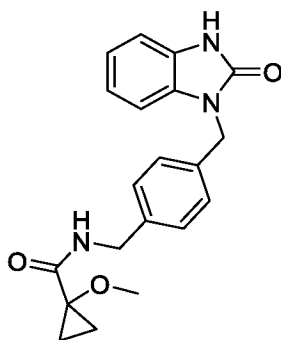
Стадия D: 1-(4-(аминометил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



В круглодонную колбу, оснащенную перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)карбамат (3,85 г, 10,89 ммоль), HCl (16,34 мл, 65,4 ммоль) и THF (27,2 мл). Смесь оставляли перемешиваться в течение 3 часов при комнатной температуре. Спустя 3 часа, реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 19 часов. Спустя 19 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления.

Полученное вещество растирали со смесью этилацетат/гексаны/DCM. Полученное вещество фильтровали, и получали указанное в заголовке соединение. LC/MS (m/z): 254 ($M+H$)⁺.

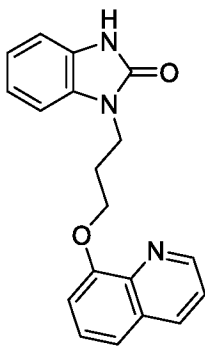
Стадия Е: 1-метокси-N-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензил)циклопропан-1-карбоксамид



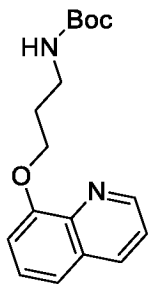
1-(4-(Аминометил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он (30 мг, 0,118 ммоль), НАТУ (67,5 мг, 0,178 ммоль) и DMF (1500 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Спустя 5 минут, добавляли 1-(4-(аминометил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он (30 мг, 0,118 ммоль), а затем DIEA (62,1 мкл, 0,355 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 19 часов. Спустя 19 часов, реакционную смесь фильтровали и непосредственно подвергали очистке методом HPLC, элюируя градиентом ацетонитрил/вода со щелочным модификатором (линейный градиент) с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS (m/z): 352 ($M+H$)⁺. ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,93 (с, 1H), 8,60 (т, J = 6,2 Гц, 1H), 7,31 – 7,17 (м, 4H), 7,02 – 6,90 (м, 4H), 4,96 (с, 2H), 4,28 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 1,10 – 0,92 (м, 4H).

Пример 97:

Получение 1-(3-(хинолин-8-илокси)пропил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она



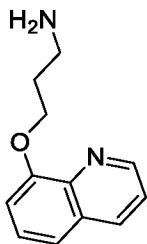
Стадия А: *трет*-бутил-(3-(хинолин-8-илокси)пропил)карбамат



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли хинолин-8-ол (0,5 г, 3,44 ммоль) и THF (10 мл). При перемешивании при 0°C к реакционной смеси добавляли *трет*-бутил-(3-гидроксипропил)карбамат (0,604 г, 3,44 ммоль), (Е)-ди-*трет*-бутилдiazен-1,2-дикарбоксилат (1,190 г, 5,17 ммоль), дифенил(*пара*-толил)фосфин (1,428 г, 5,17 ммоль) и *трет*-бутил-(3-гидроксипропил)карбамат (0,604

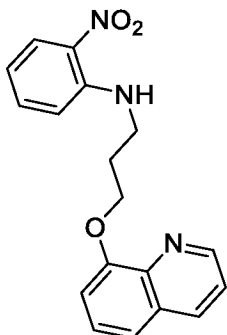
г, 3,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в условиях пониженного давления. К остатку добавляли воду (50 мл), и экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Объединенные органические слои собирали, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали в условиях вакуума и очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. MS (ESI) m/z: 303 [M+H⁺].

Стадия В: 3-(хинолин-8-илокси)пропан-1-амин



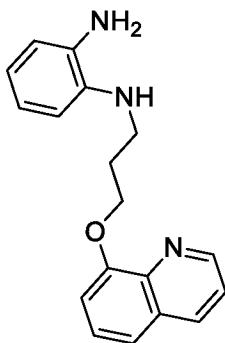
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-(3-(хинолин-8-илокси)пропил)карбамат (830 мг, 2,74 ммоль) и DCM (10 мл). Добавляли TFA (1,9 мл, 24,66 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 30°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения. MS (ESI) m/z: 203 [M+H⁺].

Стадия С: 2-нитро-N-(3-(хинолин-8-илокси)пропил)анилин



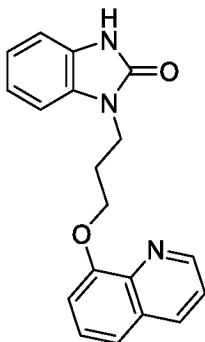
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 3-(хинолин-8-илокси)пропан-1-амин (555 мг, 2,74 ммоль) и THF (15 мл). Добавляли 1-фтор-2-нитробензол (387 мг, 2,74 ммоль) и K₂CO₃ (1138 мг, 8,23 ммоль), и нагревали реакционную смесь до 80°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (80 мл), и промывали смесь EtOAc (30 мл × 3). Полученные органические слои собирали, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. MS (ESI) m/z: 324 [M+H⁺].

Стадия D: N¹-(3-(хинолин-8-илокси)пропил)бензол-1,2-диамин



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 2-нитро-N-(3-(хинолин-8-илокси)пропил)анилин (150 мг, 0,464 ммоль) и MeOH (5 мл). Добавляли NH₄Cl (водн.) (5 мл) и цинк (607 мг, 9,28 ммоль), и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 30°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, добавляли воду (50 мл), и промывали полученное вещество EtOAc (30 мл × 2). Объединенные органические слои собирали, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. MS (ESI) m/z: 294 [M+H⁺].

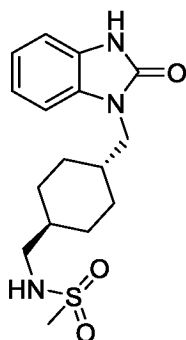
Стадия E: 1-(3-(хинолин-8-илокси)пропил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он



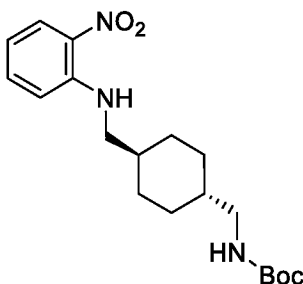
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли N¹-(3-(хинолин-8-илокси)пропил)бензол-1,2-диамин (60 мг, 0,205 ммоль) и THF (2,5 мл). Добавляли триэтиламин (0,34 мл, 2,439 ммоль) и CDI (199 мг, 1,227 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 15 часов. Спустя 15 часов, полученный остаток очищали методом HPLC на хроматографе GILSON 281, оснащенный колонкой Waters Boston Green ODS 150×30 мм 5 мкм, с использованием воды (0,1% TFA)-MeCN, подвижная фаза B: ацетонитрил, длина волны обнаружения: 220 нм, с получением указанного в заголовке соединения. MS (ESI) m/z: 320 [M+H⁺]. ¹H-ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 9,15 - 9,08 (м, 2H) 8,07 (дд, J=8,4, 5,2 Гц, 1H) 7,84 - 7,82 (м, 2H) 7,58 - 7,54 (м, 1H) 7,19 - 7,16 (м, 1H) 6,04 - 7,98 (м, 3H) 4,41 (т, J=5,7 Гц, 2H) 4,26 (т, J=6,7 Гц, 2H) 2,45 (кв, J=6,3 Гц, 2H).

Пример 98:

Получение N-(((1*r*,4*r*)-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)метил)-циклогексил)метил)метансульфонамида

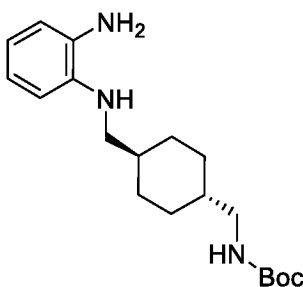


Стадия А: *трет*-бутил-(((1*r*,4*r*)-4-(аминометил)циклогексил)метил)карбамат



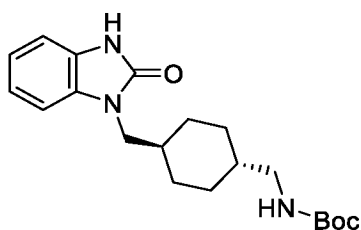
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-(((1*r*,4*r*)-4-(аминометил)циклогексил)метил)карбамат (500 мг, 2,063 ммоль) и DMF (10 мл). Добавляли 1-фтор-2-нитробензол (349 мг, 2,476 ммоль) и K_2CO_3 (570 мг, 4,13 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 26°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, добавляли воду (80 мл), и промывали смесь этилацетатом (50 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои собирали, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Объединенный фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) m/z : 386 $[M+Na]^+$.

Стадия В: *трет*-бутил-(((1*r*,4*r*)-4-((2-аминофенил)амино)метил)циклогексил)-метил)карбамат



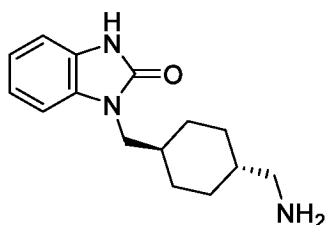
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-(((1*r*,4*r*)-4-((2-нитрофенил)амино)метил)циклогексил)метил)карбамат (700 мг, 1,926 ммоль) и MeOH (20 мл). При 26°C добавляли 10% Pd-C (70 мг), и перемешивали реакционную смесь при 26°C в атмосфере водорода (15 фунт./кв. дюйм) в течение 2 часов. Спустя 2 часа, реакционную смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) m/z : 278 $[M+H-56]^+$.

Стадия C: *трет*-бутил-(((1*r*,4*r*)-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)метил)циклогексил)метил)карбамат



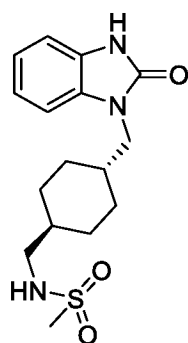
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-(((1*r*,4*r*)-4-((2-аминофенил)амино)метил)циклогексил)метил)карбамат (600 мг, 1,799 ммоль) и THF (10 мл). Добавляли CDI (875 мг, 5,40 ммоль) и TEA (1,52 мл, 10,91 ммоль), и нагревали реакционную смесь до 80°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (40 мл), и промывали смесь этилацетатом (30 мл × 3). Полученные органические слои собирали, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) *m/z*: 304 [M+H-56]⁺.

Стадия D: 1-(((1*r*,4*r*)-4-(аминометил)циклогексил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2(3*H*)-он



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-(((1*r*,4*r*)-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)метил)циклогексил)метил)-карбамат (240 мг, 0,668 ммоль) и DCM (4 мл). Добавляли TFA (2 мл, 26,0 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 26°C в течение 2 часов. Спустя 2 часа, растворитель концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) *m/z*: 260 [M+H]⁺.

Стадия E: N-(((1*r*,4*r*)-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)метил)циклогексил)метил)метансульфонамид

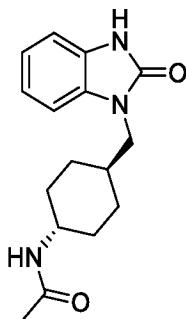


Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 1-(((1*r*,4*r*)-4-(аминометил)циклогексил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2(3*H*)-он (50 мг, 0,193 ммоль) и DMF (2 мл). Добавляли TEA (0,08 мл, 0,574 ммоль) и метансульфоновый ангидрид (33 мг, 0,189 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 26°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, растворитель концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом обращенно-фазовой HPLC на хроматографе GILSON 281, оснащенный колонкой Boston Green ODS 150×30, 5 мкм, с использованием воды (0,1% TFA)-MeCN и

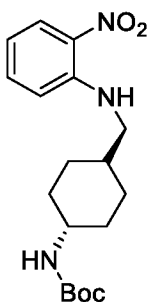
ацетонитрила в качестве элюентов, а затем проводили лиофилизацию с получением указанного в заголовке соединения. MS (ESI) m/z : 338 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,15-7,00 (м, 4H), 3,73 (д, $J = 7,4$ Гц, 2H), 2,92-2,84 (м, 5H), 1,87-1,84 (м, 3H), 1,75-1,73 (м, 2H), 1,46 (ушир. с, 1H), 1,19-1,05 (м, 2H), 1,01-0,89 (м, 2H).

Пример 99:

Получение N-((1r,4r)-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)циклогексил)ацетамида

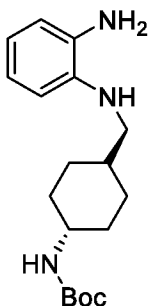


Стадия А: *трет*-бутил-((1s,4s)-4-(((2-нитрофенил)амино)метил)циклогексил)-карбамат



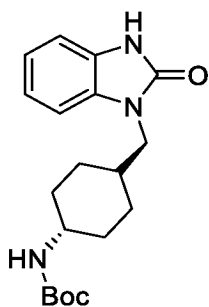
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-((1r,4r)-4-(аминометил)циклогексил)карбамат (1 г, 4,38 ммоль) и DMF (15 мл). Добавляли 1-фтор-2-нитробензол (0,742 г, 5,26 ммоль) и K_2CO_3 (1,211 г, 8,76 ммоль), и нагревали реакционную смесь до $80^\circ C$ в течение 16 часов. Спустя 16 часов, добавляли воду (100 мл), и промывали смесь этилацетатом (100 мл). Полученные органические слои собирали, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. MS (ESI) m/z : 294 $[M+H]^+$ (наблюдали утрату *трет*-бутила)

Стадия В: *трет*-бутил-((1s,4s)-4-(((2-аминофенил)амино)метил)циклогексил)-карбамат



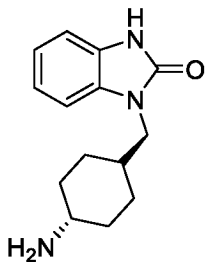
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-((1s,4s)-4-(((2-нитрофенил)амино)метил)циклогексил)карбамат (500 мг, 1,431 ммоль) и MeOH (10 мл). Добавляли Pd-C (50 мг, 0,047 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при $26^\circ C$ в атмосфере водорода (15 фунт./кв. дюйм) в течение 4 часов. Спустя 4 часа, реакционную смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения. MS (ESI) m/z : 320 $[M+H]^+$.

Стадия С: *трет*-бутил-((1*s*,4*s*)-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)метил)циклогексил)карбамат



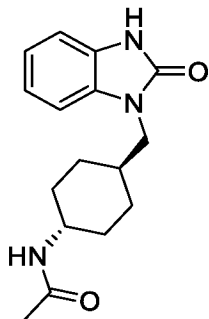
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-((1*s*,4*s*)-4-((2-аминофенил)амино)метил)циклогексил)карбамат (450 мг, 1,409 ммоль) и THF (10 мл). Добавляли CDI (685 мг, 4,23 ммоль) и TEA (1,2 мл, 8,61 ммоль), и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 80°C в атмосфере азота в течение 16 часов. Спустя 16 часов, добавляли воду (30 мл), и промывали вещество этилацетатом (30 мл × 3). Полученные органические слои собирали, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. MS (ESI) *m/z*: 290 [M+H⁺] (наблюдали утрату *трет*-бутила).

Стадия D: 1-(((1*s*,4*s*)-4-аминоциклогексил)метил)-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-он



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-((1*s*,4*s*)-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)метил)циклогексил)карбамат (200 мг, 0,579 ммоль) и DCM (15 мл). Добавляли TFA (8 мл, 104 ммоль), и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 26°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, растворитель концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения. MS (ESI) *m/z*: 246 [M+H⁺].

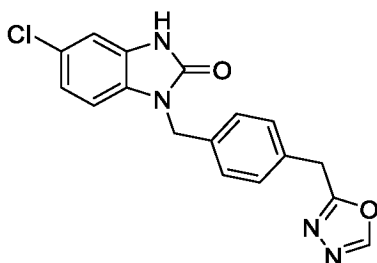
Стадия E: N-((1*s*,4*s*)-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)метил)циклогексил)ацетамид



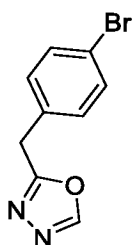
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 1-(((1*s*,4*s*)-4-аминоциклогексил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2(3*H*)-он (70 мг, 0,285 ммоль) в DMF (2 мл). Добавляли TEA (0,14 мл, 1,004 ммоль) и уксусный ангидрид (30 мг, 0,294 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 26°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, растворитель концентрировали в условиях вакуума. Полученный

остаток очищали методом обращенно-фазовой HPLC на хроматографе GILSON 281, оснащенном колонкой Waters XSELECT C18 150×30 мм×5 мкм, с использованием воды (0,1% TFA)-MeCN и ацетонитрила в качестве элюентов, а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. MS (ESI) m/z : 288 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,59 (ушир. с, 1H), 7,14-7,07 (м, 3H), 6,98 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 5,25 (ушир. д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,72 (д, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,80-3,66 (м, 1H), 2,06-1,98 (м, 2H), 1,95 (с, 3H), 1,82-1,78 (м, 3H), 1,27-1,21 (м, 2H), 1,09-1,06 (м, 2H).

Пример 100:

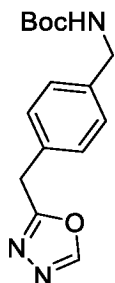


Стадия А: 2-(4-бромбензил)-1,3,4-оксадиазол



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 2-(4-бромфенил)ацетогидразид (2,7 г, 11,79 ммоль) и ксилол (10 мл). АсОН (2 мл), и добавляли триэтоксиметан (3,49 г, 23,57 ммоль) при 26°C (комнатная температура). Реакционную смесь герметизировали и нагревали до 150°C в течение 5 часов. Спустя 5 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли воду (30 мл), и вещество промывали EtOAc (30 мл × 2). Полученные органические слои собирали, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) m/z : 239 $[M+H]^+$.

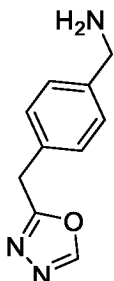
Стадия В: *tert*-бутил-(4-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)бензил)карбамат



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли калия (((*tert*-бутоксикарбонил)амино)метил)трифторборат (927 мг, 3,91 ммоль), 2-(4-бромбензил)-1,3,4-оксадиазол (850 мг, 3,56 ммоль), диоксан (20 мл) и воду (2 мл). Добавляли K_2CO_3 (1474 мг, 10,67 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (339 мг, 0,711 ммоль) и ацетат палладия (II) (80 мг, 0,356 ммоль), флакон герметизировали и нагревали до 110°C в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 16 часов. Спустя 16 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной

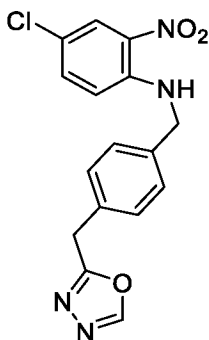
температуры, и добавляли воду (20 мл). Полученное вещество промывали EtOAc (20 мл × 3), органические слои собирали, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. MS (ESI) m/z : 290 [M+H]⁺.

Стадия C: (4-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)фенил)метанамин



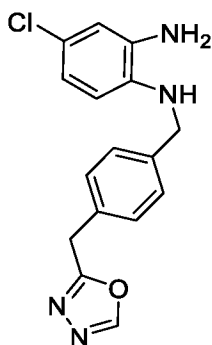
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *tert*-бутил-4-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)бензилкарбамат (250 мг, 0,864 ммоль) в DCM (10 мл). При 0°C добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль), и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 0°C в течение 2 часов. Спустя 2 часа, для корректировки до pH ~ 9 добавляли водн. NaHCO₃ (~5 мл). Затем, смесь разбавляли водой (~10 мл) и экстрагировали DCM (25 мл × 6). Полученные органические слои собирали, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) m/z : 190 [M+H]⁺.

Стадия D: N-(4-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)бензил)-4-хлор-2-нитроанилин



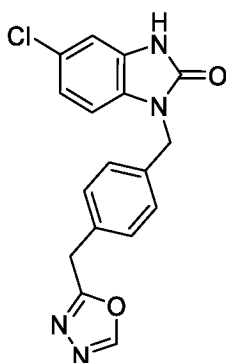
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли (4-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)фенил)метанамин (150 мг, 0,80 ммоль) и DMF (5 мл). К реакционной смеси добавляли K₂CO₃ (220 мг, 1,6 ммоль) и 4-хлор-1-фтор-2-нитробензол (153 мг, 0,87 ммоль), и нагревали реакционную смесь до 50°C в течение 6 часов. Спустя 6 часов, добавляли воду (30 мл), и экстрагировали реакционную смесь этилацетатом (10 мл × 3). Полученные органические слои собирали, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента. LCMS (ESI) m/z : 367 [M+Na]⁺.

Стадия E: N¹-(4-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)бензил)-4-хлорбензол-1,2-диамин



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли N-(4-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)бензил)-4-хлор-2-нитроанилин (113 мг, 0,33 ммоль) и MeOH (5 мл). При комнатной температуре добавляли насыщенный NH₄Cl в воде (5 мл) и цинк (430 мг, 6,6 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение 5 часов. Спустя 5 часов, добавляли воду (10 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Полученные органические слои собирали, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) *m/z*: 315 [M+H]⁺.

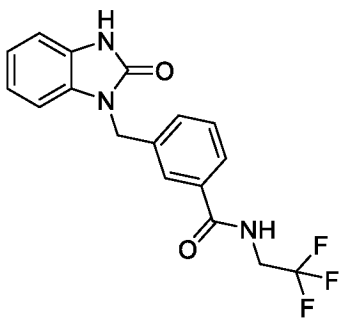
Стадия F:



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли N¹-(4-((1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)бензил)-4-хлорбензол-1,2-диамин (82 мг, 0,26 ммоль) в THF (5 мл). Добавляли TEA (160 мг, 1,6 ммоль) и CDI (127 мг, 0,78 ммоль), реакционную смесь нагревали до 80°C и оставляли перемешиваться в течение 16 часов. Спустя 16 часов, растворитель концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом обращенно-фазовой HPLC с использованием воды и ацетонитрила в качестве элюента и гидроксида аммония в качестве щелочного модификатора. Путем лиофилизации получали указанное в заголовке соединения. LCMS (ESI) *m/z*: 341 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,82 (с, 1 H); 7,30 (с, 4 H); 7,08 (д, *J*=1,98 Гц, 1 H); 6,97 - 7,01 (м, 1 H); 6,91 - 6,94 (м, 1 H); 5,05 (с, 2 H); 4,26 (с, 2 H).

Пример 101:

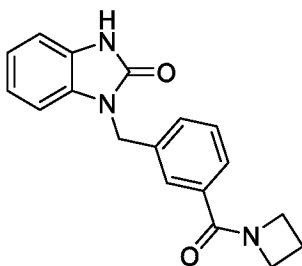
Получение 3-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамида



Во флакон с гидрохлоридом 2,2,2-трифторэтан-1-амина (11,1 мг, 0,082 ммоль) добавляли 3-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)бензойную кислоту (9,3 мг, 0,037 ммоль) (Промежуточное соединение 4). Добавляли DMA (0,40 мл), а затем циклический тример ангидрида пропилфосфоновой кислоты (23,5 мг, 0,074 ммоль) и DIPEA (0,032 мл, 0,185 ммоль). Затем, смесь оставляли перемешиваться в течение 18 часов при комнатной температуре. Спустя 18 часов, реакционную смесь фильтровали, и очищали остаток методом HPLC (элюируя смесью ацетонитрил/вода с TFA в качестве модификатора). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,00 (с, 1H), 9,11 (т, $J = 6,2$ Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,76 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,49 – 7,42 (м, 2H), 7,03 – 6,91 (м, 4H), 5,05 (с, 2H), 4,10 – 4,00 (м, 2H). LCMS (ESI) m/z : 350 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Пример 102:

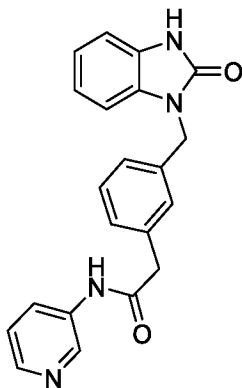
Получение 1-(3-(азетидин-1-карбонил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она



С использованием той же методики, что и описанная в Примере 101, и соответствующего амина (азетидин) получали указанное в заголовке соединения. ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,00 (с, 1H), 7,54 – 7,35 (м, 4H), 7,08 – 6,91 (м, 4H), 5,04 (с, 2H), 4,18 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 4,00 (т, $J = 7,7$ Гц, 2H), 2,21 (пент, $J = 7,7$ Гц, 2H). LCMS (ESI) m/z : 308 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Пример 103:

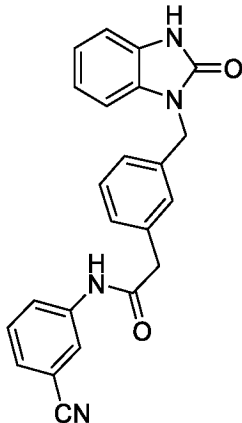
Получение 2-(3-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)-N-(пиридин-3-ил)ацетамида



С использованием той же методики, что и описанная в Примере 101, 2-(3-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)уксусную кислоту (Промежуточное соединение 5) и 3-аминопиридин преобразовывали до указанного в заголовке соединения. ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,97 (с, 1H), 10,41 (с, 1H), 8,70 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,25 (дд, $J = 4,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,36 – 7,27 (м, 3H), 7,25 – 7,17 (м, 2H), 7,03 – 6,86 (м, 4H), 4,99 (с, 2H), 3,63 (с, 1H) (1H отсутствует вследствие перекрывания с пиком воды). LCMS (ESI) m/z : 359 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Пример 104:

Получение N-(3-цианофенил)-2-(3-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетамида

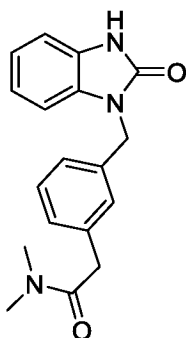


С использованием той же методики, что и описанная в Примере 101, 2-(3-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)уксусную кислоту (Промежуточное соединение 5) и 3-аминобензонитрил преобразовывали до указанного в заголовке соединения. ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,97 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,76 (дт, $J = 7,1, 2,3$ Гц, 1H), 7,54 – 7,49 (м, 2H), 7,31 – 7,27 (м, 2H), 7,25 – 7,17 (м, 2H), 7,01 – 6,94 (м, 3H), 6,92 – 6,88 (м, 1H), 4,98 (с, 2H), 3,63 (с, 1H) (1H отсутствует вследствие перекрывания с пиком воды). LCMS (ESI) m/z : 383 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Пример 105:

Получение
N,N-диметил-2-(3-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетамида

N,N-диметил-2-(3-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетамида

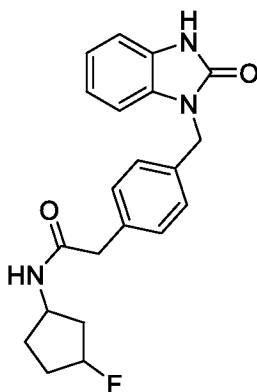


С использованием той же методики, что и описанная в Примере 101, 2-(3-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)уксусную кислоту (Промежуточное соединение 5) и 3-аминобензонитрил преобразовывали до указанного в заголовке соединения. ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,71 (с, 1H), 7,24-7,15 (м, 3H), 7,09-6,99 (м, 3H), 6,88 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 3,69 (с, 2H), 2,95 (с, 6H). LCMS (ESI) m/z : 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 106:

Получение
N-(3-фторциклопентил)-2-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетамида

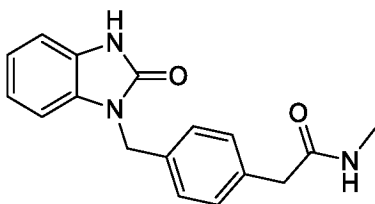
N-(3-фторциклопентил)-2-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетамида



С использованием той же методики, что и описанная в Примере 101, 2-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)уксусную кислоту (Промежуточное соединение 6) и (3-фторциклопентил)- λ^2 -азан преобразовывали до указанного в заголовке соединения. ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,97 (с, 1H), 8,18 (д, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,23 – 7,16 (м, 4H), 7,03 – 6,91 (м, 4H), 5,23 – 5,08 (м, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,16 – 4,08 (м, 1H), 3,31 (с, 2H), 2,14 – 1,91 (м, 3H), 1,80 – 1,55 (м, 2H), 1,43 – 1,36 (м, 1H). LCMS (ESI) m/z : 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 107:

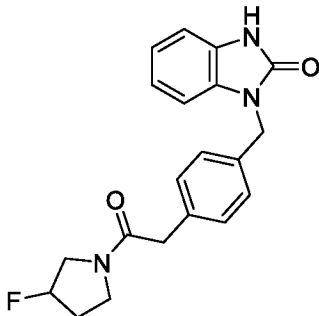
Получение N-метил-2-(4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)ацетамида



С использованием той же методики, что и описанная в Примере 101, 2-(3-((2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)фенил)уксусную кислоту (Промежуточное соединение 5) и метанамина гидрохлорид преобразовывали до указанного в заголовке соединения. MS (ESI) m/z : 296 $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,33 - 7,20(м, 4H), 7,12- 6,93(м, 4H), 5,06(с, 2H), 3,47(с, 2H), 2,72 - 2,65(м, 3H).

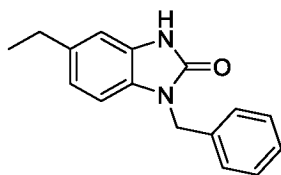
Примеры, представленные в Таблице 13, синтезировали в соответствии со способами, описанными в Примере 107, с использованием соответствующего исходного амина.

Таблица 13

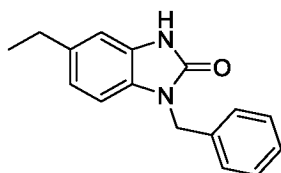
Пример №	Структура	Название	Наблюдаемая масса $[M+H]^+$
Пример 108		1-(4-(2-(3-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)бензил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он	354 $[M+H]^+$

Пример 109:

Получение 1-бензил-5-этил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она



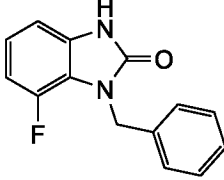
Стадия А: 1-бензил-5-этил-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли Brettphos Pd G3 (30,2 мг, 0,033 ммоль), ортофосфат калия (339 мг, 1,598 ммоль), 2-бром-1-хлор-4-этилбензол (219 мг, 0,999 ммоль) и 1-бензилмочевину (100 мг, 0,666 ммоль). Флакон продували азотом, и добавляли в реакционный флакон *t*-BuOH (6659 мкл). Флакон герметизировали и нагревали до 110°C в течение 19 часов. Спустя 19 часов, неочищенную смесь промывали этилацетатом и насыщенным NaHCO_3 . Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в DCM и наносили на 40 г колонку. Осуществляли элюирование с колонки 100% гексаны $\rightarrow$ 100% этилацетат. Целевой продукт элюировали, фракции собирали и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное вещество растворяли в смеси АСН/вода, замораживали и сушили на лиофильной сушке в течение 16 часов с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS (m/z): 253 ($M+H$) $^+$. ^1H -ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,87 (с, 1H), 7,39 – 7,27 (м, 4H), 7,27 – 7,20 (м, 1H), 6,89 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,77 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 2,56 (кв, $J = 7,4$ Гц, 2H), 1,13 (т, $J = 7,5$ Гц, 3H).

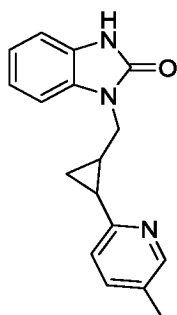
Примеры, представленные в Таблице 14, синтезировали в соответствии со способами, описанными в Примере 109, с использованием соответствующих исходных Br/Cl бензолов.

Таблица 14:

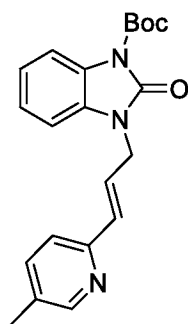
Пример №	Структура	Название	Наблюдаемая масса [M+H] ⁺
Пример 110		1-бензил-7-фтор-1,3-дигидро-2Н-бензимидазол-2-он	243 [M+H] ⁺

Пример 111:

Получение 1-((2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил)метил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-она

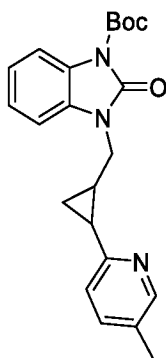


Стадия А: (*E*)-трет-бутил-3-(3-(5-метилпиридин-2-ил)аллил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



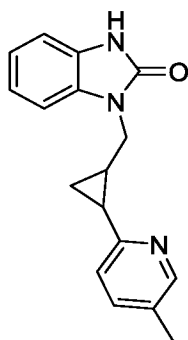
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли (*E*)-трет-бутил-2-оксо-3-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)аллил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (755 мг, 1,886 ммоль), CH₃CN (2 мл) и воду (0,2 мл). Во флакон добавляли K₃PO₄ (801 мг, 3,77 ммоль), 2-бром-5-метилпиридин (397 мг, 2,263 ммоль) и Pd(dtbpf)Cl₂ (49 мг, 0,075 ммоль). Флакон герметизировали и нагревали до 105°C в течение 15 часов. Спустя 15 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS (ESI) *m/z*: 366 [M+H]⁺.

Стадия В: *трет*-бутил-3-((2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-карбоксилат



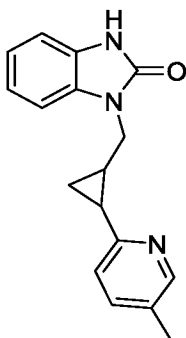
В колбу Эрленмейера добавляли 1-метил-1-нитрозомочевину (815 мг, 7,91 ммоль), содержащую охлажденную (до 0°C на бане со льдом) смесь Et₂O (20 мл) и 40% водн. раствора KOH (4,2 мл). Полученную смесь оставляли отстаиваться в течение 30 мин, осторожно встряхивая ее несколько раз. Полученную органическую фазу сливали и сушили (с гранулами KOH) при 0°C в течение 1 часа. Спустя 1 час, (*E*)-*трет*-бутил-3-(3-(5-метилпиридин-2-ил)аллил)-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-карбоксилат (289 мг, 0,791 ммоль) и диацетоксипалладий (17,76 мг, 0,079 ммоль) растворяли в Et₂O (10 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли раствор диазометана в Et₂O. Реакционную смесь перемешивали при 20°C (комнатная температура) в течение 15 часов. Спустя 15 часов, добавляли CH₃COOH (5 мл). Получали неочищенное указанное в заголовке соединение. LC/MS (ESI) *m/z*: 380 [M+H]⁺.

Стадия С: 1-((2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2(3*H*)-он



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-3-((2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил)метил)-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-карбоксилат (150 мг, 0,395 ммоль) и CH₂Cl₂ (10 мл). Добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (135 мг, 1,186 ммоль), и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре в течение 15 часов. Спустя 15 часов, реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой HPLC на хроматографе GILSON 281, оснащенный колонкой Phenomenex Synergi C18 (250×21,2 мм×4 мкм), с использованием воды (0,1% TFA) и ацетонитрила в качестве элюентов (подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ацетонитрил, длина волны обнаружения: 220 нм), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. LC/MS (ESI) *m/z*: 280 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,27 (ушир. с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,88 (ушир. д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,20 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,14-7,09 (м, 3H), 4,04-4,02 (м, 2H), 2,71-2,63 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,56-1,49 (м, 1H), 1,46-1,40 (м, 1H).

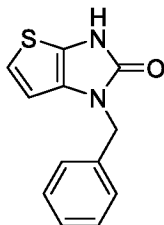
Стадия D: 1-((2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-2(3*H*)-он



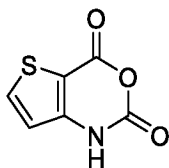
Препаративное расщепление 1-((2-(5-метилпиридин-2-ил)циклопропил)метил)-1*H*-бензо[d]имидазол-2(3*H*)-она проводили методом сверхкритической жидкостной хроматографии. В качестве хиральной неподвижной фазы использовали колонку Chiralpak AS-H (10 мкм, 30 мм × 250 мм, Chiral Technologies, West Chester, PA). Инъекцию и сбор проводили с использованием следующих условий проведения градиентной SFC: А: CO₂, В: 0,1% NH₃·H₂O MeOH, градиент: от 5% до 40% of В, длина волны УФ-обнаружения 220 нм, давление на выходе 100 бар, температура колоночного отделения 38°C, скорость потока 80 мл/мин. Значения времени удерживания для собираемых пиков были следующими: элюируемый первым пик, 3,6 мин; элюируемый вторым пик, 4,0 мин. Указанное в заголовке соединение получали в виде пика 2. LC/MS (ESI) *m/z*: 280 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,43 (ушир. с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,30 (ушир. д, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,11-7,08 (м, 3H), 7,08-7,04 (м, 1H), 7,02 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4,03-3,92 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,19-2,15 (м, 1H), 1,92-1,81 (м, 1H), 1,30-1,25 (м, 1H), 1,16-1,11 (м, 1H).

Пример 112:

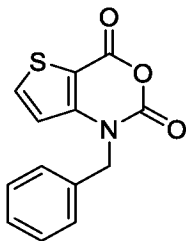
Получение 1-бензил-1,3-дигидро-2*H*-тиено[2,3-*d*]имидазол-2-она



Стадия А: 2*H*-тиено[3,2-*d*][1,3]оксазин-2,4(1*H*)-дион

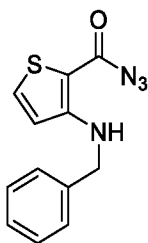


Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 3-аминотиофен-2-карбоновую кислоту (736 мг, 2,57 ммоль) и диоксан (15 мл) и нагревали до 70°C в атмосфере аргона. Малыми порциями в течение 20 минут добавляли трифосген (305 мг, 1,03 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Спустя 1 час, реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,24 (ушир. с, 1H), 8,24 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 6,94 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H).

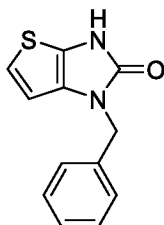
Стадия В: 1-бензил-2*H*-тиено[3,2-*d*][1,3]оксазин-2,4(1*H*)-дион

Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 1*H*-тиено[3,2-*d*][1,3]оксазин-2,4-дион (230 мг, 1,360 ммоль) и DMF (4 мл). Добавляли K₂CO₃ (225 мг, 1,632 ммоль) и (бромметил)бензол (233 мг, 1,360 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Спустя 1 час, реакционную смесь вливали в воду (20 мл) и экстрагировали DCM (30 мл × 2). Полученные органические слои собирали, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,28 (д, *J* = 5,5 Гц, 1H), 7,42-7,34 (м, 5H), 7,25 (д, *J* = 5,1 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H).

Стадия С: 3-(бензиламино)тиофен-2-карбонилиазид



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 1-бензил-1*H*-тиено[3,2-*d*][1,3]оксазин-2,4-дион (50 мг, 0,193 ммоль) в ацетоне (5 мл). Добавляли азид натрия (63 мг, 0,969 ммоль) в воде (0,5 мл), и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 20°C (комнатная температура) в течение 15 часов. Спустя 15 часов, реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток обрабатывали водой (50 мл). Полученное вещество фильтровали, промывали диэтиловым эфиром (30 мл), сушили и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) *m/z*: 259 [M+H]⁺.

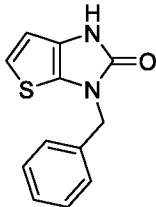
Стадия D: 1-бензил-1*H*-тиено[2,3-*d*]имидазол-2(3*H*)-он

Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 3-(бензиламино)тиофен-2-карбонилиазид (72 мг, 0,279 ммоль) в толуоле (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 15 часов. Спустя 15 часов, смесь концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой HPLC на хроматографе GILSON 281, оснащенный колонкой Phenomenex Synergi C18 (250×21,2 мм×4 мкм), с использованием воды (0,1% TFA) и ацетонитрила в качестве элюентов (подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ацетонитрил, длина волны обнаружения: 220 нм), а затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) *m/z*: 231 [M+H]⁺. ¹H-

ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,97 (с, 1H), 7,38-7,24 (м, 5H), 6,92 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,92 (с, 2H).

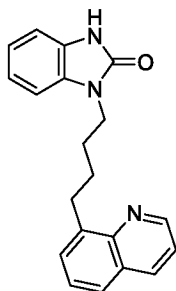
Примеры, представленные в Таблице 15, синтезировали в соответствии со способами, описанными в Примере 112, с использованием на стадии В соответствующего коммерчески доступного исходного вещества.

Таблица 15

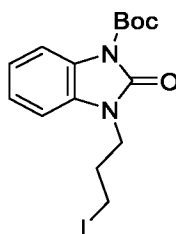
Пример №	Структура	Название	Наблюдаемая масса $[M+H]^+$
Пример 113		3-бензил-1,3-дигидро-2H-тиено[2,3-d]имидазол-2-он	231 $[M+H]^+$

Пример 114:

Получение 1-(4-(хинолин-8-ил)бутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она

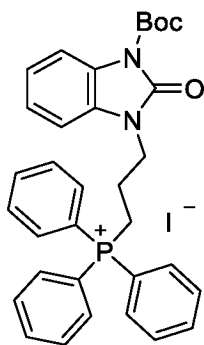


Стадия А: *трет*-бутил-3-(3-йодпропил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



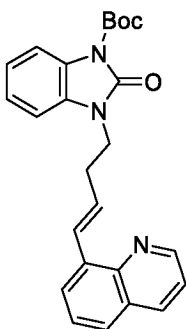
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 1,3-дийодпропан (3,79 г, 12,81 ммоль) и DMF (20 мл). Добавляли *трет*-бутил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (1,0 г, 4,27 ммоль) и K_2CO_3 (0,885 г, 6,40 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 30°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, смесь концентрировали и разбавляли водой (150 мл). Полученное вещество промывали этилацетатом (80 мл $\times$ 3), объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали в условиях вакуума, и очищали остаток методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. MS (ESI) m/z : 347 $[M+H]^+$ (наблюдали утрату *трет*-бутила).

Стадия В: (3-(3-(*tert*-бутоксикарбонил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пропил)трифенилфосфония йодид



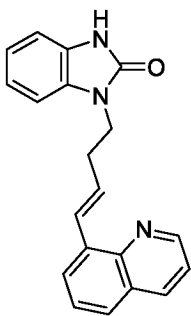
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *tert*-бутил-3-(3-йодпропил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (200 мг, 0,497 ммоль) и толуол (5 мл). Добавляли трифенилфосфин (143 мг, 0,547 ммоль), и нагревали реакционную смесь до 110°C в течение 16 часов в атмосфере азота. Спустя 16 часов, смесь фильтровали и промывали толуолом (3 мл × 3). Полученное вещество концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения. ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,83-7,60 (м, 15H), 7,55 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,17-7,15 (м, 1H), 7,12-7,09 (м, 1H), 7,04-6,99 (м, 1H), 4,34 (ушир. т, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3,98-3,89 (м, 2H), 2,22-2,15 (м, 2H), 1,64 (с, 9H)

Стадия С: *tert*-бутил-2-оксо-3-(4-(хинолин-8-ил)бут-3-ен-1-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат



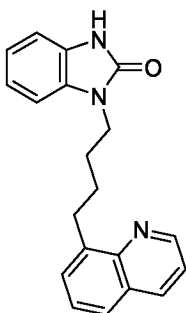
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли (3-(3-(*tert*-бутоксикарбонил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)пропил)трифенилфосфония йодид (660 мг, 0,993 ммоль) и DMSO (8 мл). Добавляли *tert*-бутоксид калия (121 мг, 1,075 ммоль) и хинолин-8-карбальдегид (130 мг, 0,827 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 30°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, смесь концентрировали и разбавляли водой (150 мл). Полученное вещество экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3), объединенные органические слои собирали, промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали в условиях вакуума с получением указанного в заголовке соединения. MS (ESI) *m/z*: 416 [M+H⁺].

Стадия D: (E)-1-(4-(хинолин-8-ил)бут-3-ен-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-2-оксо-3-(4-(хинолин-8-ил)бут-3-ен-1-ил)-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (350 мг, 0,842 ммоль) и DCM (5 мл). Добавляли TFA (5 мл, 64,9 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 30°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Добавляли воду (150 мл), и промывали вещество этилацетатом (80 мл × 3). Полученные органические слои собирали, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. MS (ESI) *m/z*: 316 [M+H⁺]. ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,18 (ушир. д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 8,75 (ушир. с, 1H), 8,38 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (д, *J* = 6,5 Гц, 1H), 7,80 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,63-7,54 (м, 3H), 7,16-7,01 (м, 4H), 6,40 (дд, *J* = 7,0, 15,5 Гц, 1H), 4,15 (т, *J* = 7,0 Гц, 2H), 2,84 (кв, *J* = 7,0 Гц, 2H).

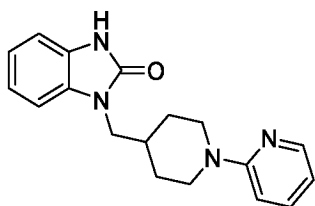
Стадия E: 1-(4-(хинолин-8-ил)бутил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



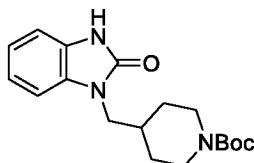
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли (E)-1-(4-(хинолин-8-ил)бут-3-ен-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он (35 мг, 0,111 ммоль) и MeOH (2 мл). При 25°C добавляли Pd/C (5 мг, 0,047 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при 25°C в атмосфере H₂ (15 фунт./кв. дюйм) в течение 1 часа. Спустя 1 час, реакционную смесь фильтровали и промывали MeOH. Полученный фильтрат очищали методом препаративной HPLC (колонок: Boston Green ODS 150×30 5 мкм, условия: вода (0,1% TFA)-ACN, старт В 22 – финиш В 52, время градиента (мин): 10, время выдерживания при 100% В (мин): 2, скорость потока (мл/мин): 25, инъекций: 2) с получением указанного в заголовке соединения. MS (ESI) *m/z*: 318 [M+H⁺]. ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 10,59 (ушир. с, 1H), 9,62 (ушир. д, *J* = 4,5 Гц, 1H), 8,68 (д, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,95-7,87 (м, 2H), 7,80 (д, *J* = 6,5 Гц, 1H), 7,72-7,66 (м, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,12-6,98 (м, 3H), 4,08 (ушир. т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 3,50-3,37 (м, 2H), 2,02-1,91 (м, 2H), 1,76-1,62 (м, 2H).

Пример 115:

Получение 1-((1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она

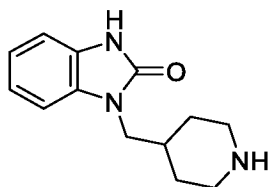


Стадия А: *трет*-бутил-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат



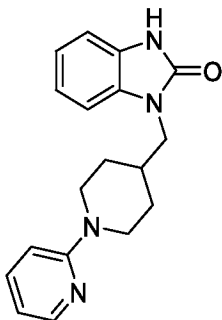
Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он (500 мг, 3,73 ммоль) и DMF (15 мл). Добавляли NaH (142 мг, 3,54 ммоль), и перемешивали смесь в течение 30 минут. Спустя 30 минут, при перемешивании при 0°C по каплям добавляли *трет*-бутил-4-(бромметил)пиперидин-1-карбоксилат (1037 мг, 3,73 ммоль). После завершения добавления, реакционную смесь оставляли перемешиваться при 25°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, добавляли воду (40 мл), и промывали смесь EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои собирали, промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Полученное вещество очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле с использованием этилацетата и петролейного эфира в качестве элюента, и концентрировали в условиях пониженного давления с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) *m/z*: 276 [M+H]⁺ (наблюдали утрату *трет*-бутила).

Стадия В: 1-(пиперидин-4-илметил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли *трет*-бутил-4-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (230 мг, 0,694 ммоль) и DCM (20 мл). Добавляли TFA (2 мл, 26,0 ммоль), и перемешивали смесь при 25°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, добавляли воду (100 мл), и промывали вещество этилацетатом (50 мл × 3). Полученные органические слои собирали, промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI) *m/z*: 232 [M+H]⁺.

Стадия С: 1-((1-(пиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)метил)-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он



Во флакон, оснащенный перемешивающим элементом, добавляли 2-фторпиридин (12,59 мг, 0,130 ммоль) и DMF (2 мл). При 20°C в атмосфере азота добавляли 1-(пиперидин-4-илметил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он (30 мг, 0,130 ммоль) и K₂CO₃ (17,93 мг, 0,130 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Спустя 16 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали методом препаративной HPLC (колонка: Boston Green ODS 150×30 мм×5 мкм, Условия: вода (0,1%TFA)-MeCN, старт В 47 – финиш В 67, время градиента (мин): 10, время выдерживания при 100% В (мин): 2, скорость потока (мл/мин): 25) с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (ESI) *m/z*: 309 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,00-7,90 (м, 1H), 7,89-7,87 (м, 1H), 7,39 (д, *J* = 9,4 Гц, 1H), 7,22-7,15 (м, 1H), 7,14-7,06 (м, 3H), 6,95 (т, *J* = 6,7 Гц, 1H), 4,18 (ушир. д, *J* = 13,7 Гц, 2H), 3,86-3,84 (м, 2H), 3,29-3,21 (м, 2H), 2,36-2,32 (м, 1H), 1,91-1,87 (м, 2H), 1,56-1,45 (м, 2H).

Метод анализа

Ферментативный метод анализа IL4I1

Интерлейкин 4-индуцируемый белок 1 (IL4I1) представляет собой L-аминоксидазу, которая катализирует окисление ароматических остатков (Phe, Trp и Tyr): L-аминокислота + H₂O + O₂ → 2-оксокислота + NH₃ + H₂O₂. При добавлении IL4I1 и субстрата получают H₂O₂ и соответствующую альфа-кетокислоту в равной молярной концентрации. В этом методе анализа пероксид водорода, генерируемый IL4I1, в дальнейшем определяют посредством сопряженной реакции с Amplex Red (10-ацетил-3,7-дигидроксифеноксазин) и пероксидазой хрена (HRP) с получением продукта резорурфина, который можно обнаруживать в виде сигналов флуоресценции. Оценку ингибирующего эффекта малых молекул (EC₅₀) на IL4I1 осуществляют посредством оценки эффективности ингибирования продукции H₂O₂ соединениями.

С использованием данного метода анализа определяли эффективность (EC₅₀) каждого соединения по кривой титрования из десяти точек (серийное разведение 1:3) с использованием описанной далее методики. В каждую лунку черного 384-луночного планшета с плоским дном Greiner (кат. № 781076) вносили 25 нл соединения (0,1% DMSO в конечном аналитическом объеме 25 мкл) с последующим добавлением 12,5 мкл 1-кратного аналитического буфера (50 mM Hepes 7,0 и 0,005% Tween 20 (Sigma, кат. № P8341; с низким уровнем пероксида)), содержащего 2 нМ рекомбинантного IL4I1 (R&D Systems, кат. № 5684-AO-020). Планшеты помещали в находящуюся при температуре окружающей среды влажную камеру для преинкубации с соединением в течение 4 часов. Затем, каждую реакцию инициировали путем добавления 12,5 мкл 1-кратного аналитического буфера, содержащего 2 мМ каждой ароматической аминокислоты (Phe/Tyr/Trp), 0,1 мМ Amplex Red и 2 ед/мл HRP. Конечная реакционная смесь в каждой лунке объемом 25 мкл состояла из 1 нМ IL4I1, 1 мМ каждого остатка (Phe, Tyr и Trp), 0,05 мМ Amplex Red и 1 ед/мл HRP. Следует отметить, что используемые в данном методе анализа концентрации Amplex Red и HRP избыточны для того, чтобы преобразование H₂O₂ в продукт резорурфина происходило немедленно и без ограничения скорости. Реакции

оставляли для протекания на 120 минут с последующей регистрацией флуоресценции на Spectramax с установкой следующих параметров: длина волны возбуждения 544 нм / длина волны испускания 590 нм, длина волны отсечения 570 нм (EnVision представлял собой альтернативный считыватель). Кривые дозовой зависимости получали путем графического отображения выраженной в процентах эффективности (выраженное в % преобразование продукта; ось Y) в зависимости от Log_{10} концентраций соединения (ось X). Значения EC_{50} рассчитывали с использованием нелинейной регрессии в модели сигмоидальной дозовой зависимости по четырем параметрам и представляли в Таблице 16.

Таблица 16 – Активность

Пример	EC_{50} (нМ) (240 мин)
1	13
2	13
3	53
4	6
5	15
6	6
7	8
8	11
9	16
10	22
11	6
12	8
13	6
14	2
15	19
16	24
17	12
18	8
19	14
20	7
21	8
22	8
23	18
24	24
25	47
26	6
27	7
28	33
29	5
30	9
31	15
32	11

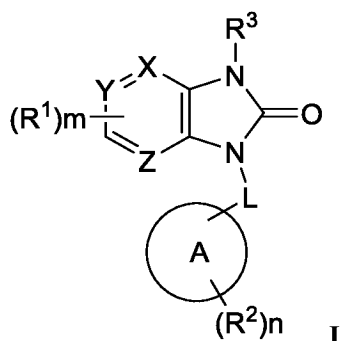
Пример	ЕС ₅₀ (нМ) (240 мин)
33	15
34	153
35	2
36	9
37	1600
38	6
39	5
40	7
41	127
42	2
43	10
44	13
45	21
46	9
47	3
48	16
49	10
50	9
51	54
52	18
53	12
54	7
55	0,8
56	2477
57	3038
58	936
59	2931
60	8665
61	8
62	1235
63	4527
64	56
65	24
66	16
67	9
68	1391
69	2267
70	14
71	45
72	6

Пример	ЕС ₅₀ (нМ) (240 мин)
73	24
74	7
75	16
76	9
77	6
78	443
79	113
80	27
81	10
82	48
83	13
84	10
85	389
86	74
87	8903
88	10,000
89	29
90	227
91	1344
92	396
93	1340
94	9
95	6
96	21
97	45
98	1574
99	2693
100	784
101	90
102	8
103	4
104	5
105	10
106	38
107	5
108	8
109	4943
110	9157
111	4
112	1318

Пример	ЕС ₅₀ (нМ) (240 мин)
113	2847
114	107
115	1298

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, в котором:

X представляет собой CH или S, причем когда X представляет собой S, Z представляет собой CH;

Y представляет собой CH или связь;

Z представляет собой CH или S, причем когда Z представляет собой S, X представляет собой CH;

A представляет собой арил, C₃-C₁₀циклоалкил, гетероарил или циклогетероалкил;

L представляет собой прямой или разветвленный (C₁-C₅)алкиленил, где одна или несколько групп – CH₂- в L необязательно и независимо замещены группой, выбранной из группы, состоящей из O и NH;

R¹ представляет собой галоген, C₁-C₆алкил, или циклогетероалкил;

В каждом случае R² независимо выбран из -C₁-C₆алкилNR⁴COC₃-C₆циклоалкила, -C₁-C₆алкилNR⁴COC₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴C₁-C₆алкила, галогена, алкокси, -C₁-C₆алкилциклогетероалкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴арила, C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилCOциклогетероалкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴гетероарила, -C₁-C₆алкилNR⁴SO₂C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилNR⁴SO₂C₃-C₆циклоалкила, C₃-C₆циклоалкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴C₃-C₆циклоалкила, циклогетероалкила, галогенC₁-C₆алкила, -CONR⁴галогеналкила, -COциклогетероалкила, CN, -CONR⁴C₁-C₆алкила, -CONR⁴C₃-C₆циклоалкила, гетероарила, арила, галогеналкокси, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкила, оксо, -C₁-C₆алкилгетероарила, -NR⁴COC₁-C₆алкила, причем -C₁-C₆алкилNR⁴COC₃-C₆циклоалкил, -C₁-C₆алкилCONR⁴C₃-C₆циклоалкил, -C₁-C₆алкилCONR⁴арил, C₁-C₆алкилциклогетероалкил, -C₁-C₆алкилCOциклогетероалкил, C₃-C₆циклоалкил, циклогетероалкил, гетероарил, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, CN, -C₁-C₆алкилОН, галогена, C₁-C₆алкила, галогенC₁-C₆алкила, оксо, ОН, CN, -C₁-C₆алкилCN, -COC₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила;

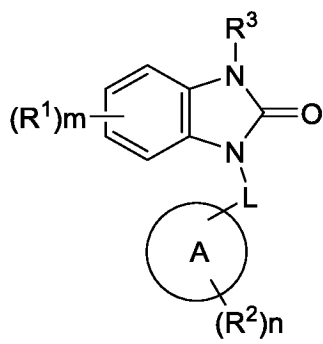
R³ представляет собой водород, C₁-C₆алкил или галогенC₁-C₆алкил;

R⁴ представляет собой C₁-C₆алкил или водород;

m равно 0, 1 или 2; и

n равно 0, 1, 2 или 3.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, характеризующееся формулой Ia



A представляет собой арил, C₃-C₁₀циклоалкил, гетероарил или циклогетероалкил;

L представляет собой прямой или разветвленный (C₁-C₅)алкиленил, где одна или несколько групп –CH₂- в L необязательно и независимо замещены группой, выбранной из группы, состоящей из O и NH;

В каждом случае R¹ независимо выбран из галогена, C₁-C₆алкила или циклогетероалкила;

В каждом случае R² независимо выбран из -C₁-C₆алкилNR⁴COC₃-C₆циклоалкила, -C₁-C₆алкилNR⁴COC₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴C₁-C₆алкила, галогена, алкокси, -C₁-C₆алкилциклогетероалкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴арила, C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилCOциклогетероалкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴гетероарила, -C₁-C₆алкилNR⁴SO₂C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилNR⁴SO₂C₃-C₆циклоалкила, C₃-C₆циклоалкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴C₃-C₆циклоалкила, циклогетероалкила, галогенC₁-C₆алкила, -CONR⁴галогеналкила, -COциклогетероалкила, CN, -CONR⁴C₁-C₆алкила, -CONR⁴C₃-C₆циклоалкила, гетероарила, арила, галогеналкокси, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкила, оксо, -C₁-C₆алкилгетероарила, -NR⁴COC₁-C₆алкила, причем -C₁-C₆алкилNR⁴COC₃-C₆циклоалкил, -C₁-C₆алкилCONR⁴C₃-C₆циклоалкил, -C₁-C₆алкилCONR⁴арил, -C₁-C₆алкилциклогетероалкил, -C₁-C₆алкилCOциклогетероалкил, C₃-C₆циклоалкил, циклогетероалкил, гетероарил, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, CN, -C₁-C₆алкилОН, галогена, C₁-C₆алкила, галогенC₁-C₆алкила, оксо, ОН, CN, -C₁-C₆алкилCN, -COC₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила;

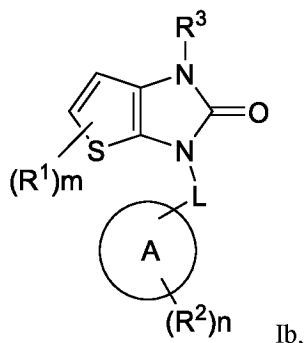
R³ представляет собой C₁-C₆алкил или галогенC₁-C₆алкил;

R⁴ представляет собой C₁-C₆алкил или водород;

m равно 0, 1 или 2; и

n равно 0, 1, 2 или 3.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, характеризующееся формулой Ib



A представляет собой арил, C₃-C₁₀циклоалкил, гетероарил или циклогетероалкил;

L представляет собой прямой или разветвленный (C₁-C₅)алкиленил, где одна или несколько групп –CH₂- в L необязательно и независимо замещены группой, выбранной из группы, состоящей из O и NH;

В каждом случае R¹ независимо выбран из галогена, C₁-C₆алкила или циклогетероалкила;

В каждом случае R² независимо выбран из -C₁-C₆алкилNR⁴COC₃-C₆циклоалкила, -C₁-

C₆алкилNR⁴COC₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴C₁-C₆алкила, галогена, алкокси, -C₁-C₆алкилциклогетероалкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴арила, C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилСОциклогетероалкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴гетероарила, -C₁-C₆алкилNR⁴SO₂C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилNR⁴SO₂C₃-C₆циклоалкила, C₃-C₆циклоалкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴C₃-C₆циклоалкила, циклогетероалкила, галогенC₁-C₆алкила, -CONR⁴галогеналкила, -СОциклогетероалкила, CN, -CONR⁴C₁-C₆алкила, -CONR⁴C₃-C₆циклоалкила, гетероарила, арила, галогеналкокси, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкила, оксо, -C₁-C₆алкилгетероарила, -NR⁴COC₁-C₆алкила, причем -C₁-C₆алкилNR⁴COC₃-C₆циклоалкил, -C₁-C₆алкилCONR⁴C₃-C₆циклоалкил, -C₁-C₆алкилCONR⁴арил, -C₁-C₆алкилциклогетероалкил, -C₁-C₆алкилСОциклогетероалкил, C₃-C₆циклоалкил, циклогетероалкил, гетероарил, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкил не замещен или замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, CN, -C₁-C₆алкилОН, галогена, C₁-C₆алкила, галогенC₁-C₆алкила, оксо, ОН, CN, -C₁-C₆алкилCN, -COC₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила;

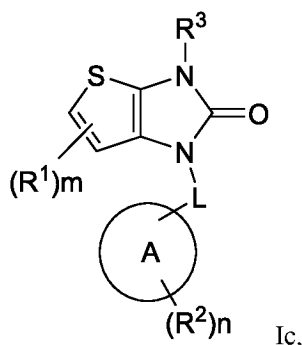
R³ представляет собой C₁-C₆алкил или галогенC₁-C₆алкил;

R⁴ представляет собой C₁-C₆алкил или водород;

m равно 0, 1 или 2; и

n равно 0, 1, 2 или 3.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, характеризующееся формулой Ic



A представляет собой арил, C₃-C₁₀циклоалкил, гетероарил или циклогетероалкил;

L представляет собой прямой или разветвленный (C₁-C₃)алкиленил, где одна или несколько групп -CH₂- в L необязательно и независимо замещены группой, выбранной из группы, состоящей из О и NH;

В каждом случае R¹ независимо выбран из галогена, C₁-C₆алкила или циклогетероалкила;

В каждом случае R² независимо выбран из -C₁-C₆алкилNR⁴COC₃-C₆циклоалкила, -C₁-C₆алкилNR⁴COC₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴C₁-C₆алкила, галогена, алкокси, -C₁-C₆алкилциклогетероалкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴арила, C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилСОциклогетероалкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴гетероарила, -C₁-C₆алкилNR⁴SO₂C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкилNR⁴SO₂C₃-C₆циклоалкила, C₃-C₆циклоалкила, -C₁-C₆алкилCONR⁴C₃-C₆циклоалкила, циклогетероалкила, галогенC₁-C₆алкила, -CONR⁴галогеналкила, -СОциклогетероалкила, CN, -CONR⁴C₁-C₆алкила, -CONR⁴C₃-C₆циклоалкила, гетероарила, арила, галогеналкокси, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкила, оксо, -C₁-C₆алкилгетероарила, -NR⁴COC₁-C₆алкила, причем -C₁-C₆алкилNR⁴COC₃-C₆циклоалкил, -C₁-C₆алкилCONR⁴C₃-C₆циклоалкил, -C₁-C₆алкилCONR⁴арил, -C₁-C₆алкилциклогетероалкил, -C₁-C₆алкилСОциклогетероалкил, C₃-C₆циклоалкил, циклогетероалкил, гетероарил, -C₁-C₆алкилC₃-C₁₀циклоалкил незамещен или замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, CN, -C₁-C₆алкилОН, галогена, C₁-C₆алкила, галогенC₁-C₆алкила, оксо, ОН, CN, -C₁-C₆алкилCN, COC₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила;

R³ представляет собой C₁-C₆алкил или галогенC₁-C₆алкил;

R⁴ представляет собой C₁-C₆алкил или водород;

m равно 0, 1 или 2; и

n равно 0, 1, 2 или 3.

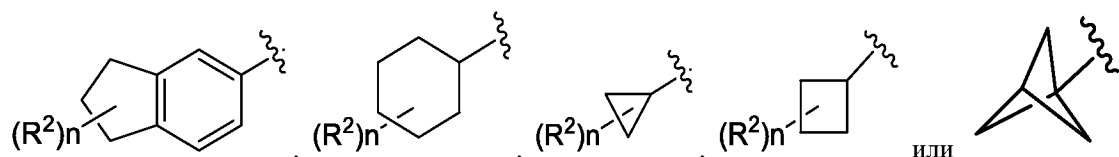
5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором L представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором А представляет собой арил.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором А представляет собой арил, причем арил представляет собой фенил.

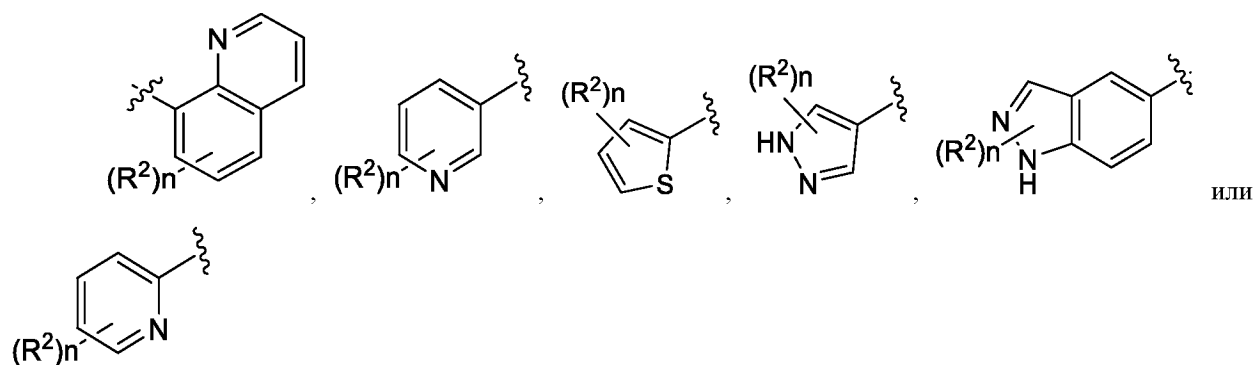
8. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором А представляет собой C₃-C₁₀циклоалкил.

9. Соединение по любому из пп. 1-5 или 8 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором А представляет собой C₃-C₁₀циклоалкил, причем C₃-C₁₀циклоалкил представляет собой:



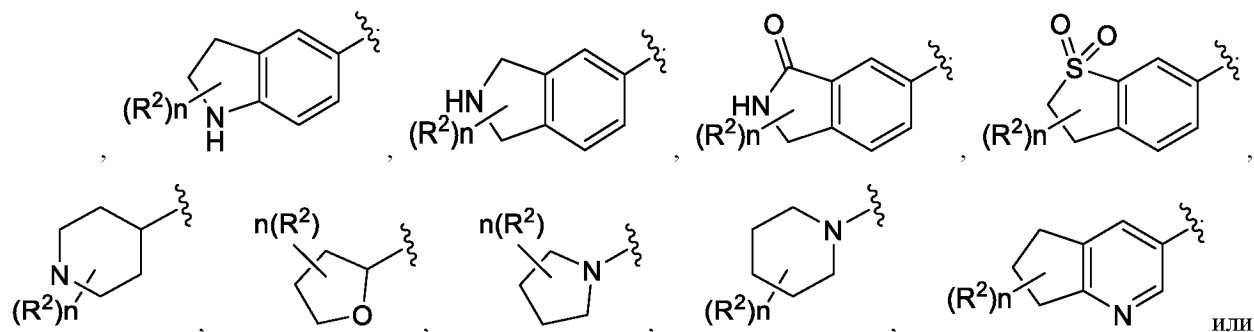
10. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором А представляет собой гетероарил.

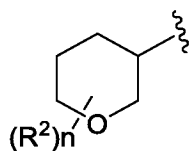
11. Соединение по любому из пп. 1-4 или 10 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором А представляет собой гетероарил, причем гетероарил представляет собой:



12. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором А представляет собой циклогетероалкил.

13. Соединение по любому из пп. 1-4 или 12 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором А представляет собой циклогетероалкил, причем циклогетероалкил представляет собой:



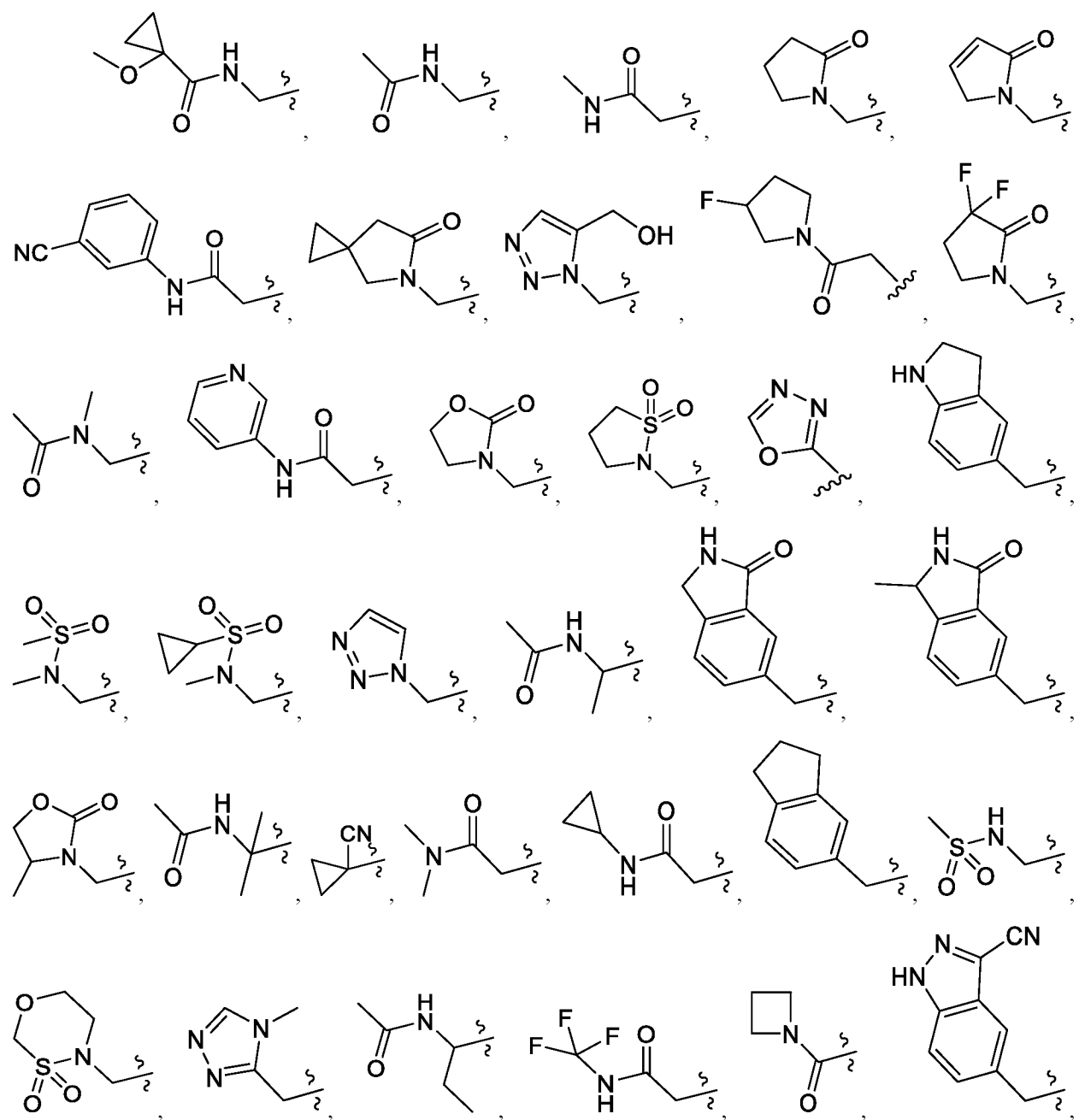


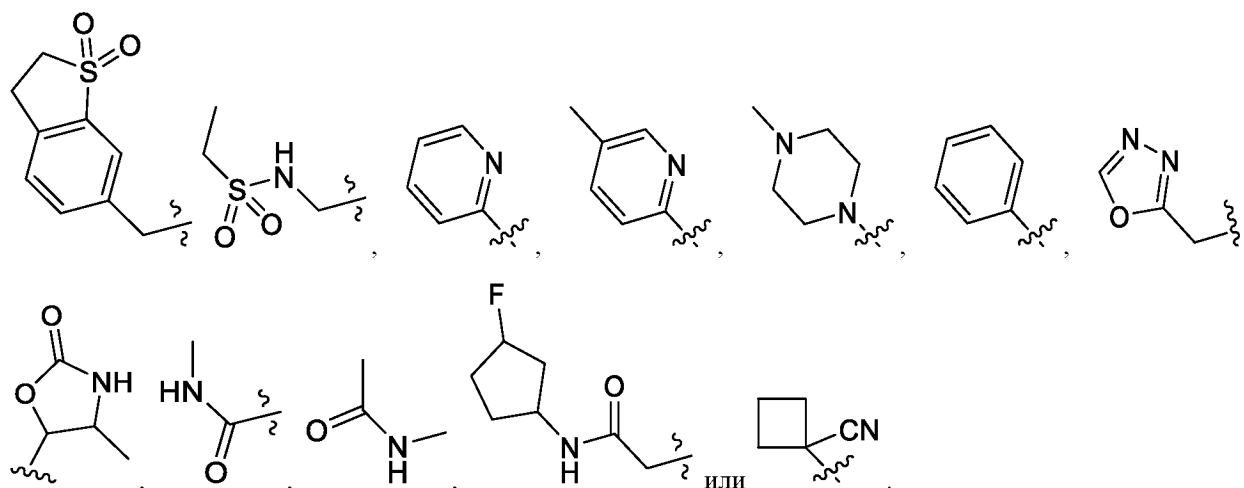
14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором m равно 0.

15. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором m равно 1 или 2 и R^1 представляет собой фтор, хлор, пирролидин, метил или этил.

16. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором n равно 0.

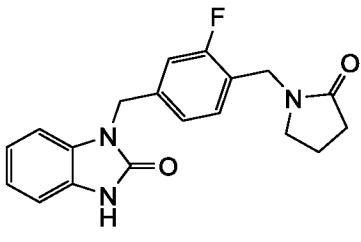
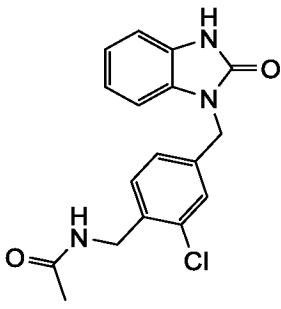
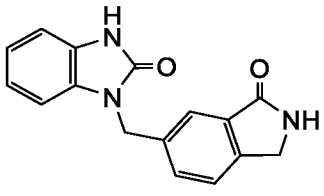
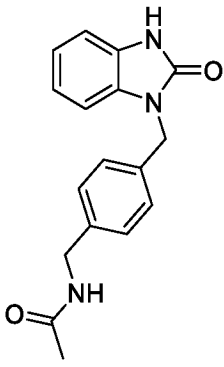
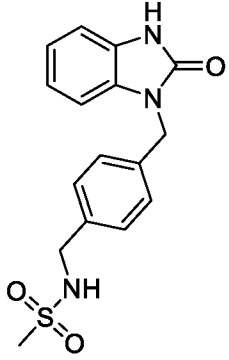
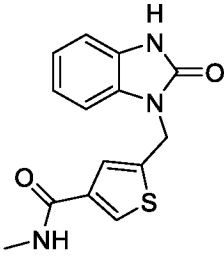
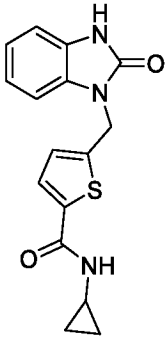
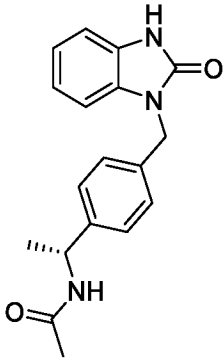
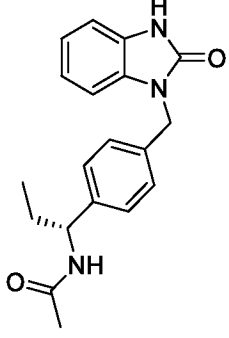
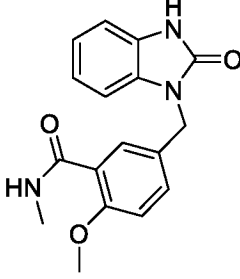
17. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором n равно 1, 2 или 3 и R^2 представляет собой хлор, фтор, йод, метокси, изопропокси, метил, дифторметил, трифторметокси, изобутил,

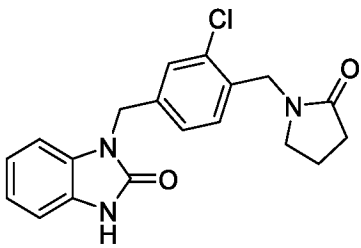
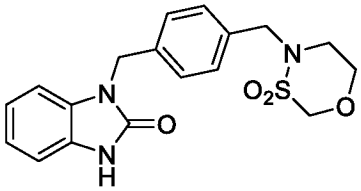
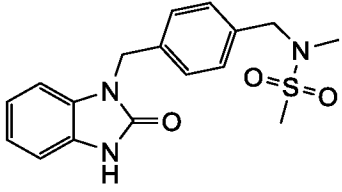
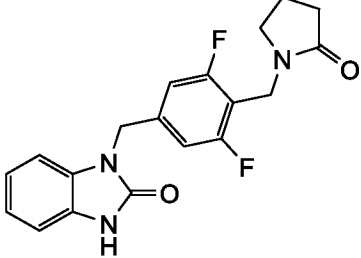
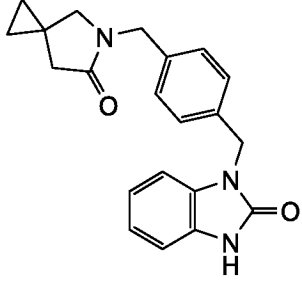
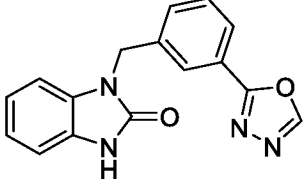
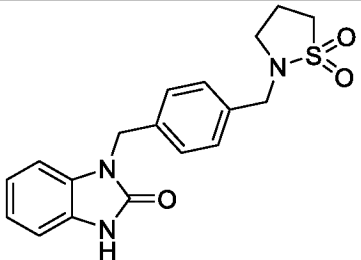
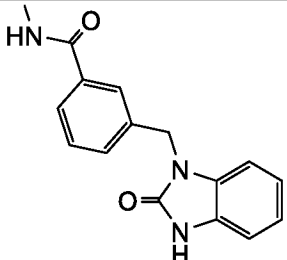
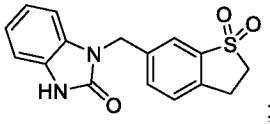
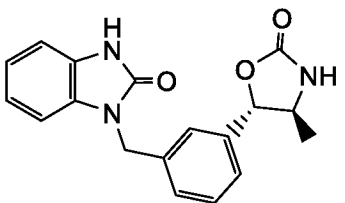
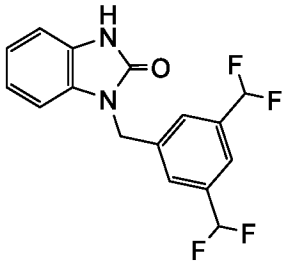
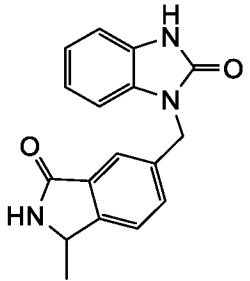


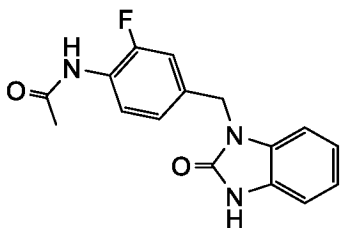
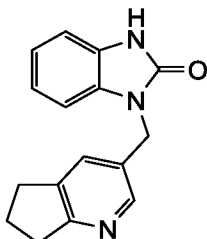
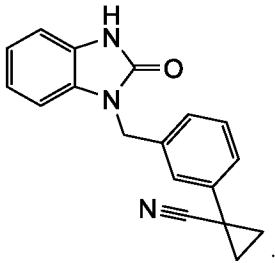
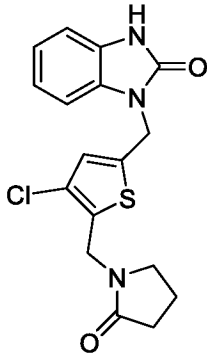
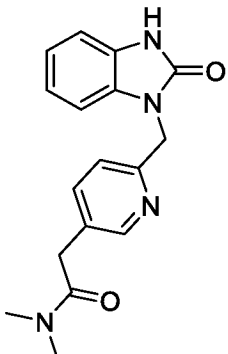
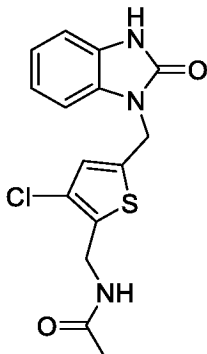
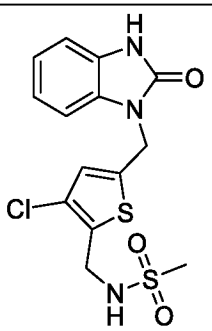
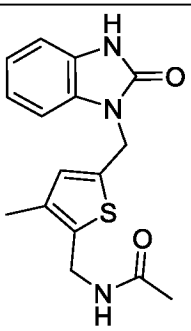
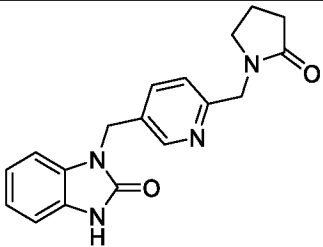
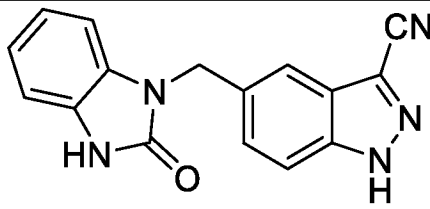


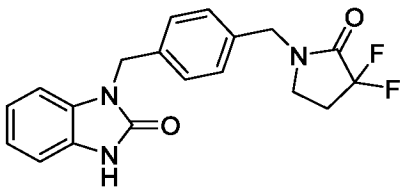
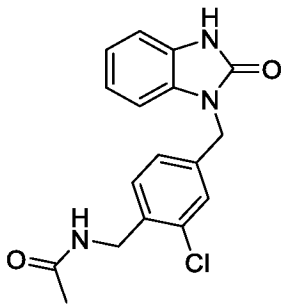
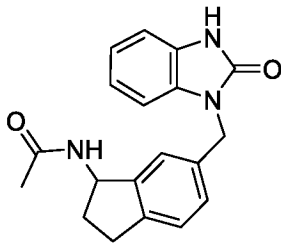
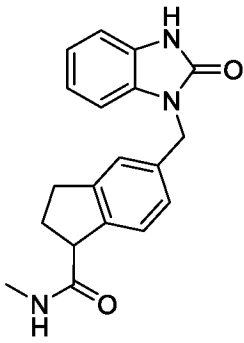
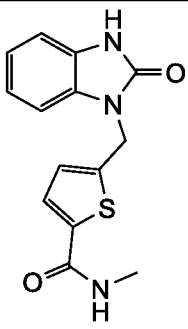
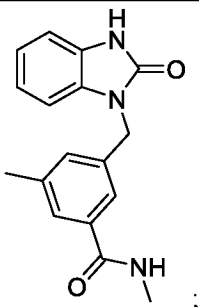
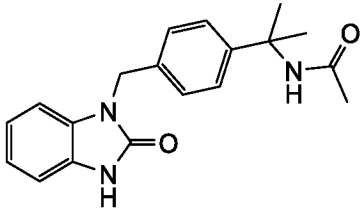
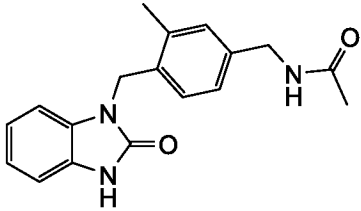
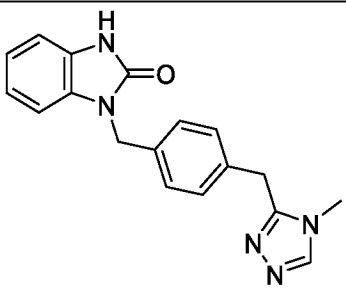
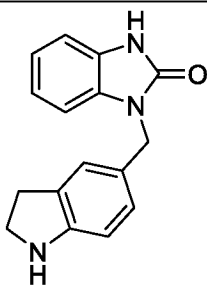
18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлем соль, и R^3 представляет собой водород, метил или дифторметил.

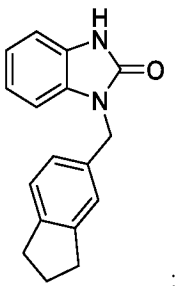
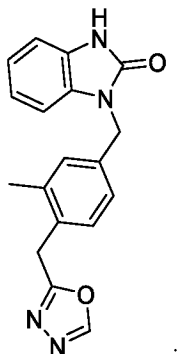
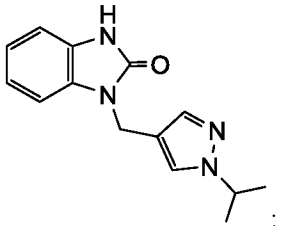
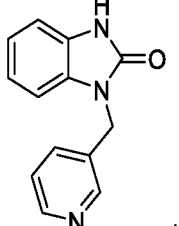
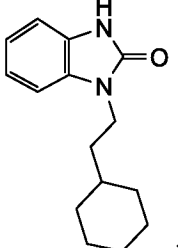
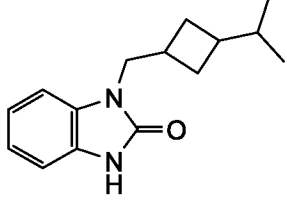
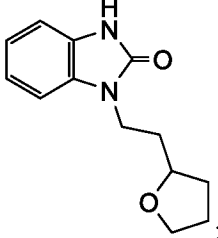
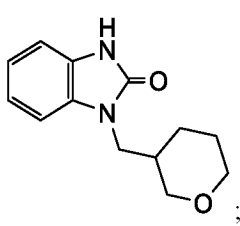
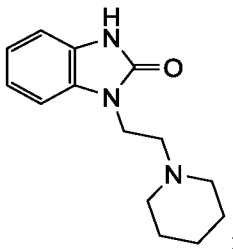
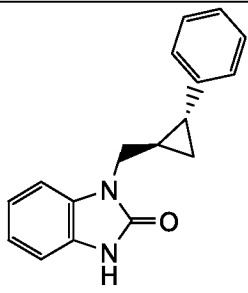
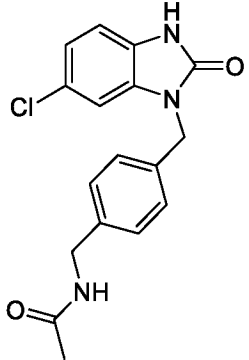
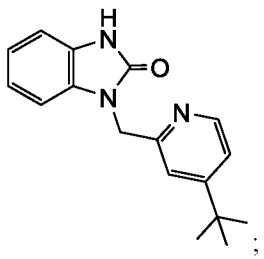
19. Соединение, выбранное из:

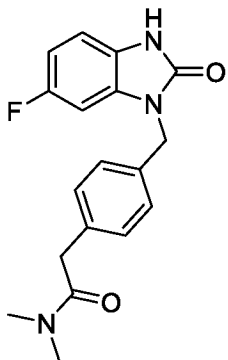
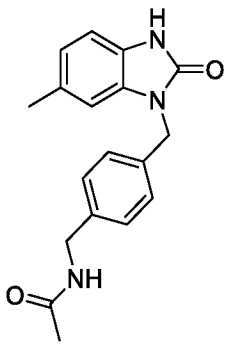
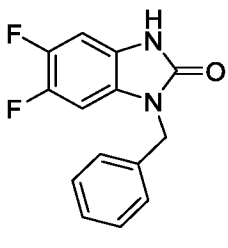
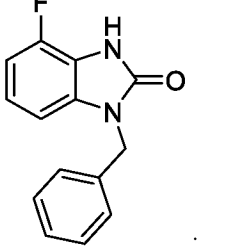
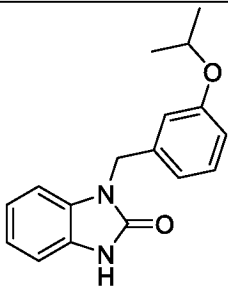
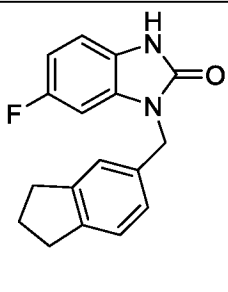
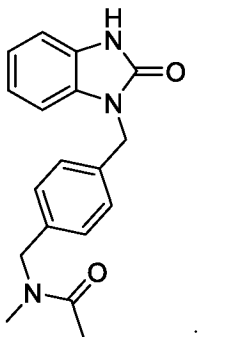
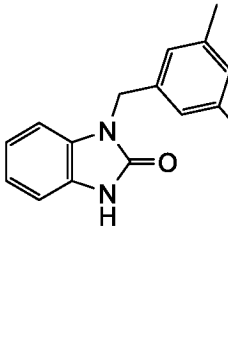
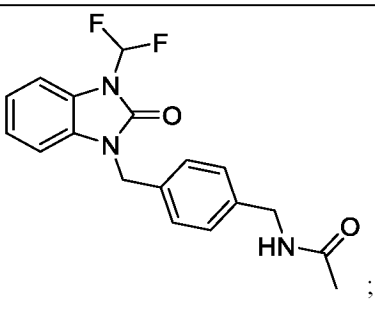
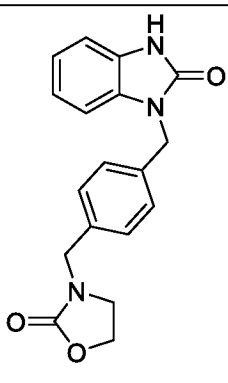
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;

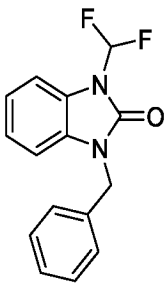
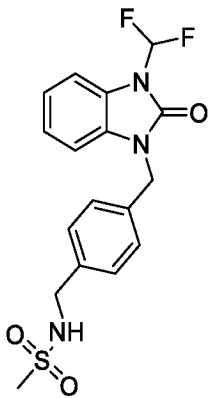
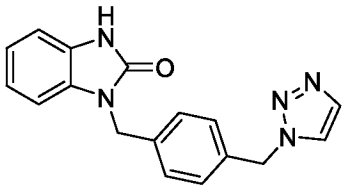
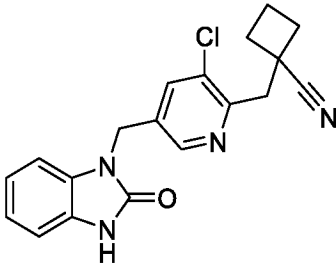
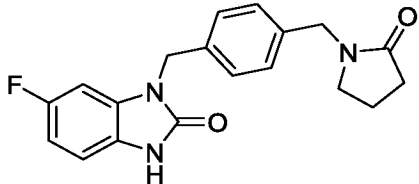
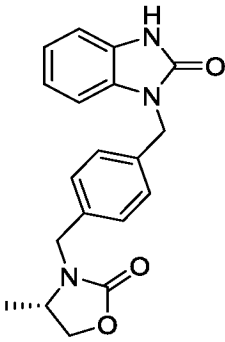
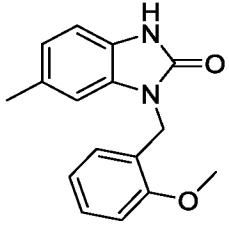
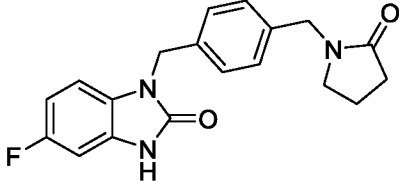
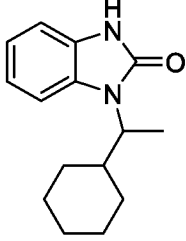
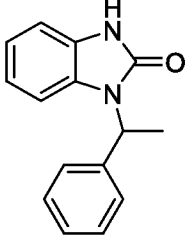
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;

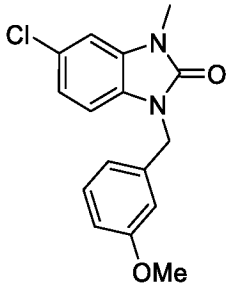
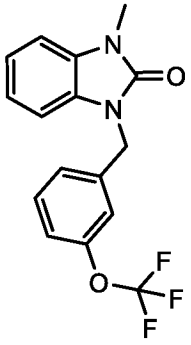
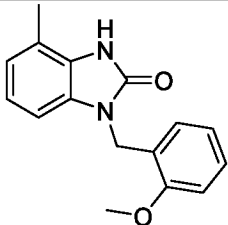
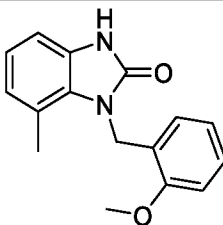
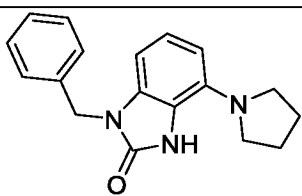
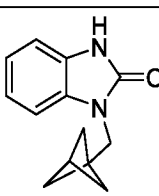
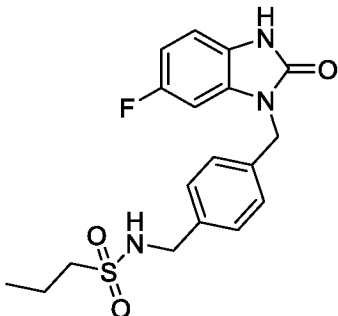
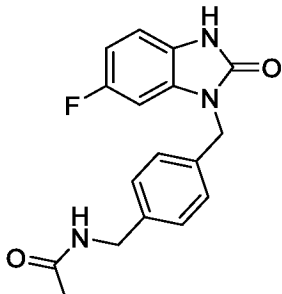
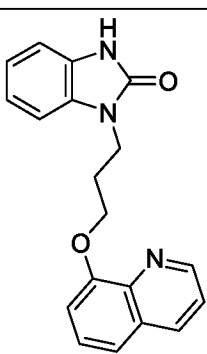
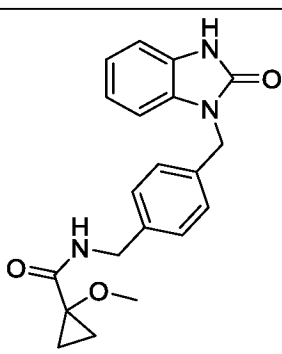
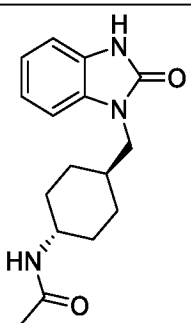
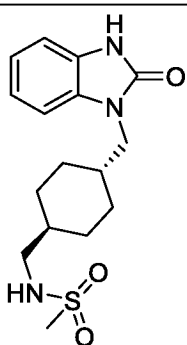
 <chem>CC(=O)Nc1ccc(cc1CN2C(=O)Nc3ccccc32)F</chem> ;	 <chem>O=C1Nc2ccccc2N1Cc3c[nH]c4ccccc34</chem> ;
 <chem>CC1(C)C#NCC1c2ccc(cc2)CN3C(=O)Nc4ccccc43</chem> ;	 <chem>O=C1Nc2ccccc2N1Cc3cc(Cl)cc(s3)CN4CCCC4=O</chem> ;
 <chem>CCN(C)CCc1ccncc1CN2C(=O)Nc3ccccc32</chem> ;	 <chem>CC(=O)NCCc1cc(Cl)cc(s1)CN2C(=O)Nc3ccccc32</chem> ;
 <chem>CS(=O)(=O)NCc1cc(Cl)cc(s1)CN2C(=O)Nc3ccccc32</chem> ;	 <chem>CC(=O)NCCc1cc(C)cc(s1)CN2C(=O)Nc3ccccc32</chem> ;
 <chem>O=C1Nc2ccccc2N1Cc3ccncc3CN4CCCC4=O</chem> ;	 <chem>N#Cc1c[nH]c2ccccc12CN3C(=O)Nc4ccccc43</chem> ;

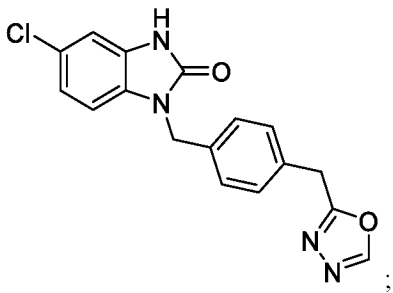
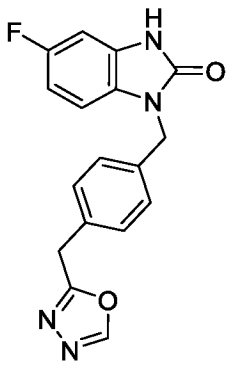
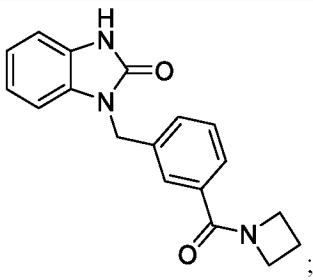
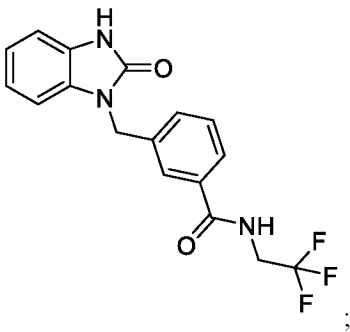
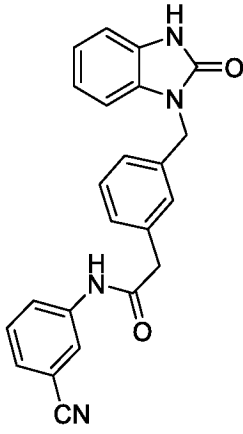
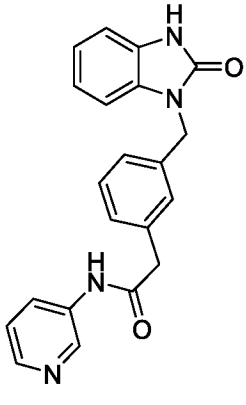
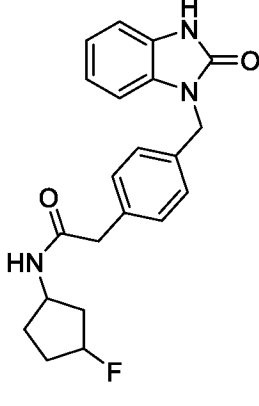
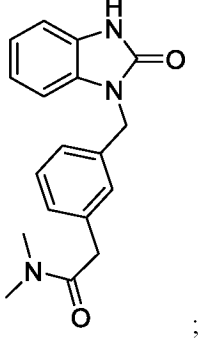
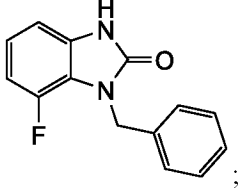
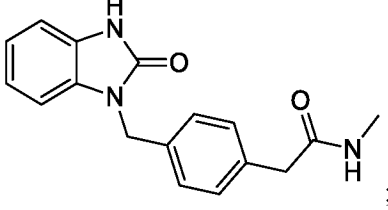
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;

 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;

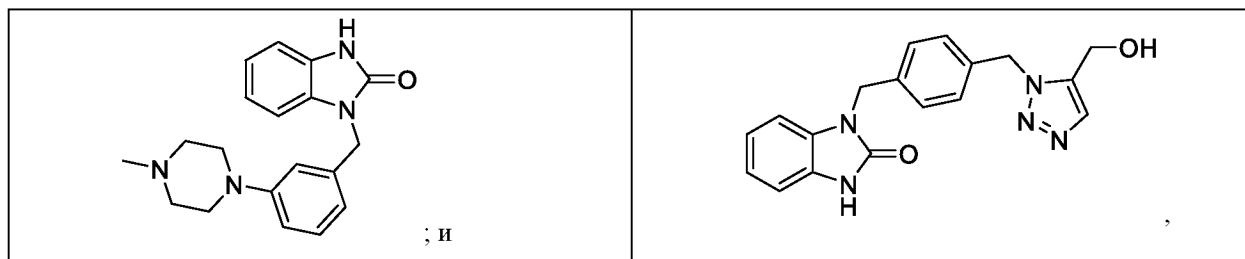
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;

 <chem>C1=CC=C(C=C1)CN2C(=O)N(C2F)C3=CC=CC=C3</chem> ;	 <chem>CS(=O)(=O)Nc1ccc(cc1)CN2C(=O)N(C2F)Cc3ccc(cc3)CN4C(=O)N(C4)C5=CC=CC=C5</chem> ;
 <chem>c1cc(ccc1)CN2C(=O)N(C2)Cc3ccc(cc3)CN4C=NN=C4</chem> ;	 <chem>N#CCC1(C)CC1c2cc(Cl)nc(Cc3ccccc3N4C(=O)N(C4)Cc5ccccc5)cn2</chem> ;
 <chem>O=C1CCN(C1)Cc2ccc(cc2)CN3C(=O)N(C3)C4=CC=C(C=C4)F</chem> ;	 <chem>C1CCOC1Cc2ccc(cc2)CN3C(=O)N(C3)Cc4ccccc4N5C(=O)N(C5)Cc6ccccc6</chem> ;
 <chem>COc1ccccc1CN2C(=O)N(C2)C3=CC=C(C=C3)C</chem> ;	 <chem>O=C1CCN(C1)Cc2ccc(cc2)CN3C(=O)N(C3)C4=CC=C(C=C4)F</chem> ;
 <chem>CC(C1CCCCC1)N2C(=O)N(C2)C3=CC=CC=C3</chem> ;	 <chem>CC(C1=CC=CC=C1)N2C(=O)N(C2)C3=CC=CC=C3</chem> ;

 <chem>CN1C(=O)c2cc(Cl)ccc2N1Cc3ccc(OC)cc3</chem> ;	 <chem>CN1C(=O)c2ccccc2N1Cc3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem> ;
 <chem>CN1C(=O)c2ccccc2N1Cc3ccccc3OC</chem> ;	 <chem>CN1C(=O)c2ccccc2N1Cc3ccccc3OC</chem> ;
 <chem>CN1C(=O)c2ccccc2N1Cc3ccccc3C(=O)N1Cc4ccccc4N1</chem> ;	 <chem>CN1C(=O)c2ccccc2N1Cc3C4C=CC5C4C=CC35</chem> ;
 <chem>CCS(=O)(=O)NCc1ccc(cc1)CN2C(=O)c3cc(F)ccc3N2</chem> ;	 <chem>CC(=O)NCc1ccc(cc1)CN2C(=O)c3cc(F)ccc3N2</chem> ;
 <chem>CN1C(=O)c2ccccc2N1CCCOc3ccc4nc5ccccc345</chem> ;	 <chem>CN1C(=O)c2ccccc2N1Cc3ccc(cc3)NC(=O)C4OC5C4C=CC35</chem> ;
 <chem>CC(=O)NC[C@H]1CCCCC1CN2C(=O)c3ccccc3N2Cc4ccccc4</chem> ;	 <chem>CCS(=O)(=O)NC[C@H]1CCCCC1CN2C(=O)c3ccccc3N2Cc4ccccc4</chem> ;

 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;

 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;
 ;	 ;



или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Способ лечения рака, предусматривающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-19.

21. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-19 для лечения рака у нуждающегося в этом пациента.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-19 и фармацевтически приемлемый носитель.